

ベンリスタ点滴静注用 120mg
ベンリスタ点滴静注用 400mg
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
に係る
医薬品リスク管理計画書

グラクソ・スミスクライン株式会社

(別紙様式2)

ベンリスタ点滴静注用 120mg、ベンリスタ点滴静注用 400mg、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 シリンジに係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①ベンリスタ点滴静注用120mg ②ベンリスタ点滴静注用400mg ③ベンリスタ皮下注200mg オートインジェクター ④ベンリスタ皮下注200mg シリンジ	有効成分	ベリムマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87399
提出年月日		令和6年10月21日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な過敏症	間質性肺炎	該当なし
重篤な感染症 (結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)	悪性腫瘍	
B型肝炎ウイルスの再活性化	免疫原性	
進行性多巣性白質脳症 (PML)	予防接種における免疫反応性への影響	
うつ病、自殺念慮、自殺企図		

1.2. 有効性に関する検討事項	
使用実態下における有効性	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査 (成人)
特定使用成績調査 (小児**) **本剤の点滴静注用製剤に対する調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査 (成人)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
1. 電子添文による情報提供
2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
医療関係者向け資材の作成と配布 (「適正使用ガイド」)
患者向け資材の作成と配布 (「ベンリスタを投与される患者さんとご家族の方へ～うつ病の症状について～」)
患者向け資材の作成と配布 (「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」)
適正使用に関する納入前の確実な情報提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：グラクソ・スミスクライン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2017年9月27日	薬効分類	①②③④87399
再審査期間	8年間	承認番号	①22900AMX00985000 ②22900AMX00986000 ③22900AMX00987000 ④22900AMX00988000
国際誕生日	2011年3月9日		
販売名	①ベンリスタ点滴静注用 120mg ②ベンリスタ点滴静注用 400mg ③ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクター ④ベンリスタ皮下注 200mg シリンジ		
有効成分	ベリムマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	①1 バイアル中にベリムマブ（遺伝子組換え）を 136mg 含有する凍結乾燥注射剤 ②1 バイアル中にベリムマブ（遺伝子組換え）を 432mg 含有する凍結乾燥注射剤 ③1 オートインジェクター（1mL）にベリムマブ（遺伝子組換え）を 200mg 含有する注射剤 ④1 シリンジ（1mL）にベリムマブ（遺伝子組換え）を 200mg 含有する注射剤		
用法及び用量	①②通常、成人及び5歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回 10mg/kg を初回、2週後、4週後に点滴静注し、以後4週間の間隔で投与する。 ③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。 通常、5歳以上の小児には、ベリムマブ（遺伝子組換え）として1回 200mg を、体重に応じ以下の間隔で皮下注射する。		

	<p>40kg 以上：1 週間の間隔</p> <p>15kg 以上 40kg 未満：2 週間の間隔</p> <p>④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。</p>
効能 又は 効果	①②③④既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス
承認条件	<p>[①②成人／小児、③④成人]</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>[③小児]</p> <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
備考	<p>2017 年 9 月 27 日に、既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスの効能及び効果にて承認事項一部変更承認を取得（成人、静注及び皮下注）</p> <p>2019 年 9 月 20 日に、既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスの効能及び効果にて承認事項一部変更承認を取得（小児、静注）</p> <p>2024 年 6 月 24 日に、既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスの効能及び効果にて承認事項一部変更承認を取得（小児、ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクター）</p>

変更の履歴	
前回提出日	令和 6 年 6 月 24 日
変更内容の概要：	<p>1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」から「製造販売後臨床試験（BEL114333 試験からの継続投与試験）」、「製造販売後臨床試験（BEL116027 試験からの継続試験）」及び「製造販売後臨床試験（BEL114055 試験からの継続試験）」を削除</p>

2. 特定使用成績調査（小児）調査票 1（改訂年月日：2024 年 5 月 24 日（第 3.0 版））のレイアウト調整（軽微な変更）
3. 「1.1. 安全性検討事項」（「重篤な感染症」、「うつ病、自殺念慮、自殺企図」）の通常のリスク最小化活動に記載していた、「慎重投与」の記載を「特定の背景を有する患者に関する注意」に修正（軽微な変更）
4. 「1.1 安全性検討事項」（「B 型肝炎ウイルスの再活性化」、「間質性肺炎」）の通常のリスク最小化活動について、電子添文の記載に合わせ、「特定の背景を有する患者に関する注意」を追記（軽微な変更）
5. 「1.1 安全性検討事項」（「重篤な過敏症」）の通常のリスク最小化活動に記載していた、「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載を、「薬剤投与時の注意（点滴静注用）」に修正（軽微な変更）

変更理由：

1. BEL11433 及び BEL116027 試験は、患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験のため、通知に基づき削除。また、BEL114055 試験は、安全性検討事項や有効性に関する検討事項の検討のために承認審査の過程又は製造販売後に実施が必要と総合機構が判断した試験ではないため、通知に基づき削除。
 2. レイアウトのずれにより注釈の一部が隠れていたため再表示
- 3.4.5. 電子添文の新記載要領に応じた変更の反映

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
重篤な過敏症
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤等のモノクローナル抗体を含む蛋白質製剤の静脈内投与時に、過敏症及び infusion reaction の発現が報告されている。</p> <p>全身性エリテマトーデス（以下、SLE）患者を対象とした静脈内投与（iv）にて実施した 1 つの第Ⅱ相試験（LBSL02 試験）及び 2 つの第Ⅲ相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）（以下、IV-CRD 試験）の 52 週時までのデータにおいて、Infusion reaction の発現割合は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群よりも高かった [10 mg/kg-iv 群 11.9% (80/674 例)、プラセボ iv 群 9.6% (65/675 例)]。盲検下レビューにより特定された重篤で急性の infusion reaction 及び過敏症の発現割合は 10 mg/kg-iv 群 0.9% (6/674 例)、プラセボ iv 群 0.3% (2/675 例) であった。</p> <p>日本、韓国及び中国の SLE 患者を対象とした静脈内投与にて実施した第Ⅲ相試験（BEL113750 試験）の 52 週時までのデータにおいて、infusion reaction 及び過敏症の発現割合は 10 mg/kg-iv 群 13.6% (64/470 例)、プラセボ iv 群 13.6% (32/235 例) であった。重篤例はなかった。</p> <p>5～17 歳の SLE 患者を対象とした静脈内投与にて実施した第Ⅱ相試験（BEL114055 試験）の 52 週時までのデータにおいて、infusion reaction の発現割合は 10 mg/kg-iv 群 7.5% (4/53 例)、プラセボ iv 群 7.5% (3/40 例) であった。重篤例はなかった。</p> <p>また、遅発性過敏症が報告されており、市販後において iv 患者で死亡例が報告されている。</p> <p>SLE 患者を対象とした皮下投与（sc）にて実施した第Ⅲ相試験（BEL112341 試験）の 52 週時までのデータにおいて、投与時反応の発現割合は 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群より低かった [200 mg-sc 群 6.8% (38/556 例)、プラセボ sc 群 8.9% (25/280 例)]。重篤例は 200 mg-sc 群 0.2% (1/556 例) に対し、プラセボ sc 群では認められなかった。</p> <p>体重 15 kg 以上、5～17 歳の小児活動性 SLE 患者を対象とした第Ⅱ相試験（200908 試験）の 52 週時までのデータにおいて、アナフィラキシー反応による注射後全身性反応の発現割合は 12.0% (3/25 例) であった。重篤例はなかった。</p> <p>以上のとおり、臨床試験において重篤な過敏症の発現が認められ、重篤な過敏症の発現により死に至る可能性もあることから重要な特定されたリスクとした。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
<ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動

	<ul style="list-style-type: none"> ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 [成人] 2. 特定使用成績調査 [小児**] <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用実態下における発現率、重篤度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため。 2. 使用実態下における発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。 <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子添文の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」、「薬剤投与時の注意（点滴静注用）」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」） 2. 患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」） 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 3.適正使用に関する情報を医療関係者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため。 2. 患者及びその家族が本剤の自己注射の安全性に関する情報及び自己注射の方法を理解するため。
<p>重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>SLE 自体が感染のリスクが高く、免疫抑制剤の使用もリスクとなる。ベリムマブは B-リンパ球刺激因子 (BLyS) を抑制し、B 細胞及び免疫グロブリンを減少させるという作用機序を有するため、感染症への感受性を高める可能性がある。臨床試験において重篤な感染症が認められ、死亡に至った例も報告されている。</p> <p>IV-CRD 試験の 52 週時までのデータにおいて、MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」の発現割合は、10 mg/kg-iv 群 69.9% (471/674 例)、プラセボ iv 群 66.7% (450/675 例)、重篤な事象は 10 mg/kg-iv 群 5.2% (35/674 例)、プラセボ iv 群 5.2% (35/675 例) であった。感染症による死亡例は 10 mg/kg-iv 群 0.3% (2/674 例) に対し、プラセボ iv 群ではみられなかった。</p>

BEL113750 試験の 52 週時までのデータにおいて、「感染症および寄生虫症」の発現割合は 10 mg/kg-iv 群 51.1% (240/470 例)、プラセボ iv 群 50.6% (119/235 例)、重篤な事象は 10 mg/kg-iv 群 5.3% (25/470 例)、プラセボ iv 群 5.5% (13/235 例) であった。感染症による死亡例はなかった。

BEL114055 試験の 52 週時までのデータにおいて、「感染症および寄生虫症」の発現割合は 10 mg/kg-iv 群 56.6% (30/53 例)、プラセボ iv 群 70.0% (28/40 例)、重篤な事象は 10mg/kg-iv 群 7.5% (4/53 例)、プラセボ iv 群 12.5% (5/40 例) であった。感染症による死亡例はなかった。

BEL112341 試験の 52 週時までのデータにおいて、「感染症および寄生虫症」の発現割合は 200 mg-sc 群 55.4% (308/556 例)、プラセボ sc 群 56.8% (159/280 例)、重篤な事象は 200 mg-sc 群 4.1% (23/556 例)、プラセボ sc 群 5.4% (15/280 例) でした。感染症による死亡例は 200 mg-sc 群 0.5% (3/556 例) に対し、プラセボ sc 群ではみられなかった。

200908 試験の 52 週時までのデータにおいて、「感染症および寄生虫症」の発現割合は 72.0% (18/25 例)、重篤な事象は 4.0% (1/25 例) であった。感染症による死亡例はなかった。

以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査 [成人]
 2. 特定使用成績調査 [小児**]

【選択理由】

1. 使用実態下における発現率、重篤度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため。
2. 使用実態下における発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

電子添文の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」）
2. 患者向け資材の作成と配布（「ペンリスタの使い方」及び「ペンリスタを安全に使用していただくために」）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

1. 3.適正使用に関する情報を医療関係者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため。
2. 患者及びその家族が本剤の自己注射の安全性に関する情報及び自己注射の方法を理解するため。

B型肝炎ウイルスの再活性化

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の臨床試験*において、B型肝炎ウイルスの再活性化は報告されていないが、海外市販後に急性B型肝炎が報告されている。また、本剤と同じモノクローナル抗体薬を投与された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HBc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が認められている。

以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。

*第Ⅲ相試験（BEL110751、BEL110752、BEL113750及びBEL112341試験）及び第Ⅱ相試験（BEL114055試験）では、B型肝炎表面抗原（HBsAg）が陽性の患者は除外した。BEL112341試験の日本及びBEL113750試験では、HBsAgが陰性であるが、B型肝炎コア抗体（HBcAb）が陽性、又はHBsAg、HBcAbが陰性であるが、B型肝炎表面抗体（HBsAb）陽性でHBVワクチン接種歴のない患者も除外した。また、BEL113750試験の中国では、HBsAg陰性、HBcAb陽性であっても、HBV DNAが陰性であれば適格とした。BEL114055試験では、HBsAg、HBsAbが陰性であっても、HBcAbが陽性の場合にはさらにHBV DNA検査を実施し、陽性の場合には除外した。200908試験では、HBsAgが陽性、又はHBcAbが陽性の患者は除外した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査〔成人〕
 2. 特定使用成績調査〔小児**〕

【選択理由】

1. 使用実態下における発現率、重篤度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため。

	<p>2. 使用実態下における発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」） 2. 患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」） 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 3.適正使用に関する情報を医療関係者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため。 2. 患者及びその家族が本剤の自己注射の安全性に関する情報及び自己注射の方法を理解するため。
<p>進行性多巣性白質脳症（PML）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>PML はベリムマブを含む免疫抑制剤を使用する SLE 患者において報告されており、PML は死亡に至る可能性がある。BLyS 抑制作用により、PML を含む感染症のリスクを増加させる可能性がある。</p> <p>IV-CRD 試験、BEL113750 試験、BEL114055 試験、BEL112341 試験及び 200908 試験からの PML の報告はないが、市販後及び BEL115467 試験（注目すべき有害事象を検討する第 IV 相試験）で PML の報告があり、死亡例も報告されている。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 [成人] 2. 特定使用成績調査 [小児**] <p>【選択理由】</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 使用実態下における発現率、重篤度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため。 2. 使用実態下における発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。 <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」） 2. 患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」） 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 3.適正使用に関する情報を医療関係者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため。 2. 患者及びその家族が本剤の自己注射の安全性に関する情報及び自己注射の方法を理解するため。
	うつ病、自殺念慮、自殺企図
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>IV-CRD 試験の 52 週時までのデータにおけるうつ病の発現割合は 10 mg/kg-iv 群 8.6% (58/674 例)、プラセボ iv 群 8.3% (56/675 例) であり、重篤なうつ病の発現割合は 10 mg/kg-iv 群 0.6% (4/674 例)、プラセボ iv 群 0.3% (2/675 例) であった。自殺/自傷は 10 mg/kg-iv 群 0.1% (1/674 例)、プラセボ iv 群 0.1% (1/675 例) で、全て重篤であった。</p> <p>海外で実施された SLE 患者 4,003 例 (1:1 で無作為化) を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照製造販売後臨床試験 (BEL115467 試験) おける自殺念慮、自殺行動又は自傷行為に関する重篤な有害事象の発現割合は 10 mg/kg-iv 群 0.7% (15/2002 例)、プラセボ iv 群 0.2% (5/2001 例) であった。また、重篤なうつ病に関する有害事象の発現割合は 10 mg/kg-iv 群 0.3% (7/2002 例)、プラセボ iv 群 0.1%未満 (1/2001 例) であった。更に、本試験では試験期間中、約 4 週間に 1 回、コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) による自殺念慮及び自殺行為の評価が実施され、10 mg/kg-iv 群 2.4% (48/1974 例)、プラセボ iv 群 2.0% (39/1988 例) にそれぞれ自殺念慮又は自殺行動が認められた。</p> <p>200908 試験の 52 週時までのデータにおいて、うつ病及び自殺/自傷の報告はなかった。</p>

	<p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査〔成人〕 2. 特定使用成績調査〔小児**〕 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用実態下における発現率、重篤度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため。 2. 使用実態下における発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」） 2. 患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタを投与される患者さんとご家族の方へ～うつ病の症状について～」） 3. 患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」） 4. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 4.適正使用に関する情報を医療関係者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため。 2. 患者及びその家族が、本剤投与期間中に認められるうつ症状及びその際の対応を理解するため。 3. 患者及びその家族が本剤の自己注射の安全性に関する情報及び自己注射の方法を理解するため。

重要な潜在的リスク

間質性肺炎

重要な潜在的リスクとした理由：

BEL110751 試験の 76 週時までのデータ、及び BEL110752 試験及び BEL113750 試験の 52 週時までのデータにおいて、間質性肺炎の発現割合は 10 mg/kg-iv 群で 0.3% (3/1033 例)、1 mg/kg-iv 群で 0.2% (1/559 例) 及びプラセボ iv 群で 0.4% (3/797 例) であった。

BEL114055 試験の 52 週時までのデータにおいて、間質性肺炎の発現はみられなかった。

BEL112341 試験の 52 週時までのデータにおいて、間質性肺炎の発現割合は 200 mg-sc 群で 0.2% (1/556 例) 及びプラセボ sc 群で 0.4% (1/280 例) であった。このうち、本剤と関連ありと判断された間質性肺炎は 1 例であった (BEL110751 試験、10 mg/kg-iv 群)。

200908 試験の 52 週時までのデータにおいて、間質性肺炎の報告はなかった。

以上のとおり、臨床試験においては、発現例数は限られているものの、間質性肺炎の発現が認められたため、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査 [成人]
 2. 特定使用成績調査 [小児**]

【選択理由】

1. 使用実態下における発現率、重篤度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため。
2. 使用実態下における発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」）

	<p>2. 患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」）</p> <p>3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 3.適正使用に関する情報を医療関係者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため。</p> <p>2. 患者及びその家族が本剤の自己注射の安全性に関する情報及び自己注射の方法を理解するため。</p>
<p>悪性腫瘍</p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>SLE 患者では悪性腫瘍の発現に対するリスクが報告されており、また、本剤を含む免疫調節作用を持つ生物学的製剤において悪性腫瘍が懸念される。</p> <p>IV-CRD 試験の 52 週時までのデータにおいて、悪性腫瘍の発現割合は 10 mg/kg-iv 群 0.4% (3/674 例)、プラセボ iv 群 0.3% (2/675 例) であった。</p> <p>BEL113750 試験の 52 週時までのデータにおいて、悪性腫瘍の発現割合は 10 mg/kg-iv 群 0.2% (1/470 例) に対し、プラセボ iv 群ではみられなかった。</p> <p>BEL114055 試験の 52 週時までのデータにおいて、悪性腫瘍の発現はみられなかった。</p> <p>BEL112341 試験の 52 週時までのデータにおいて、悪性腫瘍の発現割合は 200 mg-sc 群 0.4% (2/556 例)、プラセボ sc 群 0.4% (1/280 例) であった。</p> <p>200908 試験の 52 週時までのデータにおいて、悪性腫瘍の発現はみられなかった。</p> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 [成人] 2. 特定使用成績調査 [小児**] <p>【選択理由】</p> <p>1. 使用実態下における発現率、重篤度、好発時期、発現リスク因子等を確認するため。</p> <p>使用実態下における発現状況を把握し、新たな追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の可否を検討するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子添文の「警告」、「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」） 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 適正使用に関する情報を医療関係者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため。</p>
--

免疫原性

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>タンパクを含む生物製剤は免疫原性を有する可能性があり、クリアランスの増強を誘導し、効果を下げ、副作用発現率を上げる。</p> <p>BEL110751 及び BEL110752 試験の 76 週時におけるデータでの抗ベリムマブ抗体は 10 mg/kg-iv 群で 1.6% (9/563 例) にみられた。ベリムマブ投与後に抗ベリムマブ抗体が認められた被験者で軽度の infusion reaction がみられた。</p> <p>BEL113750 試験の 52 週時までのデータにおいて、抗ベリムマブ抗体は 10 mg/kg-iv 群で 0.2% (1/470 例) にみられた。</p> <p>BEL114055 試験及び BEL112341 試験の 52 週時までのデータにおいては、ベリムマブに対する免疫原性を示した被験者はいなかった。</p> <p>200908 試験の 52 週時までのデータにおいて、ベリムマブに対する免疫原性応答が一過性又は持続性の陽性となった被験者はいなかった。</p> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p>

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動で収集された免疫原性に関連する副作用の発現状況を評価し、必要に応じて更なるリスク最小化活動を検討するため。</p>
--

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」） 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 適正使用に関する情報を医療関係者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため。</p>
--

予防接種における免疫反応性への影響

重要な潜在的リスクとした理由：

ベリムマブによる B 細胞への影響を考慮すると、BLyS の不活化により液性免疫反応を低下させ、予防接種への反応を阻害する可能性がある。免疫抑制状態にある患者に対して生ワクチンを接種することにより死に至るおそれがある。

しかしながら、23 価肺炎球菌ワクチン接種に対する本剤の影響を評価した小規模の臨床試験では、23 価肺炎球菌ワクチン接種時に本剤を投与中であった患者と投与していなかった患者では 1 種類以上の血清型で陽性反応が得られた被験者の割合に差は見られなかった。BEL110751 試験のサブ試験において、本剤投与前に破傷風、肺炎球菌及びインフルエンザの予防ワクチンを接種した患者では本剤投与後にワクチンの抗体価に大きな変化はなかった。

以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動で収集された予防接種における免疫反応性への影響に関連する副作用の発現状況を評価し、必要に応じて更なるリスク最小化活動を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
電子添文の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」）
 2. 患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」）
 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

1. 3.適正使用に関する情報を医療関係者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため。
2. 患者及びその家族が本剤の自己注射の安全性に関する情報及び自己注射の方法を理解するため。

重要な不足情報
該当なし

**本剤の点滴静注用製剤に対する調査

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における SLE 患者（成人）に対する有効性に関する情報収集を行うため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（成人）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下における有効性の検討を目的とし、安全性に関する評価とともに、有効性に関する情報も収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（成人）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、B型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML）、間質性肺炎、悪性腫瘍、うつ病、自殺念慮、自殺企図</p> <p>【目的】 使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報収集、評価</p> <p>【実施計画】 実施期間：本剤の発売から調査票回収対象とする症例の観察期間（追跡調査を実施している場合は、追跡調査期間）終了3ヵ月後又は承認条件解除日のいずれか遅い方まで（調査票回収対象は、2018年10月31日までに本剤が投与開始された症例とし、2018年11月1日以降に投与開始された症例の調査票回収は必要に応じ実施する）。</p> <p>目標症例数：安全性解析対象症例として600例</p> <p>実施方法：全例調査方式にて実施。観察期間は本剤投与開始日から52週。また、観察期間終了時点で本剤投与継続している症例について、可能な限り2年間の追跡調査を実施し、死亡に至った有害事象、重篤な感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、悪性腫瘍の発現状況を確認する。</p> <p>重点調査事項：重篤な過敏症、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、B型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML）、間質性肺炎、悪性腫瘍、うつ病、自殺念慮、自殺企図</p> <p>なお、臨床試験の結果、点滴静注用製剤及び皮下投与製剤の安全性プロファイルは同様の傾向を示しており、また、使用実態下では製剤を切り替えて投与する場合が想定されることから、製剤毎の調査は実施せず、同一調査内で製剤情報等も収集することにより、切り替え例についても検討する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">● 目標症例数 本剤はその作用機序から感染症への感受性を高める可能性がある。臨床試験において致命的な経過をたどった症例も報告されていることから重篤な感染症に注目

すると、第 III 相国際共同試験〔BEL113750 試験（静脈内投与）、BEL112341 試験（皮下投与）〕において重篤な有害事象「感染症および寄生虫症」（SOC）の発現率はそれぞれ 5.3%（25/470 例）、4.1%（23/556 例）であった。

第 III 相国際共同試験の結果より、重篤な感染症の閾値となる発現率を 5.3%とすると、仮に真のリスクが閾値の 1.5 倍以上存在した場合に、閾値 5.3%に対する検出力が 80%以上となるよう推定精度を担保した上で製造販売後調査における発現率を確認するために必要な症例数は 553 例となることから、目標症例数を 600 例とする特定使用成績調査において重篤な感染症の発現状況に関する検討が可能であると考えられる。なお、第 III 相国際共同試験において 1 例に発現した副作用の発現率は 0.2%であり、600 例で発現率 0.2%の副作用を少なくとも 1 例検出する検出力は 69.9%である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時
安全性及び有効性情報について包括的な検討を行うため。
- 再審査申請時
回収された全ての調査票の固定データより得られた集計解析結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 安全性検討事項について、本剤による副作用としての発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、必要に応じて電子添文や資材の改訂要否を検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

特定使用成績調査（小児**） **本剤の点滴静注用製剤に対する調査

【安全性検討事項】

重篤な過敏症、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、B 型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML）、間質性肺炎、悪性腫瘍、うつ病、自殺念慮、自殺企図

【目的】

使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価

【実施計画】

実施期間：小児用量の承認日から調査票回収対象とする症例の観察期間（追跡調査を実施している場合は、追跡調査期間）終了 3 ヶ月後又は承認条件解除日のいずれか遅い方

目標症例数：安全性解析対象症例として 115 例

実施方法：全例調査方式にて実施。観察期間は本剤投与開始日から 52 週。また、観察期間終了時点で本剤投与継続している症例について、可能な限り 2 年間の追跡調査を実施し、死亡に至った有害事象、重篤な感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、悪性腫瘍の発現状況を確認する。

【実施計画の根拠】

- 目標症例数

本剤はその作用機序から感染症への感受性を高める可能性がある。成人の臨床試験において致命的な経過をたどった症例も報告されていることから重篤な感染症に注目すると、第 II 相国際共同試験（BEL114055 試験）において重篤な有害事象「感染症および寄生虫症」（SOC）の発現率は 10 mg/kg-iv 群 7.5%（4/53 例）であった。

第 II 相国際共同試験の結果より、重篤な感染症の閾値となる発現率を 7.5%とすると、仮に真のリスクが閾値の 2 倍以上存在した場合に、閾値 7.5%に対する検出力が 80%以上となるよう推定精度を担保した上で製造販売後調査における発現率を確認するために必要な症例数は 112 例となることから、目標症例数を 115 例（安全性解析対象）とする特定使用成績調査において重篤な感染症の発現状況に関する検討が可能であると考ええる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時

安全性情報について包括的な検討を行うため。

- 再審査申請時

回収された全ての調査票の固定データより得られた集計解析結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 安全性検討事項について、本剤による副作用としての発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、必要に応じて電子添文や資材の改訂要否を検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（成人）	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項「特定使用成績調査（成人）」を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要：	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 電子添文による情報提供 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 	
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」）	
<p>【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、B型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML）、うつ病、自殺念慮、自殺企図、間質性肺炎、悪性腫瘍、免疫原性、予防接種における免疫反応性への影響</p> <p>【目的】 安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を医療関係者に対して周知する。</p> <p>【具体的な方法】 医療関係者向け資材「適正使用ガイド」を納入施設に対して、医薬情報担当者が配布・説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時において、安全性検討事項の発現状況を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>	
患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタを投与される患者さんにご家族の方へ～うつ病の症状について～」）	
<p>【安全性検討事項】 うつ病、自殺念慮、自殺企図</p> <p>【目的】 患者及びその家族が、本剤投与期間中に認められるうつ症状及びその際の対応を理解する。</p> <p>【具体的な方法】 患者向け資材「ベンリスタを投与される患者さんにご家族の方へ～うつ病の症状について～」を用いて、患者及びその家族が本剤投与によるリスクと対処法を理解できるように、医療機関での活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時において、安全性検討事項の発現状況を確認し、リスク最小化</p>	

	<p>策の更なる強化が必要と判断される場合、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>
<p>患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、B型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML）、うつ病、自殺念慮、自殺企図、間質性肺炎、予防接種における免疫反応性への影響</p> <p>【目的】 患者が本剤の自己注射の安全性に関する情報及び自己注射の方法を理解する。</p> <p>【具体的な方法】 患者向け資材「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」を用いて、患者及びその保護者が本剤投与によるリスクと対処法を理解し、患者自ら確実に投与できるように、医療機関での活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時において、安全性検討事項の発現状況を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>
<p>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</p>	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、B型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML）、うつ病、自殺念慮、自殺企図、間質性肺炎、悪性腫瘍、免疫原性、予防接種における免疫反応性への影響</p> <p>【目的】 本剤の適正使用を促進し、安全性を確保する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 原則として本剤の納入前に、処方予定医師に対し、本剤の安全性プロファイルや適正使用、安全対策並びに全例調査への協力について説明し、理解を得る。 ● 初回納入施設に対して、本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応等適正使用に必要な情報、及び全例調査について、情報提供を行う。重篤な感染症等に対する迅速な対応を含む緊急時に十分に措置できる医療機関で使用する事又は前記を満たす施設と協力体制を構築したうえで使用することの重要性を説明し、理解を得る。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p>

	安全性定期報告の報告時、全例調査の最終報告の報告時に実施方法等について検討する。
--	--

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査(成人)	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（平成30年8月3日提出）
市販直後調査（小児**）	該当せず	小児用量（点滴静注用）の承認取得から6ヵ月後	終了	作成済（令和2年5月15日提出）
特定使用成績調査（成人）	600例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 再審査申請時 	実施中	再審査申請時
特定使用成績調査（小児**）	115例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 再審査申請時 	実施中	再審査申請時

**本剤の点滴静注用製剤に対する調査

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査（成人）	600例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 再審査申請時 	実施中	再審査申請時

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（成人）	販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査（小児**）	小児用量（点滴静注用）の承認 取得から6ヵ月後	終了
医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」）	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタを投与される患者さんにご家族の方へ～うつ病の症状について～」）	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」）	安全性定期報告書提出時	実施中
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	安全性定期報告書提出時	実施中

**本剤の点滴静注用製剤に対する調査