

貯法：2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

ベンリスタ皮下注200mgオートインジェクター

ベンリスタ皮下注200mgシリンジ

Benlysta for S.C. injection



規制区分：

生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品^注
注) 注意—医師等の処方箋
により使用すること

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号	22900AMX00987	22900AMX00988
販売開始	2017年12月	

1. 警告

1.1 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療を開始すること。[11.1.2参照]

1.2 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[8.3、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勧告すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2.3 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[8.4参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベンリスタ皮下注200mg オートインジェクター	ベンリスタ皮下注200mg シリンジ
有効成分	1mL中 ベリムマブ（遺伝子組換え） 200mg	
添加剤	L-アルギニン塩酸塩	5.3mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.2mg
	L-ヒスチジン	0.65mg
	ポリソルベート80	0.1mg
その他、添加剤として等張化剤を含有する。		

本剤はマウスミエローマ細胞を用いて製造される。本剤の製造工程に使用する培地成分の製造にウシ乳由来のペプトン及びカゼイン加水分解物、並びにブタ膵臓由来バンクレアチンを使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	ベンリスタ皮下注200mg オートインジェクター	ベンリスタ皮下注200mg シリンジ
剤形・性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液の充填済オートインジェクター又はシリンジ剤	
pH	5.7～6.3	
浸透圧	270～330mOsm/kg	

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 過去の治療において、ステロイド、免疫抑制薬等による全身性エリテマトーデスに対する適切な治療を行っても、疾患活動性を有する場合に、本剤を上乗せして投与すること。
- 5.2 抗核抗体、抗dsDNA抗体等の自己抗体が陽性であることが確認された全身性エリテマトーデス患者に使用すること。
- 5.3 臨床試験において、重症のループス腎炎又は重症の中枢神経ループスを有する全身性エリテマトーデス患者に対する有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.1参照]
- 5.4 17.臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを1週間の間隔で皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から6ヵ月以内に得られる。6ヵ月以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
- 7.2 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤との併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し医療機関に連絡するよう患者に指導し、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、安全な廃棄方法について指導すること。
- 8.2 本剤に関連した過敏症の発現が報告されており、重篤又は致命的な経過をたどることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明すること。[11.1.1参照]
- 8.3 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.2参照]
- 8.4 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。[2.3、9.1.2参照]
- 8.5 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

- 8.6 本剤を投与された患者において悪性腫瘍が報告されている。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。[15.1参照]
- 8.7 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3参照]
- 8.8 うつ病、自殺念慮及び自殺企図があらわれることがあるので、これらの事象が発現する可能性について患者及びその家族等に十分説明し、不眠、不安等の精神状態の変化があらわれた場合には速やかに担当医に連絡するよう指導すること。[9.1.4、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.2、8.3、11.1.2参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.4、11.1.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[8.4、11.1.2参照]

- ・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン γ 遊離試験等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBe抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.7参照]

9.1.4 うつ病、うつ状態又はその既往歴、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者

自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。[8.8、11.1.5参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的な問診を行うなど、注意すること。[11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠を希望する女性については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して、本剤投与の継続の可否を慎重に判断すること。また、本剤を中止する場合は、本剤の投与中止後少なくとも4ヵ月間までは有効な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルでベリムマブは胎盤を通過することが報告されている。妊娠中のサルに臨床曝露量（AUC）の0.4倍に相当するベリムマブを投与した時に、出生児で末梢血B細胞数の低値が認められたが、91日までに回復した。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルでベリムマブは乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、これらの症状が遅れてあらわれることがあり、この遅発性の反

応には、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等を含むこともある。[8.2参照]

11.1.2 感染症（18.7%）

肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、8.3、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（ β -Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

* 11.1.5 うつ病（0.4%）、自殺念慮（0.2%）、自殺企図（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
* 過敏症		血管性浮腫
皮膚	注射部位反応	発疹、蕁麻疹
その他	発熱	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

14.2 薬剤投与前の注意

投与前に常温で30分程度放置すること。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 注射部位は腹部又は大腿部とすること。

14.3.2 同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。また、皮膚が敏感な部位、内出血、発赤又は硬結のある部位には注射しないこと。

14.3.3 ベリムマブ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤から本剤に切り替える場合、点滴静注の最終投与から1～4週後に本剤の投与を開始すること。

14.3.4 本剤は1回使用の製剤であり、1回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、国際共同第Ⅲ相試験のBEL112341試験において、本剤200mg群で0.4/100人年、プラセボ群で0.4/100人年であった。また、点滴静注用製剤の国際共同第Ⅲ相試験のBEL113750試験における悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、本剤10mg/kg群で0.2/100人年、プラセボ群で0/100人年であった。海外第Ⅲ相試験のBEL110751試験、BEL110752試験を含む併合解析では、本剤10mg/kgを投与された患者において悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）は報告されなかった。[8.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に、本剤200mgを単回皮下投与した時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図1及び表1に示す¹⁾。

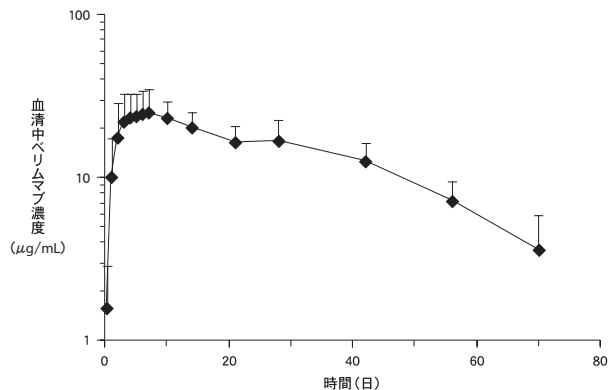


図1 健康成人男性に本剤200mgを単回皮下投与した時のベリムマブの血清中濃度推移（平均値+標準偏差、8例）

表1 健康成人男性に本剤200mgを単回皮下投与した時の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ (8例)

薬物動態パラメータ	幾何平均値 (95%信頼区間)
Cmax (μg/mL)	25.98 (19.91,33.91)
tmax (day) 注1)	6.50 (4.00-14.00)
AUC _(0-∞) (day・μg/mL)	1025.2 (771.5,1362.4)
t _{1/2} (day)	15.94 (11.35,22.39)

注) tmax: 中央値 (範囲)

16.1.2 反復投与

全身性エリテマトーデス (SLE) 患者に本剤200mgを反復皮下投与した時の母集団薬物動態解析による血清中ベリムマブの薬物動態パラメータの推定値を表2に示す。

表2 本剤200mgを皮下投与した時の定常状態の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ (母集団薬物動態解析)

薬物動態パラメータ	SLE患者 (554例) 注1)	日本人SLE患者 (13例) 注2)
Cmax (μg/mL)	106 (103-109)	117 (98.0-140)
tmax (day)	2.52 (2.50-2.55)	2.37 (2.24-2.52)
AUC _(0-∞) (day・μg/mL)	715 (693-738)	781 (649-939)
消失相のt _{1/2} (day)	18.9 (18.3-19.4)	14.9 (12.3-18.0)
CL (mL/day)	208 (201-214)	190 (158-228)
V _{ss} (mL)	5133 (4973-5298)	3520 (2968-4175)

幾何平均値 (95%信頼区間)

注1) BEL112341試験の薬物動態解析対象全例

注2) BEL112341試験の薬物動態解析対象の日本人症例

16.2 吸収

本剤を皮下投与した時の生物学的利用率は約77%であった¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (BEL112341試験)

既存のSLE治療^{注1)} (単剤又は併用) を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア8以上の疾患活動性を有するSLE患者 (重症のループス腎炎及び重症の中樞神経ループスは除外) 836例 (日本人患者29例を含む) を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験 (52週間) を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤200mg又はプラセボを1週間ごとに皮下投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index (SRI) ²⁾ のレスポンス率^{注2)} について、52週時では本剤200mg群において61.4%、プラセボ群において48.4%であり、本剤群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意にSRIレスポンス率が高かった (調整済みオッズ比1.68、95%信頼区間: 1.25-2.25、p=0.0006) (表1)。日本人集団 (プラセボ群16例、本剤200mg群13例) の52週時のSRIレスポンス率は、プラセボ群で75.0%、本剤200mg群で53.8%であったが、ベースライン時の層別因子も含めたロジスティック回帰モデルを用いた52週時のSRIレスポンス率のオッズ比 (95%信頼区間) は1.02 (0.14-7.65) であった³⁾。

副作用発現頻度は、本剤群で31.1% (173/556例) であった。主な副作用は、ウイルス性上気道感染2.9% (16/556例)、細菌性尿路感染2.7% (15/556例)、鼻咽頭炎2.3% (13/556例) であった。

[5.3、7.2参照]

表1 52週時のSRIレスポンス率

全体集団		
	プラセボ群	本剤200mg群
	280例	556例
52週時の評価例数 ^{注a)}	279	554
SRIレスポンス率、例数 (%)	135 (48.4)	340 (61.4)
プラセボ群との差、%	-	12.98
プラセボ群との調整済みオッズ比 (95%CI) ^{注b)}	-	1.68 (1.25,2.25)
p値 ^{注b)}	-	0.0006
日本人集団		
	プラセボ群	本剤200mg群
	16例	13例
52週時の評価例数	16	13
SRIレスポンス率、例数 (%)	12 (75.0)	7 (53.8)
プラセボ群との差、%	-	-21.15
プラセボ群との調整済みオッズ比 (95%CI) ^{注c)}	-	1.02 (0.14,7.65)

注a) Intention-to-treat集団のうち3例がベースラインのPGA評価がなかったためSRIの評価には含まなかった。

注b) 投与群、ベースラインのSELENA SLEDAIスコア (9点以下vs.10点以上)、ベースラインの補体 (C3及び/又はC4の低値vs.それ以外) 及び人種 (黒人vs.その他) を共変量として、本剤200mg群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

注c) 投与群、ベースラインのSELENA SLEDAIスコア (9点以下vs.10点以上)、ベースラインの補体 (C3及び/又はC4の低値vs.それ以外) を共変量として、本剤200mg群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

注1) 既存のSLE治療とは、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID又は免疫抑制薬 (アザチオプリン等) 等による治療とした。なお、ステロイドの投与量はプレドニゾロン換算で、単独の場合は7.5-40mg/日、他のSLE治療薬との併用の場合は0-40mg/日とした。

注2) SRIレスポンス率は、以下の疾患活動性を評価する複数の指標を用いて定義される。

- ・SELENA SLEDAIスコアが4点以上改善 (減少)
- ・PGAの悪化なし (スコアの増加が0.3点未満)
- ・BILAGでカテゴリーAに悪化した臓器系がない、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

Bリンパ球刺激因子 (BLyS) はB細胞のアポトーシスを抑制し、形質細胞への分化を促進させる蛋白質である⁴⁾。血漿中BLyS濃度は健康成人と比較してSLE患者で高く⁵⁾、SLE患者ではBLyS濃度と疾患活動性スコアとの間に関連性が認められる^{5)、6)}。ベリムマブは可溶性BLySに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、可溶性BLySに結合し、その活性を阻害する。

18.2 B細胞に対する作用

18.2.1 ベリムマブは*in vitro*において、可溶性BLySに結合することによりヒト及びカニクイザルBLyS誘発B細胞増殖を抑制した⁷⁾。

18.2.2 ベリムマブは、ヒトBLyS投与マウスに誘発される脾臓重量、脾臓B細胞数及び血清中IgA濃度の増加を抑制した⁷⁾。また、カニクイザルへの反復静脈内⁷⁾及び皮下投与により持続的なB細胞数減少作用を示した。

18.2.3 ベリムマブは、SLE患者を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相試験^{3)、8)、9)}において、静脈内投与又は皮下投与によりプラセボと比較してB細胞サブセットの細胞数を減少させた。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般的名称: ベリムマブ (遺伝子組換え)

Belimumab (Genetical Recombination)

本質: ベリムマブは、可溶性Bリンパ球刺激因子 (BLyS) に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ベリムマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。ベリムマブは、453個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ1鎖) 2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖 (λ鎖) 2分子で構成される糖タンパク質 (分子量: 約147,000) である。

分子式: C₆₃₅₈H₉₈₆₈N₁₇₂₈O₂₀₀₈S₄₄ (糖鎖部分を含まない)

分子量: 約147,000

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

<ベンリスタ皮下注200mgオートインジェクター>

1mL [1オートインジェクター]

<ベンリスタ皮下注200mgシリンジ>

1mL [1シリンジ]

23. 主要文献

- 1) Shida Y, et al. : J Clin Pharm Ther. 2014 ; 39 : 97-101
- 2) Furie RA, et al. : Arthritis Rheum. 2009 ; 61 : 1143-1151
- 3) 社内資料: SLE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (皮下注用製剤、BEL112341試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6)
- 4) La Cava A. : Clin Immunol. 2013 ; 148 : 322-327
- 5) Zhao LD, et al. : Lupus. 2010 ; 19 : 1534-1549
- 6) Petri M, et al. : Arthritis Rheum. 2008 ; 58 : 2453-2459
- 7) Baker KP, et al. : Arthritis Rheum. 2003 ; 48 : 3253-3265
- 8) 社内資料: SLE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (点滴静注用製剤、BEL113750試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6)
- 9) 社内資料: SLE患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (点滴静注用製剤、BEL110751試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>