

## 市販直後調査

2023年12月～2024年6月

対象：乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、  
X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

2023年12月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号

873999

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヒト化抗ヒト IL-17A/IL-17F モノクローナル抗体製剤

**ビンゼレックス®皮下注160mg シリンジ**  
**ビンゼレックス®皮下注160mg オートインジェクター**

Bimzelx® Syringe for S.C injection

Bimzelx® Autoinjector for S.C injection

ビメキズマブ（遺伝子組換え）製剤

剤形	ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ：注射剤 ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター：注射剤		
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ：1.0mL 中ビメキズマブ（遺伝子組換え）160mg 含有 ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター：1.0mL 中ビメキズマブ（遺伝子組換え）160mg 含有		
一般名	和名：ビメキズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Bimekizumab（Genetical Recombination）（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ	ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター
	製造販売承認年月日	2022年1月20日	2022年1月20日
	薬価基準収載年月日	2022年4月20日	2022年4月20日
	販売開始年月日	2022年4月20日	2022年4月20日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：ユーシービージャパン株式会社		
医薬情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	ユーシービージャパン株式会社 ユーシービーケアーズ コンタクトセンター 〒160-0023 東京都新宿区西新宿8丁目17番1号 TEL：0120-093-189 受付時間 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く）		

本IFは2023年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ」でGS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

オートインジェクター

(01)14987700000185

シリンジ

(01)14987700000178

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 2
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 4

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 5
2. 一般名…………… 5
3. 構造式又は示性式…………… 6
4. 分子式及び分子量…………… 6
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 7
6. 慣用名，別名，略号，記号番号…………… 7

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 8
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 8
3. 有効成分の確認試験法，定量法…………… 8

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 9
2. 製剤の組成…………… 10
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 10
4. 力価…………… 10
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 11
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 11
9. 溶出性…………… 11
10. 容器・包装…………… 11
11. 別途提供される資材類…………… 12
12. その他…………… 12

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 13
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 13
3. 用法及び用量…………… 14
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 18
5. 臨床成績…………… 19

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 113
2. 薬理作用…………… 113

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 118
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 121
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 122
4. 吸収…………… 122
5. 分布…………… 122
6. 代謝…………… 123
7. 排泄…………… 124
8. トランスポーターに関する情報…………… 124
9. 透析等による除去率…………… 124
10. 特定の背景を有する患者…………… 124
11. その他…………… 124

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 125
2. 禁忌内容とその理由…………… 126
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 126
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 126
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 127
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 128
7. 相互作用…………… 130
8. 副作用…………… 130
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 142
10. 過量投与…………… 142
11. 適用上の注意…………… 143
12. その他の注意…………… 144

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 147
2. 毒性試験…………… 148

## Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 152
2. 有効期間…………… 152
3. 包装状態での貯法…………… 152
4. 取扱い上の注意…………… 152
5. 患者向け資材…………… 152
6. 同一成分・同効薬…………… 152
7. 国際誕生年月日…………… 152
8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準  
収載年月日，販売開始年月日…………… 153
9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等  
の年月日及びその内容…………… 153
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその  
内容…………… 153
11. 再審査期間…………… 153
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 153
13. 各種コード…………… 153
14. 保険給付上の注意…………… 153

## Ⅺ. 文献

1. 引用文献…………… 155
2. その他の参考文献…………… 156

## Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 157
2. 海外における臨床支援情報…………… 159

## ⅫⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに  
あたっての参考情報…………… 163
2. その他の関連資料…………… 163

## 略 語 表

略語 (略称)	内容	
(hs-)CRP	(high-sensitivity) C-reactive protein	(高感度) C 反応性蛋白
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	adalimumab	アダリムマブ
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AI	auto-injector	オートインジェクター
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society	国際脊椎関節炎評価学会
ASAS-PR	Assessment of SpondyloArthritis International Society partial remission	—
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	強直性脊椎炎疾患活動性スコア
ASDAS-MI	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement	—
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life	—
ASspiMRI-a	Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging-activity	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	—
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	—
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	—
bDMARD	biologic disease-modifying antirheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CAD	carcinogenicity assessment document	—
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	乾癬性関節炎の分類基準
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
cDMARD	conventional disease-modifying antirheumatic drug	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白

略語 (略称)	内容	
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand	ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド
CYP450	cytochrome P450	シトクロム P450
DAPSA	Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis	乾癬性関節炎の疾患活動性指標
DAS28	Disease Activity Score-28 joint count	28 関節疾患活動性スコア
EAIR	exposure adjusted incidence rate	曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率
eC-SSRS	electronic Columbia Suicide Severity Rating Scale	電子版コロンビア自殺評価スケール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOP2	End of Phase 2	—
ePPND	enhanced peri- and postnatal development	拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 dimensions, 3 levels	EuroQoL Group が開発した QOL を評価するための質問票
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology	欧州リウマチ学会
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	慢性疾患療法の機能評価
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能フラグメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis	—
h	human	ヒト
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	不安及びうつつのスクリーニング尺度
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index	健康評価質問票を用いた機能障害指数
HLA-B27	human leukocyte antigen B27	ヒト白血球抗原-B27
HLGT	High Level Group Term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位語
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IGA	Investigator's Global Assessment	医師による全般的評価
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL	interleukin	インターロイキン
IMP	investigational medicinal product	治験薬
ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan	統合解析計画書
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性に関する統合概要
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性に関する統合概要

略語 (略称)	内容	
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JDA	Japanese Dermatological Association	日本皮膚科学会
KD	dissociation constant	解離定数
LD	loading dose	負荷用量
LDI	Leeds Dactylitis Index	—
LEI	Leeds Enthesitis Index	—
MACE	major adverse cardiovascular event	重大な心血管系事象
MAIT	mucosal-associated invariant T	粘膜関連不変性 T
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index	—
MDA	Minimal Disease Activity	最小疾患活動性
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index	修正爪乾癬重症度指数
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculable	算出不能
NE	not evaluable	評価不能
NHDF	normal human dermal fibroblast	正常ヒト皮膚線維芽細胞
NHEK	normal human epidermal keratinocyte	正常ヒト表皮ケラチノサイト
NK	natural killer	ナチュラルキラー
nr-axSpA	nonradiographic axial spondyloarthritis	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NRI	non-responder imputation	—
NRS	Numeric Rating Scale	点数スケール
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OC	observed case	欠測値の補完を行わないデータ
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
PASDAS	Psoriatic Arthritis Disease Activity Score	乾癬性関節炎の疾患活動性スコア
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積・重症度指標
PASI X	Achievement of $\geq X\%$ reduction from baseline PASI score	PASI スコアの X%以上のベースラインからの減少
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PBO	placebo	プラセボ
PCS	physical component summary	身体的側面サマリー
PCS	physical component score	身体的側面サマリースコア
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PGADA	Patient's Global Assessment of Disease Activity	患者による疾患活動性の全般的評価
PhGADA	Physician's Global Assessment of Disease Activity	医師による疾患活動性の全般的評価
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9	こころとからだの質問票
PI	prediction interval	予測区間

略語 (略称)	内容	
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PsAID-12	Psoriatic Arthritis Impact of Disease- 12	—
PsAQoL	Psoriatic Arthritis Quality of Life	乾癬性関節炎 QoL
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria	乾癬性関節炎の効果判定基準
PSD	Patient Symptom Diary	患者症状日誌
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
PtAAP	Patient's Assessment of Arthritis Pain	患者による関節炎の疼痛評価
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
Q8W	every 8 weeks	8 週間隔
QOL	quality of life	生活の質
RBMI	reference-based multiple imputation	Reference-based 多重代入
RNS	rigid needle shield	硬質注射針シールド
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SAPHO	synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis	滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、過骨症及び骨炎
scalp-IGA	scalp-specific Investigator's Global Assessment	医師による頭皮乾癬の全般的評価
SF-36	Short Form 36-item Health Survey	簡易型 36 項目健康調査票
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
SIAQ	Self-injection Assessment Questionnaire	自己注射評価質問票
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究協議会
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
t1/2	terminal elimination half-life	終末相の半減期
TCR	T cell receptor	T 細胞受容体
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
Th	helper T	ヘルパー T
tmax	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TN	True North syringe	True North シリンジ
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TNF $\alpha$ -IR	inadequate response or intolerance to prior TNF $\alpha$ inhibitors	TNF $\alpha$ 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容
Uste	ustekinumab	ウステキヌマブ
V/F	apparent volume of distribution	見かけの終末相の分布容積
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
vdHmTSS	van der Heijde modified Total Sharp Score	van der Heijde 修正総シャープスコア
VLDA	Very Low Disease Activity	超低疾患活動性
WPAI-SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - Specific Health Problem	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票 (特定の健康問題)





# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ビンゼレックス®皮下注〔一般名：ビメキズマブ（BKZ、以下本剤）〕は、インターロイキン（IL）-17A、IL-17F 及び IL-17A/F サイトカインに対し、選択的かつ強力に結合して中和する、2 つの同一の抗原結合領域を持つ、免疫グロブリン（Ig）G1 サブクラスのヒト化完全長モノクローナル抗体である。IL-17A と IL-17F は密接に関連した炎症性サイトカインであり、自己免疫疾患や炎症性疾患において重要な役割を果たすと考えられている。両サイトカインの発現レベルの上昇は、乾癬を含む免疫介在性炎症性疾患の主要なドライバーであり、それぞれが独立して他の炎症誘発性サイトカインと協力し炎症を増幅する<sup>1</sup>。抗 IL-17A 抗体医薬品では、乾癬、関節症性乾癬及び強直性脊椎炎に対する有効性が示されているが、これまでのところ、IL-17A 及び IL-17F の両サイトカインを選択的かつ強力に阻害する抗体医薬品は承認されていない。

本剤は米国及び欧州において、申請適応を尋常性乾癬とした初回承認申請を行い（米国：2020年7月、欧州：2020年7月）、欧州では2021年8月に製造販売承認を取得した。本邦においては、第Ⅱ相試験の PS0010 試験<sup>2</sup>とその継続投与試験（PS0011 試験<sup>3</sup>）に参加するとともに、日本人及び白人健康成人を対象とした臨床薬理試験（UP0042 試験<sup>4</sup>）を実施し、その後、3つの主要な第Ⅲ相有効性試験（PS0008 試験<sup>5</sup>、PS0009 試験<sup>6</sup>及び PS0013 試験<sup>7</sup>）のうちのひとつである PS0009 試験<sup>6</sup>と、第Ⅲ相試験の長期継続投与試験（PS0014 試験<sup>8</sup>）に参加した。また、PS0014 試験のサブスタディとして実施された自己投与試験（DV0006 試験<sup>9</sup>）にも参加した。なお、本邦での PS0014 試験実施にあたっては、日本人症例のみを対象としたコホートを設け、新たに尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を組み入れることにより、日本人尋常性乾癬の長期曝露例の更なる集積、並びに膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症での適応取得を目的とした有効性／安全性データの集積を行った。これらの臨床試験において、本剤の有効性及び安全性について検討した結果、2022年1月に「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

乾癬性関節炎、体軸性脊椎関節炎〔強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〕を対象としたグローバル開発プログラムを進め、欧州において2023年6月に承認を取得した。本邦では乾癬性関節炎を対象とした第Ⅲ相有効性試験（PA0010 試験<sup>10</sup>、PA0011 試験<sup>11</sup>）及びその長期継続投与試験（PA0012 試験<sup>12</sup>）、並びに体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相有効性試験（AS0010 試験<sup>13</sup>、AS0011 試験<sup>14</sup>）及びその長期継続投与（AS0014 試験<sup>15</sup>）に参加した。これらの臨床試験において、本剤の有効性及び安全性について検討した結果、2023年12月に「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」について承認を取得した。

# I. 概要に関する項目

---

## 2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は IL-17A 及び IL-17F に選択的に結合し、中和する<sup>15, 16</sup>。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
2. 本剤は、国際共同第Ⅲ相試験 [PS0009 試験<sup>6</sup> 及び PS0014 試験<sup>8</sup> (日本人コホート)]、海外第Ⅲ相試験 (PS0008 試験<sup>5</sup> 及び PS0013 試験<sup>7</sup>) において、中等度～重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者 [局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ Psoriasis Area and Severity Index (PASI) スコアが 12 以上] に対し、投与開始後 16 週、48 週時及び 52 週時の PASI90、PASI100、IGA0/1 (医師による全般的評価が「消失」又は「ほぼ消失」となった患者の割合) が評価された。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照）
3. 本剤は、国際共同第Ⅲ相試験 [PS0014 試験<sup>8</sup> (日本人コホート)] において、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対し、投与開始後 16 週、48 週時の IGA0/1 が評価された。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照）
4. 本剤は、国際共同第Ⅲ相試験 (PA0010 試験<sup>10</sup> 及び PA0011 試験<sup>11</sup>) において、活動性乾癬性関節炎を有する患者に対し、投与開始 16 週の ACR50 が評価された。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照）
5. 本剤は、国際共同第Ⅲ相試験 [AS0010 試験<sup>13</sup> 及び AS0011 試験<sup>14</sup>] において、X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎及び活動性強直性脊椎炎を有する患者に対し、投与開始 16 週の ASAS40 が評価された。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照）
6. 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉通常、成人にはビメキズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。  
〈乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉通常、成人にはビメキズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。（「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量 (1) 用法及び用量の解説」の項参照）
7. 重大な副作用として、重篤な感染症、好中球数減少、炎症性腸疾患、重篤な過敏症反応が報告されている。（「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジとオートインジェクターがある。（「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形 (1) 剤形の区別」の項参照）

# I. 概要に関する項目

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル 参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療従事者向け資材： 「適正使用ガイド」 (「XⅢ. 備考」の項参照) ・患者向け資材： 「ビンゼレックスによる乾癬治療を受けられる 方へ」、「ビンゼレックスによる体軸性脊椎関節炎 治療を受けられる方へ」、「自己注射ガイドブック」 (「XⅢ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2023年12月22日時点)

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

# I. 概要に関する項目

## 6. RMPの概要

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】
重篤な感染症 好中球数減少 重篤な過敏症反応 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）	重大な心血管系事象 悪性腫瘍 免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後データベース調査 [重篤な感染症、悪性腫瘍]（適応症：尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎） ・製造販売後データベース調査 [炎症性腸疾患]（適応症：強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎） ・市販直後調査（適応症：乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）
有効性に関する調査・試験 該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・添付文書及び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 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（ビンゼレックスによる乾癬治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる体軸性脊椎関節炎治療を受けられる方へ、自己注射ガイドブック）の作成と提供 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・市販直後調査による情報提供（適応症：乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ

ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター

#### (2) 洋名

Bimzelx® Syringe for S.C injection

Bimzelx® Autoinjector for S.C injection

#### (3) 名称の由来

Bimekizumab と Excellent に由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ビメキズマブ（遺伝子組換え）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Bimekizumab（Genetical Recombination）（JAN）

bimekizumab（INN）

#### (3) ステム（stem）

インターロイキン：-ki-

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

## II. 名称に関する項目

### 3. 構造式又は示性式

#### ビメキズマブのアミノ酸配列

L鎖 AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRADESVR TLMHWYQQKP GKAPKLLIYL  
VSNSEIGVPD RFGSGSGTD FRLTISSLQP EDFATYYCQQ TWSDPWTFGQ  
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYNMAWVRQA PGKGLEWVAT  
ITYEGRNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASPP  
QYYEGSIYRL WFAHWGQGT LTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL  
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS  
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL  
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR  
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ  
PREPQVYTL PPSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK  
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSLS  
LSPGK

H鎖 N305 : 糖鎖結合 ; H鎖 K455 : プロセシング

L鎖 C214-H鎖 C228、H鎖 C234-H鎖 C234、H鎖 C237-H鎖 C237 : ジスルフィド結合

### 4. 分子式及び分子量

分子式 : タンパク質部分、4本鎖 ( $C_{654}H_{10082}N_{1746}O_{2030}S_{42}$ )

H鎖 ( $C_{2230}H_{3430}N_{592}O_{680}S_{15}$ )

L鎖 ( $C_{1040}H_{1615}N_{281}O_{335}S_6$ )

分子量 : 約 150,000

## II. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名（命名法）又は本質

日本名：ビメキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒトインターロイキン-17A (IL-17A) 及び IL-17F 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなる。ビメキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ビメキズマブは、455 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ( $\gamma$ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 ( $\kappa$  鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である (分子量：約 150,000)。

英名：Bimekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human interleukin-17A (IL-17A) and IL-17F monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Bimekizumab is produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Bimekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) composed of 2 Heavy (H) chains ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 455 amino acid residues each, and 2 Light (L) chains ( $\kappa$ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

会社又は研究所コード：UCB4940 (CDP4940)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色～淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液

##### (2) 溶解性

該当しない

##### (3) 吸湿性

該当しない

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

##### (6) 分配係数

該当しない

##### (7) その他の主な示性値

pH : 5.1±0.2

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-70℃	ポリカーボネート製の瓶	60 箇月	規格内
加速試験	5±3℃		12 箇月	規格内
苛酷試験	25℃±2℃/ 60%±5%RH		6 箇月	純度試験は規格外 それ以外の項目は規格内
凍結融解試験	-70℃及び 25℃±2℃ /60%±5%RH		-70℃で2日間以上保存した後に25℃±2℃/60%±5%RHで2日間以上保存するサイクルを2～3回	最大2回の凍結融解サイクルで規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、微生物限度試験\*、エンドトキシン\*、力価、含量

\*：凍結融解試験では未実施

#### 3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

<ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ>

本剤は、採取容量が 1.0mL 以上となるように薬液を充填した 1mL ガラス製シリンジ（プレフィルドシリンジ：PFS）と安全機能付シリンジ（SS）装置部品からなる単回使用シリンジ機器製品（コンビネーション製品）である。

<ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター>

本剤は、採取容量が 1.0mL 以上となるように薬液を充填した 1mL ガラス製シリンジ（PFS）とオートインジェクター（AI）装置部品からなる単回使用 AI 機器製品（コンビネーション製品）である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ	ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター
-----	---------------------------	---------------------------------

外観



色・性状 無色～淡褐色を呈する澄明～微濁の液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：5.1±0.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

#### (5) その他

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ	ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター
有効成分・含量 (1.0mL 中)	ビメキズマブ（遺伝子組換え） 160mg	
添加剤 (1.0mL 中)	グリシン	16.5mg
	ポリソルベート 80	0.40mg

本剤の有効成分ビメキズマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞株から産生される。

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

重合体、切断体、製造工程由来不純物、等

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ/オートインジェクター

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	PFS	36 箇月	規格内
加速試験	25±2℃/ 60±5%RH		12 箇月	純度試験は規格外 その他の項目は規格内
苛酷試験	40±2℃/ 75±5%RH		6 箇月	純度試験、不溶性微粒子は 規格外 その他の項目は規格内
熱サイクル試験	5±3℃及び -5±3℃		5±3℃で少なくとも2日間、 -5±3℃で3日間のサイクル を3回	規格内
光苛酷試験	25±2℃/ 60±5%RH 可視光及び 紫外光		総照度 120 万 lux・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	純度試験は規格外 その他の項目は規格内

試験項目：性状、確認試験\*、浸透圧、pH、純度試験、エンドトキシン\*、無菌試験\*、不溶性異物、不溶性微粒子\*、  
採取容量、力価、含量

\*：光苛酷試験では未実施

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

<ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ>

1.0mL [1 本]

<ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター>

1.0mL [1 本]

## IV. 製剤に関する項目

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

#### ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ

名称		原材料
本体		ポリプロピレン、ポリカーボネート、ステンレススチール、熱可塑性エラストマー等
PFS	バレル	ガラス
	ニードル	ステンレススチール
	プランジャーストッパー	プロモブチルゴム
	RNS (硬質注射針シールド)	注射シールド：熱可塑性エラストマー 硬質シールド：ポリプロピレン

#### ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター

名称		原材料
本体		ABS樹脂、ポリカーボネート、ステンレススチール、熱可塑性エラストマー等
PFS	バレル	ガラス
	ニードル	ステンレススチール
	プランジャーストッパー	プロモブチルゴム
	RNS	注射シールド：熱可塑性エラストマー 硬質シールド：ポリプロピレン

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 乾癬性関節炎
- 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

<解説>

尋常性乾癬については、第Ⅱ相試験（PS0010 試験）<sup>2</sup> 及びその継続投与試験（PS0011 試験）<sup>3</sup> 並びに3つの主要な第Ⅲ相有効性試験（PS0008 試験<sup>5</sup>、PS0009 試験<sup>6</sup> 及びPS0013 試験<sup>7</sup>）及び第Ⅲ相試験の継続投与試験（PS0014 試験）<sup>8</sup> より尋常性乾癬に対する本剤の有効性、安全性を評価した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症については、上記 PS0014 試験に新たに日本人コホートを設け膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者も組み入れることで、有効性/安全性（長期安全性を含む）を評価した。

乾癬性関節炎については、第Ⅱ相試験（PA0008 試験<sup>17</sup>）及びその継続投与試験（PA0009 試験<sup>18</sup>）並びに2つの第Ⅲ相有効性試験（PA0010 試験<sup>10</sup>、PA0011 試験<sup>11</sup>）及び第Ⅲ相試験の継続投与試験（PA0012 試験<sup>12</sup>）より本剤の有効性、安全性を評価した。

強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎については、第Ⅱ相試験（AS0008 試験<sup>19</sup>）及びその継続投与試験（AS0009 試験<sup>20</sup>）並びに2つの第Ⅲ相有効性試験（AS0010 試験<sup>13</sup>、AS0011 試験<sup>14</sup>）及び第Ⅲ相試験の継続投与試験（AS0014 試験<sup>21</sup>）より本剤の有効性、安全性を評価した。

（「5. 臨床成績（3）用量反応探索試験」、「5. 臨床成績（4）検証的試験」の項参照）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

<尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>

##### 5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

- ・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
- ・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。

<乾癬性関節炎>

##### 5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.3 参照]

<強直性脊椎炎>

##### 5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3 参照]

## V. 治療に関する項目

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.4 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3 参照]

〈解説〉

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

「効能又は効果」に設定している「既存治療で効果不十分な」乾癬患者をより具体的に示すため、日本皮膚科学会の「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011年版）」及び類薬での記載状況を参考に設定した。

〈乾癬性関節炎〉

第Ⅲ相臨床試験に組み込まれた被験者像及び類薬の記載状況を踏まえ設定した。

〈強直性脊椎炎〉

第Ⅲ相臨床試験に組み込まれた被験者像及び類薬の記載状況を踏まえ設定した。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

第Ⅲ相臨床試験に組み込まれた被験者像及び類薬の記載状況を踏まえ設定した。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 1. 警告内容とその理由」の項参照）

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320mgを初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

2つの第Ⅱ相臨床試験（PS0010試験<sup>2</sup>及びPS0016試験<sup>22</sup>）から入手したデータ及び第Ⅱ相臨床試験終了時に実施した母集団PK/PD解析のデータを用いて、第Ⅲ相臨床試験の導入期間及び維持期間の用法・用量を選択した。3つの主要な第Ⅲ相試験（PS0008試験<sup>5</sup>、PS0009試験<sup>6</sup>及びPS0013試験<sup>7</sup>）では、導入期間（すなわちWeek16まで）にBKZ 320mg 4週間

## V. 治療に関する項目

隔 (Q4W) 投与について評価した。維持期間 (Week16~52 又は 56) では、BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg 8 週間隔 (Q8W) の 2 つの用法・用量について評価した。

3 つの主要な第Ⅲ相有効性試験のすべてで、導入期間 (Week0~16) のデータから皮膚症状の改善、乾癬症状の改善及び QOL に対する広範なベネフィットが示された。概して BKZ 320mg Q4W 群で Week16 に改善が認められなかった被験者は少なかった。なお、Week16 に改善が認められなかった被験者の多くは、それ以降の評価時点で改善を達成し、Week52 まで改善が維持された。維持期間の Week52 までの有効性の結果は、いずれの維持期間の用法・用量 (BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W) でも同程度であった。

母集団 PK/PD 解析では、一部の体重 120kg 以上の被験者を除き、これらの知見を支持する結果が認められた。母集団 PK/PD 解析では、体重 87kg の典型的な被験者と比較して体重 120kg の被験者で平均血漿中濃度が約 30%低くなることが示された。母集団 PK/PD モデルのシミュレーションでは、体重 120kg を境に、2 つの維持用量の臨床反応に差が認められ、体重 120kg 以上の一部の患者では維持期間においても BKZ 320 mg Q4W を継続投与することでベネフィットを得られる可能性が示された。

維持期間のいずれの用法・用量 (BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W) も忍容性は良好であり、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬と関連ありの有害事象及び重度の有害事象の発現率は同程度であったが、BKZ 320 mg Q4W 群では作用機序に関連した有害事象 (口腔カンジダ症、皮膚炎/湿疹及び細菌感染) の発現率が高かった。

PS0009 試験<sup>6</sup> [導入期間 (Week0~16) 及び維持期間 (Week16~52) とともに BKZ 320mg Q4W 投与] では、解析した主要評価項目及び順位付けした副次評価項目の有効性解析において、日本人集団と全体集団で一貫した結果が得られた。また、日本人尋常性乾癬患者対象の PS0014 試験<sup>8</sup> のコホート B で認められた有効性の結果の傾向は、3 つの主要な第Ⅲ相有効性試験の結果と一致していた。PS0009 試験<sup>6</sup> 及び PS0014 試験<sup>8</sup> の日本人集団で認められた安全性の所見も全体集団の結果とおおむね一致していた。

尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の結果に基づき、第Ⅲ相臨床試験である PS0014 試験<sup>8</sup> [非盲検コホート (コホート B)] の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者に対しても同じ用法・用量を選択した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の血漿中 BKZ 濃度は、尋常性乾癬の全体的なプロファイルから予想された範囲内であった。

BKZ 320mg Q4W を初回投与後、臨床的に意義のある有効性が認められた。Week16 に BKZ 320mg Q8W 投与へ切り替えた被験者では、有効性がおおむね維持された。一方、維持用量として BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者では、症状の改善がおおむね持続 (膿疱性乾癬) 又は更に改善 (乾癬性紅皮症) した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者における BKZ の安全性プロファイルは、尋常性乾癬を有する被験者と同じ BKZ の用量範囲で評価した結果、BKZ の既知の安全性プ

## V. 治療に関する項目

---

ロファイルから予想されたとおりであった。

以上のことを踏まえ、投与 16 週までの本剤の用法・用量は、いずれの病型についても 320mg を 4 週間隔で皮下投与とすること、投与 16 週以降は、いずれの病型についても 320mg を 8 週間隔で皮下投与することを通常の用法・用量とし、高体重（体重 120kg 以上）の尋常性乾癬患者の一部、膿疱性乾癬や乾癬性紅皮症患者など、患者の背景や症状等の状態に応じて 4 週間隔でも皮下投与できるとすることが適切と考え、当該用法・用量「通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。」とした。

〈乾癬性関節炎〉

第 II 相臨床試験（PS0009 試験<sup>18</sup>）から入手したデータ及び母集団 PK/PD 解析のデータを用いて、第 III 相臨床試験の用法・用量を選択した。第 III 相臨床試験（PA0010 試験<sup>10</sup>及び PA0011 試験<sup>11</sup>）では 160 mg Q4W について評価した。いずれの試験においても関節症状の改善が認められ、ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有していた被験者の皮膚症状に対しても改善が認められ、広範なベネフィットが示された。血漿中 BKZ 濃度と ACR 改善率の関係を記述するため、第 II 相臨床試験（PA0008 試験<sup>17</sup>）及び第 III 相臨床試験（PA0010 試験<sup>10</sup>及び PA0011 試験<sup>11</sup>）の ACR 改善率の併合データを用いて PK/PD 解析を実施し、ACR 改善率に影響する可能性のある共変量を評価したシミュレーションの結果、BKZ 160mg Q4W 投与は ACR 改善率を最大化するために適切な用法・用量であることが確認された。また、第 III 相臨床試験で、BKZ 160mg Q4W を投与した時の血漿中 BKZ 濃度トランプ値は、有害事象及び感染症に該当する有害事象の発現率の臨床的に重要な上昇に関連しないことが示された。

PsA を有する被験者を対象とした第 IIb 相臨床試験（PA0008 試験<sup>17</sup>）及び PA0008 試験に基づく PK/PD モデル解析から得た臨床データでは、BKZ 160mg Q4W 投与は関節症状への効果のために最適な用量であるが、皮膚症状に対しては、BKZ 320mg Q4W 投与の方が BKZ 160mg Q4W 投与よりも高い効果（特に PASI90 及び PASI100 達成率）をもたらすことが示された。これらの高い臨床反応は、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした臨床試験（PS0008 試験<sup>5</sup>、PS0009 試験<sup>6</sup>、PS0013 試験<sup>7</sup>及び PS0015 試験<sup>23</sup>）の結果を反映していた。BKZ 160mg Q4W 投与を用いた PA0010 試験<sup>10</sup>及び PA0011 試験<sup>11</sup>の両方の結果で、ベースラインに病変 BSA が 10%超の部分集団及び全体集団で Week 16 に同程度の PASI90 達成率が認められた（PA0010 試験：部分集団 68.5%及び全体集団 61.3%、PA0011 試験：部分集団 64.2%及び全体集団 68.8%）が、これらの PASI90 達成率は BKZ 320mg Q4W を用いた尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験で Week 16 に認められた PASI90 達成率よりも低かった（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の Week 16 の PASI90 達成率の範囲：85.0%～90.8%）。この結果は、一部の、中等度～重度の皮疹を有している PsA 患者が、尋常性乾癬に対する用法・用量を用いることでベネフィットを得られる可能性がある



## V. 治療に関する項目

ることを示唆している。

- しかしながら以下の審査当局の指摘がなされた。PsA 患者対象の PA0010 及び PA0011 試験で検討され、有効性が検証された本剤の用法・用量は 160 mg Q4W のみであり、PsA 患者に 320 mg Q4W 又は 320 mg Q8W 投与したときの有効性は検証されていない。
- PsA 患者を対象とした第 II 相試験（PA0008 試験）において、本剤 160 mg Q4W 群及び本剤 320 mg Q4W 群の投与 12 週時における ACR50 改善率はそれぞれ 41.5% (17/41 例)、24.4% (10/41 例) であり、320 mg Q4W では 160 mg Q4W を大きく下回る成績であった。
- PA0010 及び PA0011 試験において、局面型皮疹の重症度の違いによる皮膚症状に対する本剤の有効性への大きな影響は認められていない。

局面型皮疹の重症度別の投与 16 週時の有効性評価の成績（有効性解析集団、NRI）

試験 評価項目	中等度～重度 <sup>a</sup>		それ以外 <sup>b</sup>	
	BKZ 160mg Q4W	Placebo	BKZ 160mg Q4W	Placebo
PA0010 試験				
PASI90 達成率	73.0 (27/37)	0 (0/23)	58.9 (106/180)	3.5 (4/115)
PASI100 達成率	37.8 (14/37)	0 (0/23)	49.4 (89/180)	2.6 (3/115)
PA0011 試験				
PASI90 達成率	65.9 (29/44)	0 (0/12)	69.7 (92/132)	7.9 (6/76)
PASI100 達成率	54.5 (24/44)	0 (0/12)	59.8 (79/132)	5.3 (4/76)

<sup>a</sup> ベースラインの BSA が 10%以上、IGA が 3 以上かつ PASI スコアが 12 以上を満たす患者

<sup>b</sup> ベースラインの BSA が 3%以上 10%未満、IGA が 3 未満又は PASI スコアが 12 未満のいずれかを満たす患者

- PsA の臨床経過として乾癬皮疹が関節炎に先行して発症する例がほとんどであり、関節炎が先行する例は 10%程度とされている（PsA 診療ガイドライン 2019 等）。実臨床においては関節症状に先立ち皮膚症状が発症している患者又は関節症状先行例若しくは同時発症例における中等度～重度の皮疹を有する患者では、皮膚症状に対する適切な治療を行うため、尋常性乾癬等の診断もなされていると考えられる。

以上のことから、「通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。」とした。なお、当該用法・用量は既承認の尋常性乾癬に対する用法・用量とは異なる用法・用量であることから、PsA 患者の皮膚症状と関節症状それぞれに対する治療の必要性を考慮して、適切な診断に基づく治療を行う必要があり、適正使用に資する情報を適切に情報提供した上で PsA の治療に精通した医師により適切に使用されるべき医薬品であると判断された<sup>24</sup>。

## V. 治療に関する項目

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

第 III 相臨床試験 (AS0010 試験<sup>13</sup> 及び AS0011 試験<sup>14</sup>) の有効性の併合解析の結果から、BKZ 160mg Q4W 投与で、導入期間の有効性主要評価項目に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた。各試験の疾患適応症別の結果も、併合解析の結果と同様であった。血漿中 BKZ 濃度と ASAS 改善率の関係を記述するため、第 II 相臨床試験 (AS0008 試験<sup>19</sup>) 及び第 III 相臨床試験 (AS0010 試験<sup>13</sup> 及び AS0011 試験<sup>14</sup>) の ASAS 改善率の併合データを用いて PK/PD 解析を実施し、Week 16 の ASAS20 及び ASAS40 改善率のシミュレーションの結果、axSpA 患者の多くで BKZ 160mg Q4W 投与は ASAS 改善率を最大化するために適切な用法・用量であることが確認された。また、第 III 相臨床試験で、BKZ 160mg Q4W を投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、有害事象又は感染症に該当する有害事象の発現率の臨床的に重要な上昇に関連しないことが示された。第 IIb 相臨床試験 (AS0008 試験<sup>19</sup>) では BKZ 320mg Q4W までの用量が検討され、いずれの用量も忍容性は良好であり、予想外の懸念すべき安全性上の徴候は認められなかった。以上のことから、安全性、有効性及び PK/PD の臨床データに基づき、「通常、成人にはビメキズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。」とした。

(「5. 臨床成績 (4) 検証的試験」、「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項参照)

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
- 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週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。

<解説>

- 7.1 他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤と併用した場合の安全性・有効性に関するデータは得られていないことから、類薬での記載状況を参考に設定した。
- 7.2 16 週間の治療後に治療反応が得られなかった患者において本剤での不必要な曝露を避けるために設定した。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

試験の種類 (実施国)	試験の 主要目的	対象、症例数	試験デザイン 及び 対照の種類	評価資料/ 参考資料
第 I 相	UP0008 <sup>25</sup> 英国	軽度～中等度の尋常性乾癬患者 39 例 無作為化例数 ・BKZ 8mg 群 4 例 ・BKZ 40mg 群 4 例 ・BKZ 160mg 群 6 例 ・BKZ 480mg 群 6 例 ・BKZ 640mg 群 6 例 ・PBO 群 13 例	無作為化、被 験者／医師 盲検、PBO 対 照、単回投 与、用量漸増	参考
	PA0007 <sup>26</sup> モルドバ、英 国、 ブルガリア	関節症性乾癬患者 53 例 無作為化例数 ・BKZ 80mg/40mg/40mg 群 6 例 ・BKZ 160mg/80mg/80mg 群 6 例 ・BKZ 240mg/160mg/160mg 群 21 例 ・BKZ 560mg/320mg/320mg 群 6 例 ・PBO 群 14 例	無作為化、被 験者／医師 盲検、PBO 対 照、反復投与	参考
バイ オア ベイ ラ ビ リ テ イ / 生 物 学 的 同 等 性	RA0124 <sup>27</sup> オランダ	健康成人 30 例 登録例数 ・BKZ 80mg 皮下投与群 10 例 ・BKZ 160mg 皮下投与群 10 例 ・BKZ 160mg 静脈内投与群 10 例	非盲検、並行 群間、単回投 与	参考
	UP0031 <sup>28</sup> 英国	健康成人 12 例 無作為化例数 ・BKZ 80mg×2 回群 6 例 ・BKZ 160mg×1 回群 6 例	無作為化、非 盲検、並行群 間、単回投与	参考
	UP0033 <sup>29</sup> ドイツ、 米国	健康成人 189 例 無作為化例数 ・BKZ-TN 群 63 例 ・BKZ-SS-1mL 群 63 例 ・BKZ-AI-1mL 群 63 例	無作為化、非 盲検、並行群 間、3 群、単 回投与	評価
臨床 薬理	UP0034 <sup>30</sup> 米国	健康成人 56 例 無作為化例数 ・BKZ 320mg 群 28 例 ・BKZ 非投与群 28 例	無作為化、非 盲検、並行群 間、単回投与	参考
	UP0042 <sup>4</sup> 日本	健康成人 48 例 無作為化例数 ・BKZ 80mg 群 12 例 ・BKZ 160mg 群 12 例 ・BKZ 320mg 群 12 例 ・PBO 群 12 例 (各投与群に白人成人 6 例、日本人成人 6 例)	無作為化、二 重盲検、PBO 対照、単回投 与、並行群間	評価

## V. 治療に関する項目

試験の種類 (実施国)	試験の 主要目的	対象、症例数	試験デザイン 及び 対照の種類	評価資料/ 参考資料	
第II相	PS0010 <sup>2</sup> カナダ、 チェコ共和 国、 ハンガリー、 日本、 ポーランド、 米国	安全性、 有効性、 PK及びPD の評価並 びに用量 反応の検 討	中等度～重度の尋常性乾癬患者 250例（日本人 12例） 無作為化例数 ・BKZ 64mg 群 39例 ・BKZ 160mg 群 43例 ・BKZ 320mg 群 43例 ・BKZ 480mg 群 43例 ・BKZ 320mg+160mg 群 40例 ・PBO 群 42例	無作為化、二 重盲検、PBO 対照、並行群 間、用量設定	評価
	PS0016 <sup>22</sup> オーストラ リア、 カナダ、モル ドバ、 米国	PD 反応の 経時的推 移、安全性 及びPKの 評価	中等度～重度の尋常性乾癬患者 49例 無作為化例数 ・BKZ 320mg+PBO 群 32例 ・BKZ 320mg 群 17例	無作為化、被 験者/医師盲 検	評価
	PA0008 <sup>17</sup> チェコ共和 国、ドイツ、 ハンガリー、 ポーランド、 ロシア、米国	BKZ の有 効性、安全 性、 PK及びPD の評価並 びに用量 反応の検 討	活動性乾癬性関節炎患者 206例 無作為化例数 ・BKZ 16mg 群 41例 ・BKZ 160mg 群 41例 ・BKZ 320mg+160mg 群 41例 ・BKZ 320mg 群 41例 ・PBO 群 42例	無作為化、二 重盲検、PBO 対照、並行群 間、用量設定	評価
	AS0008 <sup>19</sup> ウクライナ、 カナダ、スペ イン、チェコ 共和国、ドイ ツ、ハンガリ ー、ブルガリ ア、ポーラン ド、ロシア、 米国	BKZ の有 効性、安全 性、 PK及びPD の評価並 びに用量 反応の検 討	活動性強直性脊椎炎患者 303例 無作為化例数 ・BKZ 16mg 群 61例 ・BKZ 64mg 群 61例 ・BKZ 160mg 群 60例 ・BKZ 320mg 群 61例 ・PBO 群 60例	無作為化、二 重盲検、PBO 対照、並行群 間、用量設定	評価
第III相	PS0008 <sup>5</sup> オーストラ リア、カナ ダ、ドイツ、 ハンガリー、 韓国、ポーラ ンド、ロシア 、台湾、米 国	BKZ の有 効性及び 安全性を アダリム マブと比 較して評 価する	中等度～重度の尋常性乾癬患者 478例 無作為化例数 導入期間（16週） ・BKZ 320mg Q4W 群 158例 ・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 161例 ・アダリムマブ群 159例 維持期間（40週） ・BKZ 320mg Q4W 群 152例 ・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 149例 ・アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群 149例	無作為化、二 重盲検、実薬 対照、並行群 間	評価
	PS0009 <sup>6</sup> オーストラ リア、ベルギ ー、カナダ、 ドイツ、ハン ガリー、 イタリア、日 本、ポーラン ド、ロシア、 英国、米国	BKZ の有 効性及び 安全性を PBO 及び ウステキ ヌマブと 比較して 評価する	中等度～重度の尋常性乾癬患者 567例（日本人 108例） 無作為化例数 導入期間（16週） ・BKZ 320mg Q4W 群 321例 ・ウステキヌマブ群 163例 ・PBO 群 83例 維持期間（36週） ・BKZ 320mg Q4W 群 306例 ・ウステキヌマブ群 157例 ・PBO+BKZ 320mg Q4W 群 74例	無作為化、二 重盲検、PBO 及び実薬対 照、 並行群間	評価

## V. 治療に関する項目

試験の種類 (実施国)	試験の 主要目的	対象、症例数	試験デザイン 及び 対照の種類	評価資料/ 参考資料	
第 III 相	PS0013 <sup>7</sup> 米国、カナダ、ドイツ、英国、ハンガリー、ポーランド、ロシア、オーストラリア、韓国	BKZ の有効性、安全性及び PK を PBO と比較して評価する	中等度～重度の尋常性乾癬患者 435 例 無作為化例数 導入期間 (16 週) ・ BKZ 320mg Q4W 群 349 例 ・ PBO 群 86 例 無作為化離脱期間 (40 週) ・ BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 106 例 ・ BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 100 例 ・ BKZ 320mg Q4W/PBO 群 105 例 ・ PBO/PBO 群 1 例 Escape 投与 Week16 レスポンダー： ・ BKZ 320mg Q4W/PBO 群 67 例 ・ BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 4 例 ・ BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 7 例 Week16 非レスポンダー： ・ BKZ 320mg Q4W 群 23 例 ・ PBO 群 81 例	無作為化、二重盲検、PBO 対照	評価
	PA0010 <sup>10</sup> オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、スペイン、英国、米国	BKZ の有効性、安全性及び PK を PBO と比較して評価する	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARD) による治療経験のない活動性乾癬性関節炎患者 852 例 (日本人 23 例) 無作為化例数 ・ BKZ 160mg Q4W 群 431 例 ・ PBO 群 281 例 ・ アダリムマブ群 140 例	無作為化、二重盲検、PBO 対照 実薬参照	評価
	PA0011 <sup>11</sup> オーストラリア、カナダ、チェコ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、英国、米国	BKZ の有効性、安全性及び PK を PBO と比較して評価する	1～2 剤の TNF $\alpha$ 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容の活動性乾癬性関節炎患者 400 例 (日本人 12 例) 無作為化例数 ・ BKZ 160mg Q4W 群 267 例 ・ PBO 群 133 例	無作為化、二重盲検、PBO 対照	評価
	AS0010 <sup>13</sup> オランダ、スペイン、チェコ共和国、ドイツ、トルコ、中国、ハンガリー、フランス、ブルガリア、ベルギー、日本、ポーランド、英国、米国	BKZ の有効性、安全性及び PK を PBO と比較して評価する	X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎患者 254 例 (日本人 12 例) 無作為化例数 ・ BKZ 160mg Q4W 群 128 例 ・ PBO 群 126 例	無作為化、二重盲検、PBO 対照	評価

## V. 治療に関する項目

試験の種類 (実施国)	試験の 主要目的	対象、症例数	試験デザイン 及び 対照の種類	評価資料/ 参考資料
第Ⅲ相 AS0011 <sup>14</sup> オランダ、スペイン、チェコ共和国、ドイツ、トルコ、中国、ハンガリー、フランス、ブルガリア、ベルギー、日本、ポーランド、英国、米国	BKZ の有効性、安全性及び PK を PBO と比較して評価する	活動性強直性脊椎炎患者 332 例（日本人 12 例） 無作為化例数 導入期間 ・BKZ 160mg Q4W 群 221 例 ・PBO 群 111 例	無作為化、二重盲検、PBO 対照	評価
第Ⅲ相 PS0015 <sup>23</sup> カナダ、米国、ベルギー、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、英国、ポーランド、オーストラリア、トルコ	BKZ の有効性及び安全性をセクキヌマブと比較して評価する	中等度～重度の尋常性乾癬患者 743 例 無作為化例数 導入期間（16 週） ・BKZ 320mg Q4W 群 373 例 ・セクキヌマブ群 370 例 維持期間（32 週） ・BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 147 例 ・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 215 例 ・セクキヌマブ群 354 例 非盲検期間（96 週） ・全被験者 652 例	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	参考
長期継続投与	PS0011 <sup>3</sup> カナダ、チェコ共和国、ハンガリー、日本、ポーランド、米国	長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価 PS0010 試験を完了した被験者 217 例（日本人 11 例） 登録例数 ・BKZ 64mg 群 15 例 ・BKZ 160mg 群 111 例 ・BKZ 320mg 群 91 例	二重盲検、PBO 対照、並行群間、継続投与	評価
	PS0018 <sup>31</sup> オーストラリア、カナダ、モルドバ、米国	長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価 PS0016 試験を完了した被験者 43 例 登録例数 ・BKZ 320mg+PBO Q4W 群 28 例 ・BKZ 320mg Q4W 群 15 例	非盲検、継続投与	参考
	PS0014 <sup>8</sup> オーストラリア、ベルギー、カナダ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、韓国、ロシア、台湾、英国、米国	長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価 コホート A 第Ⅲ相先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）のうち、いずれか 1 試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬患者 1289 例 登録例数 コホート B 中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者（日本人のみ） 66 例 登録例数 （中等度～重度の尋常性乾癬患者 45 例、膿疱性乾癬患者 10 例、乾癬性紅皮症患者 11 例）	コホート A 非盲検、継続投与 コホート B 非盲検	評価
	PA0009 <sup>32</sup> チェコ共和国、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、米国	長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価 PA0008 試験を完了した活動性乾癬性関節炎患者 184 例 登録例数 ・BKZ 160mg Q4W 群 184 例	非盲検、継続投与	参考

## V. 治療に関する項目

試験の種類 (実施国)	試験の 主要目的	対象、症例数	試験デザイン 及び 対照の種類	評価資料/ 参考資料	
長期継続投与	PA0012 <sup>12</sup> オーストラリア、ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、スペイン、英国、米国	長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価	PA0010 試験または PA0011 試験を完了した日本人活動性乾癬性関節炎患者 28 例 ・BKZ 160mg Q4W 群 28 例	非盲検、継続投与	評価
	AS0009 <sup>20</sup> ウクライナ、カナダ、スペイン、チェコ共和国、ドイツ、ハンガリー、ブルガリア、ポーランド、ロシア、米国	長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価	AS0008 試験を完了した活動性強直性脊椎炎患者 256 例 登録例数 ・BKZ 160mg Q4W 群 256 例	非盲検、継続投与	参考
	AS0014 <sup>21</sup> オランダ、スペイン、チェコ共和国、ドイツ、トルコ、中国、ハンガリー、フランス、ブルガリア、ベルギー、日本、ポーランド、英国、米国	長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価	AS0010 試験または AS0011 試験を完了した日本人活動性体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎）患者 21 例 ・BKZ 160mg Q4W 群 21 例	非盲検、継続投与	評価
デバイス	DV0002 <sup>33</sup> カナダ、米国	BKZ の自己注射用製剤の安全かつ効果的な使用の評価	中等度～重度の尋常性乾癬患者 134 例 無作為化例数 ・BKZ 320mg Q4W (BKZ-AI-1mL) 群 47 例 ・BKZ 320mg Q4W (BKZ-SS-1mL) 群 46 例 ・BKZ 320mg Q8W (BKZ-AI-1mL) 群 21 例 ・BKZ 320mg Q8W (BKZ-SS-1mL) 群 20 例	非盲検、2 群、無作為化 (PS0014 試験のサブスタディ)	参考
	DV0006 <sup>9</sup> ドイツ、ハンガリー、ポーランド、日本	BKZ の自己注射用製剤の安全かつ効果的な使用の評価	中等度～重度の尋常性乾癬患者 88 例 (日本人 18 例) 無作為化例数 ・BKZ 320mg Q4W (BKZ-AI-1mL) 群 32 例 ・BKZ 320mg Q4W (BKZ-SS-1mL) 群 36 例 ・BKZ 320mg Q8W (BKZ-AI-1mL) 群 11 例 ・BKZ 320mg Q8W (BKZ-SS-1mL) 群 9 例	非盲検、2 群、無作為化 (PS0014 試験のサブスタディ)	評価
	DV0004 <sup>34</sup> チェコ共和国、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ロシア、米国	BKZ の自己注射用製剤の安全かつ効果的な使用の評価	中等度～重度の尋常性乾癬患者 88 例 (日本人 18 例) 無作為化例数 ・BKZ 320mg Q4W (BKZ-AI-1mL) 群 104 例 ・BKZ 320mg Q4W (BKZ-SS-1mL) 群 107 例	非盲検、2 群、無作為化 (PA0012 試験のサブスタディ)	参考

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 第 I 相単回投与試験 (UP0042 試験)<sup>4</sup> (外国人データを含む)

日本人健康成人 (各用量に BKZ 群 6 例及び PBO 群 2 例、計 24 例) 及び白人健康成人 (各用量に BKZ 群 6 例及び PBO 群 2 例、計 24 例) に BKZ (80、160 又は 320mg) を単回皮下投与した。

PK プロファイルは、日本人及び白人成人共に用量比例的な増加がみられ、検討したいずれの用量群でも線形の消失相が認められた。日本人成人と白人成人でおおむね同様であった。

抗 BKZ 抗体陽性と判定された被験者は日本人 17 例中 3 例、白人 18 例中 2 例であった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は全 BKZ 群で 6 例 (日本人被験者 3 例、白人被験者 3 例) に発現した。

本試験では重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図についても臨床的に重要な変化は認められなかった。

#### 2) 第 I 相単回投与試験 (UP0033 試験)<sup>29</sup> (外国人データ)

外国人健康成人にビメキズマブ (BKZ) 320mg を安全機能付シリンジ<sup>注)</sup> 1mL (BKZ-SS-1mL 群) (63 例)、オートインジェクター 1mL (BKZ-AI-1mL 群) (63 例)、プレフィルドシリンジ (BKZ-TN 群) (対照薬、63 例) を用いて単回皮下投与した。

BKZ-SS-1mL 群及び BKZ-AI-1mL 群の BKZ-TN 群に対する生物学的同等性が示された。抗 BKZ 抗体の発現率は低く、投与群間で同程度であった [BKZ-TN 群 12.7% (8/63 例)、BKZ-SS-1mL 群 9.5% (6/63 例)、BKZ-AI-1mL 群 23.8% (15/63 例)]。

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、BKZ-TN 群 39.7% (25/63 例)、BKZ-SS-1mL 群 30.2% (19/63 例) 及び BKZ-AI-1mL 群 30.2% (19/63 例) であった。

BKZ-AI-1mL 群の 1 例に重篤な有害事象が 2 件 (筋骨格系胸痛及び急性腎障害) 認められ、それぞれ Day64 及び Day66 に発現した。いずれも重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

死亡、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図についても臨床的に重要な変化は認められなかった。

注) 針刺し防止機能付 (針刺し損傷を防止するため、使用前・使用後の針が覆われている) プレフィルドシリンジ

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照



## V. 治療に関する項目

### 3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

BKZ はモノクローナル抗体であり、human ether-a-go-go-related gene (hERG) チャネルとの相互作用は想定していない。そのため、thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 第Ⅱ相用量設定試験 (PS0010 試験)<sup>2</sup> (外国人データを含む)

項目	内容
主要目的	中等度～重度の尋常性乾癬患者の治療において、BKZ を 4 週間隔 (Q4W) で 12 週間皮下投与した時の用量反応を検討する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定
試験方法	<p>被験者は、盲検下で BKZ 群 (64mg 群、160mg 群、320mg+160mg 群、320mg 群、480mg 群) あるいは PBO 群のいずれかの群に 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。治験薬はベースライン、Week4 及び 8 に投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 64mg 群 : Week0～12 に BKZ 64mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・BKZ 160mg 群 : Week0～12 に BKZ 160mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・BKZ 320mg+160mg 群 : ベースラインに BKZ 320mg を負荷投与後、BKZ 160mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・BKZ 320mg 群 : Week0～12 に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・BKZ 480mg 群 : Week0～12 に BKZ 480mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・PBO 群 : Week0～12 に生理食塩水を Q4W で皮下投与</li> </ul> <p>治療期間 (12 週間) 終了後、適格な被験者は継続投与試験 (PS0011 試験) への組入れを可とした。継続投与試験に組み入れられた被験者は、PS0010 試験の安全性追跡調査来院は不要とした。</p>
試験期間	<p>最長試験期間 32 週間</p> <p>スクリーニング期間 : 2～4 週間、治療期間 : 12 週間、安全性追跡調査期間 : 治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>
対象	中等度～重度の尋常性乾癬患者
被験者数	<p>中等度～重度の尋常性乾癬患者 250 例 (日本人 12 例)</p> <p>無作為化例数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 64mg 群 39 例</li> <li>・BKZ 160mg 群 43 例</li> <li>・BKZ 320mg 群 43 例</li> <li>・BKZ 480mg 群 43 例</li> <li>・BKZ 320mg+160mg 群 40 例</li> <li>・PBO 群 42 例</li> </ul>

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

項目		内容
主な選択／除外基準		<p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 年齢 18 歳以上の男性又は女性</li> <li>2) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者</li> <li>3) PASI スコアが 12 以上の者</li> <li>4) 体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合 (以下、病変 BSA) が 10%以上の者</li> <li>5) 医師による全般的評価 (IGA) スコアが 3 以上 (5 ポイントスケール) の者</li> <li>6) 乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となり得る者</li> </ol> <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬又は薬剤誘発性乾癬の患者</li> <li>2) 活動性の感染が疑われる徴候若しくは症状を有する者 (一般感冒を除く)、又はベースライン前 2 週間以内に抗生物質の全身投与が必要な感染症に罹患した者</li> <li>3) スクリーニング前 6 ヶ月間に入院又は抗生物質の静脈内投与を要する重度の感染症に罹患した者</li> <li>4) 急性若しくは慢性の B 型若しくは C 型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染を合併している者</li> <li>5) スクリーニング時に結核感染の既往歴若しくは高リスク、結核を疑う徴候、又は潜伏結核を有する者</li> <li>6) 悪性腫瘍の既往歴、リンパ球増殖性疾患又は原発性免疫抑制状態を有する者</li> </ol>
評価項目	有効性	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Week12 の PASI90 達成率 (PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合)</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Week12 の IGA0/1 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) となった被験者の割合]</li> <li>・ Week8 の IGA0/1 及び PASI90 達成率</li> <li>・ Week12 の PASI75 及び PASI100 達成率</li> </ul>
	安全性	有害事象 等

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

項目	内容
統計解析方法	<p>主要評価項目は、最大の解析対象集団 (FAS) を対象として Week12 に PASI90 改善を達成したレスポンドー数及びその割合を定量化するため記述統計量を用いて解析した。</p> <p>主要解析では線形の用量反応性を評価するため、予め規定したロジスティック回帰モデルで、投与群、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を固定効果と定義していた。しかし、PBO 群で PASI90 を達成した被験者がいなかったことから本モデルは収束不可能であった。したがって投与をクラス変数ではなく線形の予測変数としてモデルで特定し、PBO、BKZ 64mg、160mg、320mg 及び 480mg Q4W をそれぞれ-2、-1、0、1 及び 2 の数値にあてはめた。PBO 群に対する BKZ 群の対比較は、PBO 群でレスポンドーが認められず、主要評価項目の PASI90 にロジスティック回帰モデルが収束不可能であったことから、フィッシャーの正確検定を行った。用量反応性及び対比較の主要解析は、治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) を対象に再解析し、治験実施計画書からの重大な逸脱が解析に及ぼす影響を評価した。</p> <p>有効性の副次評価項目は、記述統計量及び主要評価項目と同様のモデルを用いて解析した。主要評価項目及び副次評価項目のすべてで、欠測値の補完に non-responder imputation (NRI) 法を用いた。</p> <p>第 1 種の過誤を制御するため、PBO 群に対する BKZ 群の対比較では、主要解析において両側 5%の有意水準で統計学的有意差が認められた場合に限り、副次解析で統計学的有意の評価を行うこととした。更に、PBO 群に対する BKZ 群の対比較は、階層的逐次検定により、高用量 (BKZ 480mg Q4W) から低用量 (BKZ 64mg Q4W) の順に、先行する対比較において両側 5%の有意水準で統計学的有意差が認められた場合に限り、次の検定を行った。</p>

(有効性)

### <主要評価項目>

#### Week12 の PASI90 達成率

BKZ の各投与群で、Week12 の PASI90 達成率に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある用量反応性が認められた ( $p<0.0001$ )。Week12 の PASI90 達成率の範囲は 46.2% (BKZ 64mg 群) ~79.1% (BKZ 320mg 群) であり、BKZ 320mg まで線形の用量反応性が認められた。

BKZ の各投与群では、Week12 の PASI90 達成率に PBO 群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた (すべての BKZ 群で  $p<0.0001$ )。

BKZ 160mg 群と BKZ 320mg+160mg 群では、Week12 の PASI90 達成率に臨床的に意味のある差は認められなかった ( $p=0.4778$ )。

主要有効性評価項目の主要解析及び副次解析の結果は、すべての感度分析で同様の結果が認められた。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

### <副次評価項目>

#### ・ IGA0/1 達成率

BKZ の各投与群では、Week12 の IGA0/1 達成率の PBO 群に対するオッズ比は、いずれも統計学的に有意であった（すべての BKZ 群で  $p \leq 0.0001$ ）。BKZ 320mg+160mg 群では、Week12 の IGA0/1 達成率の BKZ 160mg 群に対するオッズ比（95%信頼区間）が 0.99（0.36～2.67）であり、臨床的に意味のある差は認められなかった（ $p=0.9784$ ）。

BKZ の各投与群では、Week8 の IGA0/1 達成率の PBO 群に対するオッズ比は、いずれも統計学的に有意であった（ $p \leq 0.0003$ ）。BKZ 320mg+160mg 群では、Week8 の IGA0/1 達成率の BKZ 160mg 群に対するオッズ比（95%信頼区間）は 1.95（0.73～5.19）であり、臨床的に意味のある差は認められなかった（ $p=0.1804$ ）。

#### ・ PASI 達成率

Week12 の PASI100 達成率は BKZ 群で 27.9%～60.0%、PBO 群で 0%であり、臨床的に意義のある差が認められた（ $p \leq 0.0002$ ）。Week12 の PASI100 達成率は BKZ 320mg+160mg 群 60.0%、BKZ 320mg 群 55.8%であった。なお、BKZ 160mg 群と BKZ 320mg+160mg 群の間で臨床的に意義のある差が認められた（名目上の  $p=0.0041$ ）。

Week12 の PASI75 達成率は BKZ 群で 61.5%～93.0%、PBO 群で 4.8%であり、臨床的に意義のある差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。BKZ 群では、Week12 の PASI75 達成率は BKZ 320mg まで用量依存的に上昇した。BKZ 160mg 群と BKZ 320mg+160mg 群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった（ $p=0.7122$ ）。

Week8 の PASI90 達成率は BKZ 群で 41.0%～86.0%、PBO 群で 0%であり、臨床的に意義のある差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。BKZ 群では、Week8 の PASI90 達成率は BKZ 320mg まで用量依存的に上昇した。BKZ 160mg 群と BKZ 320mg+160mg 群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった（ $p=0.4963$ ）。

#### （安全性）

治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、全 BKZ 群 14.4%（30/208 例）、PBO 群 7.1%（3/42 例）であった。全 BKZ 群でよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症（各 1.9%、各 4/208 例）、白血球減少症及び好中球減少症（各 1.4%、各 3/208 例）であった。

治療期間中、重篤な有害事象が 2 例に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治療期間終了後に BKZ 64mg 群で重篤な有害事象が 1 件（心筋梗塞）報告されたが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

全 BKZ 群の 10 例 (4.8%) 及び PBO 群の 1 例 (2.4%) が有害事象により治験薬の投与を中止した。全 BKZ 群では、10 例中 9 例が SOC「臨床検査」により治験薬の投与を中止し、更に 9 例中 6 例は治験実施計画書で規定された中止基準 [有害事象共通用語規準 (CTCAE) グレード 3 又は持続性のグレード 2 の臨床検査結果に相当] に該当した。

なお、死亡の報告はなかった。

### 2) 第 II 相 (PS0016 試験) (外国人データ) <sup>22</sup>

項目	内容
主要目的	中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、ベースライン及び Week4 にビメキズマブ (BKZ) を投与した後、28 週間にわたり PASI スコアの経時的推移を評価する
試験デザイン	多施設共同、被験者/医師盲検、無作為化
試験方法	治療期間中、被験者は盲検下で BKZ 320mg+PBO 群又は BKZ 320mg 群のいずれかの群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付け、以下のとおり投与した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BKZ 320mg+PBO 群 : ベースライン及び Week4 に BKZ 320mg を皮下投与し、Week16 に PBO を投与</li> <li>・ BKZ 320mg 群 : ベースライン、Week4 及び 16 に BKZ 320mg を皮下投与</li> </ul> Week20 から 28 週間の治療期間の最終日までの間に、適格と判断された被験者は継続試験 (PS0018 試験) への登録が認められた。 継続試験への参加が適格であると判断された被験者は、継続試験に移行する前に安全性追跡調査で評価を受けた。
試験期間	最長試験期間 40 週間 スクリーニング期間 : 最長 4 週間、治療期間 : 28 週間、安全性追跡調査期間 : 治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施
対象	中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者
被験者数	中等度～重度の尋常性乾癬患者 49 例 無作為化例数 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BKZ 320mg+PBO 群 32 例</li> <li>・ BKZ 320mg 群 17 例</li> </ul>

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

項目		内容
主な選択／除外基準		<p>選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上の男性及び女性</li> <li>2) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者</li> <li>3) PASI スコアが 12 以上、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 10%以上、医師による全般的評価（IGA）スコアが 5 段階中 3 以上の者</li> <li>4) 乾癬の全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となり得る者</li> </ol> <p>除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬又は薬剤性乾癬を有する者</li> <li>2) 活動性感染症（感冒以外）が疑われる徴候若しくは症状が認められる者、又は治験薬投与開始前 2 週間以内に抗生物質の全身投与が必要な感染症に罹患した者</li> <li>3) 慢性若しくは再発性感染症の既往歴を有する者、又はベースライン来院前 6 ヶ月以内に生命を脅かす感染症（带状疱疹を含む）に罹患した者</li> <li>4) 活動性感染症の既往歴がある者又は現在臨床的に活動性の感染症に罹患している者</li> <li>5) 急性若しくは慢性の B 型若しくは C 型肝炎、又は HIV 感染を合併している者</li> <li>6) スクリーニング時に結核感染の既往歴若しくは高リスクを有する者、結核感染を疑うエビデンスを有する者、又は潜伏結核を有する者</li> <li>7) 過去に自殺企図歴がある者、最近自殺念慮を有していた者又は中等度～重度のうつ病に罹患した者</li> <li>8) リンパ増殖性疾患を有する者、免疫抑制状態の者又は悪性腫瘍の既往歴を有する者</li> </ol>
評価項目	有効性	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Week28 の PASI スコアのベースラインからの変化量</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Week16 の PASI75、PASI90 及び PASI100 達成率（PASI スコアがベースラインから 75%以上、90%以上及び 100%改善した被験者の割合）</li> <li>・ Week16 の IGA0/1 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合]</li> </ul>
	安全性	有害事象 等
統計解析方法		<p>主要評価項目は FAS を対象に解析した。主要評価項目については、Week28 の PASI スコアの測定値、ベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量を用いて要約した。主要評価項目では、試験を早期中止した被験者又は Week20 若しくは 24 に継続試験に移行した被験者に関して、欠測値の補完に last observation carried forward（LOCF）法を用いた。副次評価項目（PASI 達成率及び IGA0/1 達成率）では、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。</p>

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

(有効性)

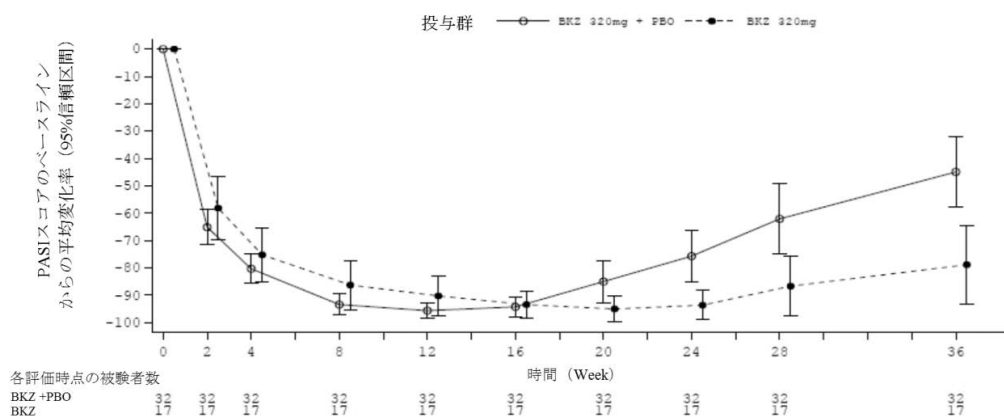
### <主要評価項目>

#### Week28 の PASI スコアのベースラインからの変化量

Week28 の PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率の平均値は、BKZ 320mg+PBO 群で各-10.76 及び-62.07%、BKZ 320mg 群で各-19.74 及び-86.68%であった。

LOCF での結果は、欠測値の補完を行わないデータ (OC) での結果とおおむね同程度であった。

PASI スコアの平均変化率の経時的推移-FAS (LOCF)



### <副次評価項目>

#### Week16 の PASI75、PASI90、PASI100、IGA0/1 達成率

Week16 の PASI75、PASI90、PASI100、IGA0/1 達成率を以下に示す。NRI での結果は OC での結果とおおむね同様であった。

Week16 の PASI 達成率-FAS (NRI)

	BKZ 320mg+PBO 群 N=32		BKZ 320mg 群 N=17	
	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
PASI75 達成率	30 (93.8)	79.9, 98.3	15 (88.2)	65.7, 96.7
PASI90 達成率	27 (84.4)	68.2, 93.1	12 (70.6)	46.9, 86.7
PASI100 達成率	15 (46.9)	30.9, 63.6	9 (52.9)	31.0, 73.8
IGA0/1 達成率	26 (81.3)	64.7, 91.1	11 (64.7)	41.3, 82.7

Week16 の IGA0/1 達成率-FAS (NRI)

	BKZ 320mg+PBO 群 N=32		BKZ 320mg 群 N=17	
	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
IGA0/1 達成率	26 (81.3)	64.7, 91.1	11 (64.7)	41.3, 82.7

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

---

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治療期間に、治験薬と関連ありと判断された有害事象が全被験者で49例中19例(38.8%)に認められ、BKZ 320mg+PBO 群 31.3% (10/32 例) 及び BKZ 320mg 群 52.9% (9/17 例) であった。治験薬と関連ありと判断された SOC「臨床検査」の有害事象発現率は、BKZ 320mg+PBO 群 12.5% (4/32 例)、BKZ 320mg 群 35.3% (6/17 例) であった。いずれかの投与群で2例以上発現した PT は尿路感染 (BKZ 320mg+PBO 群 3 例、BKZ 320mg 群 0 例、以下同順)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (2 例、1 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (2 例、2 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (1 例、2 例)、白血球数減少 (1 例、3 例)、好中球数減少 (0 例、2 例)、高カリウム血症 (2 例、1 例) であった。その他に、治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率に投与群間で特筆すべき違いはなかった。

### 重篤な有害事象

治療期間に、BKZ 320mg+PBO 群及び BKZ 320mg 群の各 1 例に重篤な有害事象 (それぞれ末梢性感覚運動ニューロパチー、膵炎及び急性胆嚢炎) が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

治療期間後 (治験薬の最終投与 114 日後) に、BKZ 320mg+PBO 群の 1 例に重篤な有害事象 (失神) が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

### 投与中止に至った有害事象

BKZ 320mg 群の 2 例が有害事象のため治験薬の投与を中止した。このうち、1 例はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (2 回) により試験を中止し、1 例はリンパ球数減少により試験を中止した。いずれの事象も非重篤であり、リンパ球数減少以外は治験薬と関連なしと判断された。

### 死亡に至った有害事象

死亡の報告はなかった。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照



## V. 治療に関する項目

### 3) 第Ⅱ相用量設定試験（PA0008 試験）<sup>17</sup>（外国人データ）

項目	内容
主要目的	活動性乾癬性関節炎を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を4週間隔（Q4W）で12週間皮下投与した時の有効性に基づく用量反応性を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO対照、並行群間、用量設定
試験方法	<p>被験者は、盲検下でBKZ群（16mg群、160mg群、320mg+160mg群、320mg群）あるいはPBO群のいずれかの群に1：1：1：1の割合で無作為に割り付けた。</p> <p>二重盲検期間（12週間）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 16mg群：Week0～12にBKZ 16mgをQ4Wで皮下投与</li> <li>・BKZ 160mg群：Week0～12にBKZ 160mgをQ4Wで皮下投与</li> <li>・BKZ 320mg+160mg群：ベースラインにBKZ 320mgを負荷投与後、BKZ 160mgをQ4Wで皮下投与</li> <li>・BKZ 320mg群：Week0～12にBKZ 320mgをQ4Wで皮下投与</li> <li>・PBO群：Week0～12にPBOをQ4Wで皮下投与</li> </ul> <p>用量盲検期間（36週間）：</p> <p>二重盲検期間（12週間）終了後、被験者は用量盲検期間に移行した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・二重盲検期間にPBO群又はBKZ 16mg群であった被験者はBKZ 160mg Q4W投与またはBKZ 320mg Q4W投与に1：1で再無作為化</li> <li>・二重盲検期間にBKZ 160mg群又はBKZ 320mg+160mg群であった被験者はBKZ 160mg Q4W投与を継続</li> <li>・二重盲検期間にBKZ 320mg群であった被験者はBKZ 320mg Q4W投与を継続</li> </ul> <p>試験を完了し継続試験に移行しなかったすべての被験者、又は試験を早期中止した（治験薬の投与中止を含む）すべての被験者は、治験薬の最終投与20週後に安全性追跡調査来院を実施することとした。</p>
試験期間	<p>最長試験期間 68週間</p> <p>スクリーニング期間：4週間、二重盲検期間：12週間、用量盲検期間：36週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与20週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>
対象	活動性乾癬性関節炎患者
被験者数	<p>活動性乾癬性関節炎患者 206例</p> <p>無作為化例数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 64mg群 41例</li> <li>・BKZ 160mg群 41例</li> <li>・BKZ 320mg+160mg群 41例</li> <li>・BKZ 320mg群 41例</li> <li>・PBO群 42例</li> </ul>
主な選択／除外基準	<p>選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 年齢18歳以上の男性又は女性</li> <li>2) スクリーニング前に乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）による分類で、成人で発症した乾癬性関節炎と診断されてから6ヵ月以上経過している者</li> <li>3) ベースラインに活動性乾癬性関節炎と判断された者（圧痛関節数3/78以上、腫脹関節数3/76以上）</li> <li>4) 活動性の乾癬病変を有するかつ／又は乾癬の既往歴を有する者</li> </ol>

## V. 治療に関する項目

項目		内容
主な選択／除外基準 (続き)		除外基準： 1) 乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬又は薬剤性乾癬を有する者 2) 乾癬又は乾癬性関節炎以外の炎症性症状と診断された者 3) 慢性若しくは再発性感染症の既往歴を有する者、又はベースライン来院前6ヵ月以内に重篤若しくは生命を脅かす感染症（帯状疱疹を含む）に罹患した者 4) リンパ増殖性疾患を有する者、免疫抑制状態の者又は悪性腫瘍の既往歴を有する者 5) ベースラインの電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）並びに不安及びうつつのスクリーニング尺度（HADS）で重大なコントロール不良の神経精神系疾患、自殺念慮又は自殺行為が認められる者
評価項目	有効性	主要評価項目： ・ Week12 の ACR50 改善率 副次評価項目： ・ Week12 の ACR20 改善率 ・ Week12 の ACR70 改善率 ・ Week12 の PASI75 達成率及び PASI90 達成率（ベースライン時に体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ）
	安全性	有害事象 等
統計解析方法		<p>主要解析は、Week 12 の治療と ACR50 改善率の用量反応関係とし、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) のノンパラメトリック手法の相関統計量及び対応する p 値を持つ修正リジットスコア法を用いた順序カテゴリーにより用量反応関係を評価した。解析には、地理的地域及び過去の TNF 阻害薬への曝露の有無を層別因子として含めた。過去の TNF 阻害薬への曝露の有無は、有効性への影響が考えられたため層別因子とした。用量と ACR50 改善率との相関は、両側有意水準 0.05 で評価した。欠測値の補完には non-responder imputation (NRI) 法を用いた。</p> <p>副次解析は、ロジスティック回帰モデルを用いて Week 12 の ACR50 改善率に対する各 BKZ 用量の効果を PBO と比較することで評価した。このモデルでは、投与群、地理的地域及び過去の TNF 阻害薬への曝露の有無を固定効果とした。PBO に対する各 BKZ 用量の比較は、両側有意水準 0.05 で評価した。各 BKZ 用量について、PBO に対するオッズ比、95%信頼区間及び対応する p 値を算出した。欠測値の補完には NRI 法を用いた。</p> <p>主要解析で用量反応性に統計学的有意差が認められた場合のみ、BKZ 及び PBO の対比較による統計学的有意差を評価することとした。用量反応性が実証された場合には、固定順序法を用いて高用量から低用量の順に各 BKZ 用量を検定することで多重性を考慮し、各 BKZ 用量と PBO とを対比較した。有意水準 0.05 で用量反応性に有意差が認められなかった場合、その後の対比較も有意差なしと判断した。</p> <p>副次評価項目である ACR20 改善率及び ACR70 改善率並びに PASI75 達成率及び PASI90 達成率は、主要評価項目の副次解析と同じ解析方法を用いて、対比較により治療効果を解析した。欠測値の補完には NRI 法を用いた。</p> <p>2 値変数は来院時別に頻度表を用いて要約した。連続変数は来院時別に記述統計量を用いて要約した。欠測値の補完は、2 値変数には NRI 法、カテゴリカル／連続変数には多重代入 (MI) 法を用いた。</p>

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

(有効性)

### <主要評価項目>

#### Week12 の ACR50 改善率

CMH 検定に含めた BKZ 用量間で、Week 12 の ACR50 改善率に統計学的に有意な用量反応性が認められた ( $p=0.031$ )。Week 12 の ACR50 改善率は、BKZ 16mg 群で 26.8%及び BKZ 160mg 群で 41.5%であり、160mg までの BKZ 用量で線形の用量反応性が認められた。PBO 群では Week 12 の ACR50 改善率は 7.1%であった。

検討した BKZ 用量の中で最も高用量の 320mg 群では、Week 12 の ACR50 改善率は 24.4%であり、PBO 群 (7.1%) と比較して臨床的に意義のある差が認められたが、統計学的に有意な差ではなかった。固定順序法を用いた BKZ 320mg 群と PBO 群の対比較で有意差が認められなかったため、以降の BKZ 用量群と PBO 群の対比較の  $p$  値は名目上の  $p$  値であったが、BKZ 16mg 群 (26.8%)、BKZ 160mg 群 (41.5%) 及び BKZ 320mg+160mg 群 (46.3%) では、Week 12 の ACR50 改善率に PBO 群 (7.1%) と比較して有意な差が認められた (いずれの対比較も名目上の  $p\leq 0.032$ )。

BKZ 160mg w/LD 群では、Week 12 の ACR50 改善率に BKZ 160mg 群と比較して臨床的に意義のある差は認められなかった ( $p=0.692$ )。

### <副次評価項目>

#### ・ ACR20 及び 70 改善率

ロジスティック回帰分析による Week 12 の ACR20 改善率の対比較 (FAS-NRI) では、PBO 群 (19.0%) と比較して BKZ 16mg 群 (53.7%)、BKZ 160mg 群 (73.2%)、BKZ 320mg+160mg 群 (61.0%) 及び BKZ 320mg 群 (51.2%) で高く、臨床的に意義のある差が認められた (いずれの対比較も  $p\leq 0.004$ )。

Week 12 の ACR70 改善率は、PBO 群 (4.8%) と比較して BKZ 16mg 群 (12.2%)、BKZ 160mg 群 (19.5%)、BKZ 320mg+160mg 群 (31.7%) 及び BKZ 320mg 群 (14.6%) で高く、BKZ 320mg+160mg 群では PBO 群に対する統計学的に有意な差が認められた ( $p=0.006$ )。

#### ・ PASI 達成率

Week 12 の PASI75 達成率の対比較では、PBO 群 (7.1%) と比較して BKZ 16mg 群 (44.8%)、BKZ 160mg 群 (64.3%)、BKZ 320mg+160mg 群 (76.9%) 及び BKZ 320mg 群 (73.1%) で高く、臨床的に意義のある差が認められた (いずれの対比較も  $p\leq 0.005$ )。

Week 12 の PASI90 達成率は、PBO 群 (7.1%) と比較して BKZ 16mg 群 (20.7%)、BKZ 160mg 群 (46.4%)、BKZ 320mg+160mg 群 (53.8%) 及び BKZ 320mg 群 (53.8%) で高く、BKZ の 3 つの高用量群 (160mg 群、BKZ 320mg+160mg 群及び 320mg 群) で PBO に対する統計学的に有意な差が認められた ( $p\leq 0.002$ )。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

---

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

二重盲検期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象が BKZ 用量群の 25 例 [BKZ 16mg 群で 3 例 (7.7%)、BKZ 160mg 群で 6 例 (14.0%)、BKZ 320mg+160mg 群で 8 例 (19.5%) 及び BKZ 320mg 群で 8 例 (19.5%)] 及び PBO 群の 4 例 (9.5%) に認められた。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、口腔咽頭痛 (BKZ 16mg 群の 2 例、5.1%) 及び口内炎 (BKZ 320mg+160mg 群の 2 例、4.9%) であった。

全期間では、全 BKZ 群で 72 例 (35.3%) に認められ、最もよくみられたのは口腔カンジダ症 (8 例、3.9%)、次いで鼻咽頭炎及び口内炎 (各 7 例、3.4%) 並びに口腔真菌感染、気道感染及び副鼻腔炎 (各 6 例、2.9%) であった。

### 重篤な有害事象

二重盲検期間に重篤な有害事象が 4 例 [BKZ 160mg 群で 1 例 (2.3%)、BKZ 320mg+160mg 群で 2 例 (4.9%) 及び PBO 群で 1 例 (2.4%)] に認められた。全期間では、全 BKZ 群で 8 例 (3.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

### 投与中止に至った有害事象

二重盲検期間に投与中止に至った有害事象は BKZ 用量群の 4 例 [BKZ 160mg 群で 1 例 (2.3%) 及び BKZ 320mg+160mg で 3 例 (7.3%)] 及び PBO 群の 2 例 (4.8%) に認められた。全期間では、全 BKZ 群で 8 例 (3.9%) に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

### 死亡に至った有害事象

死亡の報告はなかった。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

### 4) 第Ⅱ相用量設定試験（AS0008 試験）<sup>19</sup>（外国人データ）

項目	内容
主要目的	活動性強直性脊椎炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を4週間隔（Q4W）で12週間皮下投与した時の有効性に基づき、用量反応性を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO対照、並行群間、用量設定
試験方法	<p>被験者は、盲検下でBKZ群（16mg群、64mg群、160mg群、320mg群）あるいはPBO群のいずれかの群に1：1：1：1：1の割合で無作為に割り付けた。</p> <p>二重盲検期間（12週間）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 16mg群：Week0～12にBKZ 16mgをQ4Wで皮下投与</li> <li>・BKZ 64mg群：Week0～12にBKZ 64mgをQ4Wで皮下投与</li> <li>・BKZ 160mg群：Week0～12にBKZ 160mgをQ4Wで皮下投与</li> <li>・BKZ 320mg群：Week0～12にBKZ 320mgをQ4Wで皮下投与</li> <li>・PBO群：Week0～12にPBOをQ4Wで皮下投与</li> </ul> <p>用量盲検期間（36週間）：</p> <p>二重盲検期間（12週間）終了後、被験者は用量盲検期間に移行した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・二重盲検期間にPBO群、BKZ 16mg群又はBKZ 64mg群であった被験者はBKZ 160mg Q4W投与またはBKZ 320mg Q4W投与に1：1で再無作為化</li> <li>・二重盲検期間にBKZ 160mg群であった被験者はBKZ 160mg Q4W投与を継続</li> <li>・二重盲検期間にBKZ 320mg群であった被験者はBKZ 320mg Q4W投与を継続</li> </ul> <p>試験を完了し継続試験に移行しなかったすべての被験者、又は試験を早期中止した（治験薬の投与中止を含む）すべての被験者は、治験薬の最終投与20週後に安全性追跡調査来院を実施することとした。</p>
試験期間	<p>最長試験期間 68週間</p> <p>スクリーニング期間：最大4週間、二重盲検期間：12週間、用量盲検期間：36週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与20週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>
対象	活動性強直性脊椎炎患者
被験者数	<p>活動性強直性脊椎炎患者 303例</p> <p>無作為化例数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 16mg群 61例</li> <li>・BKZ 64mg群 61例</li> <li>・BKZ 160mg群 60例</li> <li>・BKZ 320mg群 61例</li> <li>・PBO群 60例</li> </ul>

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

項目		内容
主な選択／ 除外基準		<p>選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 年齢 18 歳以上の男性又は女性</li> <li>2) 強直性脊椎炎の改訂ニューヨーク基準を満たす放射線学的証拠（X 線検査結果）の記録から、活動性強直性脊椎炎と診断されてから 3 ヶ月以上経過しており、発症年齢が 45 歳未満である者</li> <li>3) 中等度から重度の活動性強直性脊椎炎を有する者 [ベースラインの BASDAI 総スコアが 4 以上かつ脊椎痛スコア（BASDAI の質問 2 の 0～10 の NRS）が 4 以上]</li> <li>4) 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の治療を受けて効果不十分、NSAID を用いた治療に対する不耐性の既往がある、又は NSAID を用いた治療が禁忌である者</li> </ol> <p>除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 脊椎の完全強直を有する患者、又はその他の炎症性関節炎（関節リウマチ、サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス若しくは反応性関節炎）の診断を有する患者</li> <li>2) 慢性若しくは再発性感染症の既往歴を有する者、又はベースライン来院前 6 ヶ月以内に重篤若しくは生命を脅かす感染症（帯状疱疹を含む）に罹患した者</li> <li>3) リンパ増殖性疾患を有する患者、免疫抑制状態の者又は悪性腫瘍の既往歴を有する者</li> <li>4) ベースラインの電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）並びに不安及びうつ病のスクリーニング尺度（HADS）で重大なコントロール不良の神経精神系疾患、自殺念慮又は自殺行為が認められる者</li> </ol>
評価項目	有効性	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Week12 の ASAS40 改善率</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Week12 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量</li> <li>・ Week12 の ASAS20 改善率</li> <li>・ Week12 の BASDAI スコアベースラインからの変化量</li> <li>・ Week12 の BASFI スコアベースラインからの変化量</li> </ul>
	安全性	有害事象 等

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

項目	内容
統計解析方法	<p>主要解析は、Week 12 の ASAS40 改善率について、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) のノンパラメトリック手法の相関統計量及び対応する p 値を持つ修正リジットスコア法を用いた順序カテゴリーにより、用量反応関係を評価した。解析には、地理的地域及び過去の TNF 阻害薬への曝露の有無を層別因子として含めた。過去の TNF 阻害薬への曝露の有無は、有効性へ影響が考えられたため、層別因子とした。用量と ASAS40 改善率との相関は、両側有意水準 0.05 で評価した。</p> <p>副次解析は、ロジスティック回帰モデルを用いて Week 12 の ASAS40 改善率に対する各 BKZ 用量の効果を PBO と比較することで評価した。このモデルでは、投与群、地理的地域及び過去の TNF 阻害薬への曝露の有無を固定効果とした。PBO に対する各 BKZ 用量の比較は、両側有意水準 0.05 で評価した。各 BKZ 用量について、PBO に対するオッズ比、95%信頼区間及び対応する p 値を算出した。</p> <p>いずれの解析も、欠測値の補完には non-responder imputation (NRI) 法を用いた。具体的には、欠測値を有する被験者又は Week 12 より前に治験薬の二重盲検投与を中止した被験者は非レスポnderとして集計した。</p> <p>主要解析で用量反応性に統計学的有意差が認められた場合にのみ、BKZ 及び PBO の対比較による統計学的有意差を評価することとした。用量反応性が実証された場合には、固定順序法を用いて高用量から低用量の順に各 BKZ 用量を検定することで多重性を考慮し、各 BKZ 用量と PBO とを対比較した。有意水準 0.05 で用量反応性に有意差が認められなかった場合、その後の対比較にも有意差はなしと判断した。</p> <p>副次的評価項目については、すべてのカテゴリカル変数 (ASAS20 改善率及び ASAS5/6 達成率等) は、主要評価項目と同じ解析方法を用いて、対比較により治療効果を解析した。すべての連続変数 (ASDAS-CRP、BASDAI スコア及び BASFI スコア等) は、投与群、地理的地域及び過去の TNF 阻害薬への曝露を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて、対比較により治療効果を解析した。すべてのカテゴリカル変数は、実際の投与に従った欠測値の補完を行わないデータ (OC) 及び NRI 法により欠測値を補完したデータを用いて解析し、すべての連続変数は多重代入 (MI) 法を用いて解析した。</p>

(有効性)

### <主要評価項目>

#### Week12 の ASAS40 改善率

CMH 検定に含めた BKZ 用量間で、Week 12 の ASAS40 改善率に統計学的に有意な用量反応性が認められた ( $p<0.001$ )。Week 12 の ASAS40 改善率は、PBO 群の 13.3%に対し、BKZ 用量群では 29.5% (BKZ 16mg 群) ~46.7% (BKZ 160mg 群) の範囲であり、160mg までの BKZ 用量で線形の用量反応性が認められた。Week 12 の ASAS40 改善率は、PBO 群 (13.3%) と比較して、すべての BKZ 用量群で統計学的に有意に高かった ( $p\leq 0.040$ )。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

### <副次評価項目>

#### ・ Week 12 の ASAS20 改善率及び ASAS5/6 達成率

Week 12 の ASAS20 改善率は、PBO 群 (28.3%) と比較して BKZ 64mg 群 (62.3%)、BKZ 160mg 群 (58.3%) 及び BKZ 320mg 群 (72.1%) で統計学的に有意に高かった (名目上の  $p \leq 0.001$ )。BKZ 16mg 群では、Week 12 の ASAS20 改善率は 41.0% と低かった (名目上の  $p = 0.163$ )。

Week 12 の ASAS5/6 達成率は、PBO 群 (6.7%) と比較して BKZ 16mg 群 (29.5%)、BKZ 64mg 群 (49.2%)、BKZ 160mg 群 (53.3%) 及び BKZ 320mg 群 (54.1%) で統計学的に有意に高かった (名目上の  $p \leq 0.003$ )。

#### ・ Week 12 の ASDAS-CRP 及び BASDAI スコアのベースラインからの変化量

Week 12 の ASDAS-CRP のベースラインからの変化量は、PBO 群と比較して BKZ 16mg 群 (-0.5)、BKZ 64mg 群 (-1.2)、BKZ 160mg 群 (-1.0) 及び BKZ 320mg 群 (-1.1) で有意に減少した (名目上の  $p < 0.001$ )。

Week 12 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量は、PBO 群と比較して BKZ 64mg 群 (-1.6)、BKZ 160mg 群 (-1.6) 及び BKZ 320mg 群 (-1.9) で有意に減少した (名目上の  $p < 0.001$ )。BKZ 16mg 群では、PBO 群と比較した Week 12 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量は -0.6 (名目上の  $p = 0.094$ ) であり、変化量は BKZ 64mg 群、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群と比較して少なかった。

(安全性)

#### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

二重盲検期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率が最も高かったのは BKZ 320mg 群 (12 例、19.7%)、BKZ 16mg 群 (9 例、14.8%)、BKZ 160mg 群 (7 例、11.1%)、BKZ 64mg 群 (6 例、10.3%) 及び PBO 群 (6 例、10.0%) であった。いずれかの投与群で 3 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。全期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象が全 BKZ 群で 110 例 (36.3%) 認められ、投与群別の発現率は BKZ 160mg 群 (32.2%) と BKZ 320mg 群 (36.0%) で同程度であった。全 BKZ 群で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症 (11 例、3.6%)、次いで口腔真菌感染 (10 例、3.3%) 及び鼻咽頭炎 (8 例、2.6%) であった。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照



## V. 治療に関する項目

### 重篤な有害事象

二重盲検期間に5例 [PBO群：2例 (3.3%)、BKZ 64mg群：2例 (3.4%)、BKZ 160mg群：1例 (1.6%)] に重篤な有害事象が認められた。全期間では、全BKZ群の13例 (4.3%) に重篤な有害事象が認められ、BKZ 160mg群及びBKZ 320mg群で発現率は同程度であった。2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

### 投与中止に至った有害事象

二重盲検期間では、BKZ用量群の6例 (BKZ 16mg群及びBKZ 320mg群各2例並びにBKZ 64mg群及びBKZ 160mg群各1例) 及びPBO群の1例に、試験中止に至った有害事象が認められた。二重盲検期間に2例以上に認められたPT別の試験中止に至った有害事象は、うつ病 (2例) のみであった。全期間では、全BKZ群の20例 (6.6%) [BKZ 160mg群7例 (4.7%) 及びBKZ 320mg群10例 (6.7%)] に試験中止に至った有害事象が認められた。最も多く認められた試験中止に至った有害事象はアフタ性潰瘍 [BKZ 160mg群及びBKZ 320mg群で各2例 (1.3%)] 及び舌痛 [BKZ 320mg群で2例 (1.3%)] であった。その他に、2例以上に認められた試験中止に至った有害事象はなかった。

### 死亡に至った有害事象

二重盲検期間にBKZ 160mg群の1例に、死亡に至った有害事象が認められた。当該被験者は、49歳の白人男性であり、BKZ 160mg群に無作為化された。治験薬の初回投与から11日後 (1回の投与後) に死亡に至った有害事象として心停止を発現した。被験者には突然死の家族歴があり、併存疾患として高血圧と肥満を有し、喫煙者であった。本事象の重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断された。また、本事象は重大な心血管系事象と判定された。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ① 海外第Ⅲ相実薬対照試験（PS0008 試験）（外国人データ）<sup>5</sup>

項目	内容
主要目的	中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象にビメキズマブ（BKZ）を16週間皮下投与した時の有効性をアダリムマブ（ADA）と比較する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照
試験方法	<p>本試験への参加が適格と判断された被験者は、盲検下でBKZ 320mg Q4W群、BKZ 320mg Q4W/Q8W群、ADA/BKZ 320mg Q4W群のいずれかの群に1:1:1の割合で無作為に割り付け、以下のとおり投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W群：Week0～52にBKZ 320mg（160mg用量で2本）をQ4Wで皮下投与</li> <li>・BKZ 320mg Q4W/Q8W群：BKZ 320mg（160mg用量で2本）を、導入期間はQ4W（Week0、4、8、12及び16）、維持期間はQ8W（Week24、32、40及び48）で皮下投与</li> <li>・ADA/BKZ 320mg Q4W群：Week0にADA 80mg（40mg用量で2本）、Week1～23にADA 40mg（40mg用量で1本）を2週間隔で皮下投与し、Week24～52にBKZ 320mg（160mg用量で2本）をQ4Wで皮下投与</li> </ul> <p>維持期間終了後、適格と判断された被験者は非盲検試験（PS0014試験）への参加を可とした。PS0014試験に参加する被験者は、PS0008試験の安全性追跡調査来院は不要とした。</p>
試験期間	<p>最長試験期間 77 週間</p> <p>スクリーニング期間：2～5 週間、実薬対照導入期間：16 週間、二重盲検維持期間：40 週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>
対象	中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者
被験者数	<p>中等度～重度の尋常性乾癬患者 478 例</p> <p>無作為化例数</p> <p>導入期間（16 週）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群 158 例</li> <li>・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 161 例</li> <li>・ADA 群 159 例</li> </ul> <p>維持期間（40 週）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群 152 例</li> <li>・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 149 例</li> <li>・ADA/BKZ 320mg Q4W 群 149 例</li> </ul>
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上の男性及び女性</li> <li>2) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者</li> <li>3) PASI スコアが 12 以上、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 10%以上、医師による全般的評価（IGA）スコアが 5 段階中 3 以上の者</li> <li>4) 乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法の対象となり得る者</li> </ol>

## V. 治療に関する項目

項目		内容
評価項目	有効性	<p>複合主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Week16 の PASI90 達成率（PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合）</li> <li>Week16 の IGA0/1 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合]</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Week24 の PASI90 達成率</li> <li>Week24 の IGA0/1 達成率</li> <li>Week4 の PASI75 達成率</li> <li>Week16 及び 24 の PASI100 達成率</li> <li>Week56 の PASI90 達成率</li> <li>Week56 の IGA0/1 達成率</li> </ul> <p>その他の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PASI50、PASI75、PASI100 達成率 等</li> </ul>
	安全性	<p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象</li> <li>曝露期間で補正した重篤な有害事象</li> <li>曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象</li> </ul>
統計解析方法		<p>複合主要評価項目及び特定の副次評価項目の統計解析は、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールし、多重性を考慮した。</p> <p>BKZ と ADA の比較に関するすべての仮説を、両側有意水準 0.05 で検定した。</p> <p><u>複合主要評価項目：</u></p> <p>本試験の複合主要評価項目は、Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率であり、RS を対象に同じ解析を行った。主要解析は、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定に基づき実施した。Wald 検定に基づくオッズ比及びその信頼区間を示した。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation (NRI) 法を用いた。</p> <p><u>副次評価項目：</u></p> <p>2 値変数（レスポnder及び非レスポnder）は、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。副次評価項目の主要解析では、特に記載がない限り欠測値の補完に NRI 法を用いた。</p> <p>Week16 及び 24 の PASI100 達成率、Week4 の PASI75 達成率、Week24 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率について、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いて ADA に対する BKZ の優越性を検定した。</p>

## V. 治療に関する項目

(有効性)

### <複合主要評価項目>

#### Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率

Week16 の PASI90 達成率は全 BKZ 群 (BKZ 320mg Q4W 投与) 86.2%及び ADA 群 47.2%であり、Week16 の IGA0/1 達成率はそれぞれ 85.3%及び 57.2%であった。PASI90 及び IGA0/1 達成率において、ADA 群に対する全 BKZ 群のリスク差の 95%信頼区間の下限値が、予め設定した非劣性限界値 (-10%) を上回ったことから、ADA 群に対する本剤の非劣性が検証された。

Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率-RS (NRI)

	全 BKZ 群 N=319	ADA 群 N=159
PASI90 達成率		
n (%)	275 (86.2)	75 (47.2)
n/Nsub (%)	275/303 (90.8)	75/148 (50.7)
ADA 群に対するオッズ比	7.459	-
95%信頼区間	4.709, 11.816	-
p 値	<0.001	-
リスク差	39.3	-
95%信頼区間	30.9, 47.7	-
IGA0/1 達成率		
n (%)	272 (85.3)	91 (57.2)
n/Nsub (%)	272/303 (89.8)	91/148 (61.5)
ADA 群に対するオッズ比	4.341	-
95%信頼区間	2.785, 6.765	-
p 値	<0.001	-
リスク差	28.2	-
95%信頼区間	19.7, 36.7	-

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

片側有意水準 0.025 で検定を行い、片側 97.5%信頼区間及び非劣性マージン 10%に基づき非劣性を評価

### <副次評価項目>

#### Week16 及び 24 の PASI100 達成率

Week16 の PASI100 達成率は、全 BKZ 群 60.8%及び ADA 群 23.9%であり、Week24 の PASI100 達成率は、全 BKZ 群 66.8%、BKZ 320mg Q4W 群 67.7%及び ADA 群 29.6%であった。いずれの評価時点でも、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり、ADA 群に対する全 BKZ 群の優越性が認められた (p<0.001)。

## V. 治療に関する項目

Week16 及び 24 の PASI100 達成率-RS (NRI)

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319	ADA 群 N=159
Week16 の PASI100 達成率				
n (%)	—	—	194 (60.8)	38 (23.9)
n/Nsub (%)	—	—	194/303 (64.0)	38/148 (25.7)
ADA 群に対するオッズ比	—	—	4.974	—
95%信頼区間	—	—	3.230, 7.661	—
p 値	—	—	<0.001	—
リスク差	—	—	37.0	—
95%信頼区間	—	—	28.6, 45.3	—
Week24 の PASI100 達成率				
n (%)	106 (65.8)	107 (67.7)	213 (66.8)	47 (29.6)
n/Nsub (%)	106/149 (71.1)	107/149 (71.8)	213/298 (71.5)	47/147 (32.0)
ADA 群に対するオッズ比	4.689	5.249	4.974	—
95%信頼区間	2.904, 7.573	3.207, 8.593	3.257, 7.594	—
p 値	<0.001 <sup>a</sup>	<0.001	<0.001	—

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

a : 名目上の p 値

### Week4 の PASI75 達成率、Week24 の PASI90 達成率、及び Week24 の IGA0/1 達成率

Week4 の PASI75 達成率は、全 BKZ 群 76.5%及び ADA 群 31.4%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。Week24 の PASI90 達成率は、全 BKZ 群 85.6%及び ADA 群 51.6%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。Week24 の IGA0/1 達成率は、全 BKZ 群 86.5%及び ADA 群 57.9%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week4 の PASI75 達成率、Week24 の PASI90 達成率、及び Week24 の IGA0/1 達成率-RS (NRI)

	全 BKZ 群 N=319	ADA 群 N=159
Week4 の PASI75 達成率		
n (%)	244 (76.5)	50 (31.4)
n/Nsub (%)	244/309 (79.0)	50/152 (32.9)
ADA 群に対するオッズ比	7.103	—
95%信頼区間	4.637, 10.880	—
p 値	<0.001	—
Week24 の PASI90 達成率		
n (%)	137 (85.1)	136 (86.1)
n/Nsub (%)	137/149 (91.9)	136/149 (91.3)
ADA 群に対するオッズ比	5.284	6.231
95%信頼区間	3.084, 9.054	3.515, 11.046
p 値	<0.001 <sup>a</sup>	<0.001

## V. 治療に関する項目

	全 BKZ 群 N=319	ADA 群 N=159
Week24 の IGA0/1 達成率		
n (%)	140 (87.0)	136 (86.1)
n/Nsub (%)	140/149 (94.0)	136/149 (91.3)
ADA 群に対するオッズ比	4.779	4.724
95%信頼区間	2.737, 8.345	2.683, 8.318
p 値	<0.001 <sup>a</sup>	<0.001

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

a : 名目上の p 値

### Week56 の PASI90 達成率、及び Week56 の IGA0/1 達成率

Week56 の PASI90 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 84.8%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 82.6%で、いずれの投与群でも達成率の持続が認められた。Week56 の IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 82.3%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 83.2%で、いずれの投与群でも達成率の持続が認められた。

Week56 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率-RS (NRI)

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319
PASI90 達成率			
n (%)	133 (82.6)	134 (84.8)	267 (83.7)
n/Nsub (%)	133/143 (93.0)	134/140 (95.7)	267/283 (94.3)
IGA0/1 達成率			
n (%)	134 (83.2)	130 (82.3)	264 (82.8)
n/Nsub (%)	134/143 (93.7)	130/140 (92.9)	264/283 (93.3)

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数.

### <その他の評価項目>

#### Week56 の PASI100 達成率

BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の Week56 の PASI100 達成率は、それぞれ 72.2% (114/158 例) 及び 70.2% (113/161 例) であった。

(安全性)

#### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

Week24 までの治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 28.6% (46/161 例)、BKZ 320mg Q4W 群 25.9% (41/158 例) 及び ADA 群 23.9% (38/159 例) であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症で、発現率は BKZ 320mg Q4W 群 8.9% (14/158 例)、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 11.2% (18/161 例) であり、ADA 群では認められなかった。次い

## V. 治療に関する項目

で発現率の高かった PT は鼻咽頭炎 [BKZ 320mg Q4W 群 6.3% (10/158 例)、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 4.3% (7/161 例) 及び ADA 群 7.5% (12/159 例)、以下同順]、鼻炎 [1.9% (3/158 例)、1.9% (3/161 例) 及び 1.3% (2/159 例)] 及び毛包炎 [1.3% (2/158 例)、1.9% (3/161 例) 及び 0%] であった。

導入期間+維持期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、全 BKZ 投与で 35.7% (167/468 例) であり、BKZ 320mg Q4W 投与 30.3% (142/468 例) 及び BKZ 320mg Q8W 投与 29.9% (46/154 例) であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症 [BKZ 320mg Q4W 投与 12.4% (58/468 例)、BKZ 320mg Q8W 投与 10.4% (16/154 例) 及び全 BKZ 投与 14.3% (67/468 例)、以下同順] であり、次いで鼻咽頭炎 [4.3% (20/468 例)、4.5% (7/154 例) 及び 5.1% (24/468 例)] 及び口腔真菌感染 [1.7% (8/468 例)、0% 及び 1.7% (8/468 例)] であった。

### 重篤な有害事象

導入期間の重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 群 1.3% (4/319 例) 及び ADA 群 1.9% (3/159 例) であった。

Week24 までの重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 群 1.6% (5/319 例) 及び ADA 群 3.1% (5/159 例) であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の 1 例に蜂巣炎、ADA 群の 1 例に感染性皮膚膿腫が報告された。

導入期間+維持期間の重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 投与 3.4% (16/468 例) 及び BKZ 320mg Q8W 投与 5.2% (8/154 例) であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、Week24 までに BKZ 320mg Q4W 投与の 1 例に認められた蜂巣炎に加え、BKZ 320mg Q4W 投与の 1 例に皮下組織膿瘍が報告された。

### 投与中止に至った有害事象

導入期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全 BKZ 群 1.6% (5/319 例) 及び ADA 群 2.5% (4/159 例) であった。

Week24 までに治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全 BKZ 群 2.8% (9 例) 及び ADA 群 3.1% (5 例) であった。全 BKZ 群の 0.6% (2 例) が肝酵素上昇の有害事象により治験薬の投与を中止した。

導入期間+維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 投与 3.0% (14 例) 及び BKZ 320mg Q8W 投与 3.2% (5 例) であった。BKZ 320mg Q4W 投与の 1 例及び BKZ 320mg Q8W 投与の 2 例が肝酵素上昇の有害事象により治験薬の投与を中止した。

### 死亡に至った有害事象

BKZ の投与を受けた被験者で死亡の報告はなかった。ADA 群の 1 例が有害事象 (舌

## V. 治療に関する項目

扁平上皮癌)により死亡したが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

### ② 国際共同第Ⅲ相 PBO 及び実薬対照試験 (PS0009 試験) (外国人データ含む) <sup>6</sup>

項目	内容
主要目的	中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、ビメキズマブ (BKZ) を 16 週間皮下投与した時の有効性を PBO と比較する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 及び実薬対照、並行群間
試験方法	<p>本試験への参加が適格と判断された被験者は、盲検下で BKZ 320mg Q4W 群、ウステキヌマブ (Uste) 群、PBO+BKZ 320mg Q4W 群のいずれかの群に 4 : 2 : 1 の割合で無作為に割り付け、以下のとおり投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群：導入期間及び維持期間 (Week0～52) を通して BKZ 320mg を 4 週間隔 (Q4W) で皮下投与</li> <li>・Uste 群：ベースラインの体重に基づき、Uste 45mg (体重 100kg 以下の被験者) 又は 90mg (体重 100kg 超の被験者) を、導入期間は Week0 及び 4 に、維持期間は 12 週間隔で皮下投与</li> <li>・PBO+BKZ 320mg Q4W 群：導入期間に PBO、維持期間に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与</li> </ul> <p>維持期間終了後、適格と判断された被験者は非盲検試験 (PS0014 試験) への参加を可とした。PS0014 試験に参加する被験者は、PS0009 試験の安全性追跡調査来院は不要とした。</p>
試験期間	<p>最長試験期間 73 週間</p> <p>スクリーニング期間：2～5 週間、導入期間：16 週間、維持期間：36 週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>
対象	中等度～重度の尋常性乾癬患者
被験者数	<p>中等度～重度の尋常性乾癬患者 567 例 (日本人 108 例)</p> <p>無作為化例数</p> <p>導入期間 (16 週)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群 321 例</li> <li>・Uste 群 163 例</li> <li>・PBO 群 83 例</li> </ul> <p>維持期間 (36 週)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群 306 例</li> <li>・Uste 群 157 例</li> <li>・PBO+BKZ 320mg Q4W 群 74 例</li> </ul>
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上の男性及び女性</li> <li>2) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者</li> <li>3) PASI スコアが 12 以上、体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合 (以下、病変 BSA) が 10%以上、医師による全般的評価 (IGA) スコアが 5 段階中 3 以上の者</li> <li>4) 乾癬に対する全身療法及び/又は光線療法の対象となり得る者</li> </ol>



## V. 治療に関する項目

項目		内容
評価項目	有効性	複合主要評価項目： ・ Week16 の PASI90 達成率（PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合） ・ Week16 の IGA0/1 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合] 副次評価項目： ・ Week16 の PASI100 達成率 ・ Week16 の IGA0 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）となった被験者の割合] ・ Week4 の PASI75 達成率 ・ Week16 の疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく患者症状日誌（patient symptom diary：PSD）改善率（以下、PSD 改善率） ・ Week16 の医師による頭皮乾癬の全般的評価（scalp-IGA）0/1 達成率（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） ・ Week12 及び 52 の PASI90 達成率 ・ Week12 及び 52 の IGA0/1 達成率 その他の評価項目： ・ PASI100 達成率 等
	安全性	副次評価項目： ・ 曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象 ・ 曝露期間で補正した重篤な有害事象 ・ 曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象
統計解析方法		複合主要評価項目及び特定の副次評価項目の統計解析は、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールし、多重性を考慮した。BKZ と PBO 又は Uste の比較に関するすべての仮説を、両側有意水準 0.05 で検定した。 <u>複合主要評価項目：</u> 本試験の複合主要評価項目は、Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率であり、RS を対象に同じ解析を行った。主要解析は、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定に基づき実施した。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation (NRI) 法を用いた。 <u>副次評価項目：</u> 副次評価項目は、導入期間の各評価時点では RS を対象に解析した。2 値変数（レスポnder）は、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。副次評価項目の主要解析では、欠測値の補完に NRI 法を用いた。Week16 の PASI100 達成率、Week16 の IGA0 達成率、Week4 の PASI75 達成率、Week12 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率について、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いて非劣性／優越性を検定した。Week16 の scalp-IGA0/1 達成率では、主要解析と同様の層別 CMH 検定を行った。 患者症状日誌の 3 項目（掻痒、疼痛及び落屑）は、それぞれを主な副次評価項目として各項目に対する有効性を確認する目的で解析した。これらの各項目の PSD 改善率の解析には、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いた。掻痒、疼痛及び落屑の各項目に対して多重性を考慮した検定手順を用いて推測統計解析を実施した。

## V. 治療に関する項目

項目	内容
統計解析方法 (続き)	<p>その他の評価項目：</p> <p>2 値変数（レスポナー）は、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。連続変数は、各来院日の投与群別に記述統計量を用いて要約した。すべての評価項目に関して、欠測値の補完は、特に記載がない限り 2 値変数には NRI 法、連続変数には多重代入（MI）のマルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）／単調回帰法を用いた。その他の評価項目のうち、特定の項目に関して、統計学的検定の実施及び推測統計量の算出を検討した。これらの検定は、多重性を考慮した検定手順に含まれていないため、算出された p 値は名目上の値であり、多重性は考慮されなかった。レスポナーの評価項目に関しては、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 CMH 検定を用いた。CMH 検定の一般連関統計量に基づき p 値を算出し、欠測値の補完には NRI 法を用いた。</p>

(有効性)

### <複合主要評価項目>

#### Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率

複合主要評価項目（Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率）に関して PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の優越性が認められ、本試験の主要目的は達成された。

BKZ 320mg Q4W 群では、Week 16 の PASI90 改善率がウステキヌマブ群（49.7%）と比較して高く、Week 16 の IGA 0/1 改善率もウステキヌマブ群（53.4%）と比較して高く、いずれの評価項目でも投与群間の差は統計学的に有意であった（副次的評価項目、いずれも  $p < 0.001$ ）

#### Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率-RS (NRI)

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	Uste 群 N=163
Week16 の PASI90 達成率			
n (%)	4 (4.8)	273 (85.0)	81 (49.7)
n/Nsub (%)	4/76 (5.3)	273/307 (88.9)	81/155 (52.3)
PBO 群に対するオッズ比	—	99.869	—
95%信頼区間	—	34.020, 293.175	—
p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	6.056	—
95%信頼区間	—	3.874, 9.466	—
p 値	—	<0.001	—
リスク差	79.9	—	35.2
95%信頼区間	74.0, 85.9	—	27.0, 43.4

## V. 治療に関する項目

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	Uste 群 N=163
Week16 の IGA0/1 達成率			
n (%)	4 (4.8)	270 (84.1)	87 (53.4)
n/Nsub (%)	4/76 (5.3)	270/307 (87.9)	87/156 (55.8)
PBO 群に対するオッズ比	—	118.762	—
95%信頼区間	—	36.701, 384.307	—
p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	4.809	—
95%信頼区間	—	3.096, 7.470	—
p 値	—	<0.001	—
リスク差	78.9	—	30.4
95%信頼区間	72.9, 84.8	—	22.2, 38.7

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

片側有意水準 0.025 で検定を行い、片側 97.5%信頼区間及び非劣性マージン 10%に基づき非劣性を評価

日本人集団では、複合主要評価項目に関して全体集団の結果と一貫する結果が認められた。

日本人集団の Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率-RS (NRI)

	PBO 群 N=17	BKZ 320mg Q4W 群 N=62	Uste 群 N=29
Week16 の PASI90 達成率			
n (%)	1 (5.9)	53 (85.5)	15 (51.7)
n/Nsub (%)	1/15 (6.7)	53/61 (86.9)	15/27 (55.6)
PBO 群に対するオッズ比	—	94.899	—
95%信頼区間	—	10.947, 822.699	—
p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	5.369	—
95%信頼区間	—	1.940, 14.858	—
p 値	—	<0.001	—
リスク差	79.7	—	33.2
95%信頼区間	65.6, 93.7	—	13.3, 53.1
Week16 の IGA0/1 達成率			
n (%)	0	51 (82.3)	14 (48.3)
n/Nsub (%)	0/15	51/61 (83.6)	14/27 (51.9)
PBO 群に対するオッズ比	—	61.211	—
95%信頼区間	—	7.106, 527.290	—
p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	5.063	—
95%信頼区間	—	1.887, 13.583	—
p 値	—	<0.001	—
リスク差	82.4	—	34.3
95%信頼区間	73.0, 91.9	—	13.7, 54.8

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

片側有意水準 0.025 で検定を行い、片側 97.5%信頼区間及び非劣性マージン 10%に基づき非劣性を評価

## V. 治療に関する項目

### <副次評価項目>

#### Week16 の PASI100 達成率、Week16 の IGA0 達成率、及び Week4 の PASI75 達成率

Week16 の PASI100 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 58.6%、PBO 群 0%及び Uste 群 20.9%であり、PBO 群との間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた ( $p<0.001$ )。また、Uste 群との比較でも、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった (名目上の  $p<0.001$ )。

Week16 の IGA0 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 58.6%、PBO 群 0%及び Uste 群 22.1%であり、PBO 群との間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた ( $p<0.001$ )。また、Uste 群との比較でも、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった (名目上の  $p<0.001$ )。

Week4 の PASI75 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 76.9%、PBO 群 2.4%及び Uste 群 15.3%であった。初回投与のみで 4 週間後には PBO 群及び Uste 群との間にいずれも統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた ( $p<0.001$ )。

#### Week16 の PASI100 達成率、Week16 IGA0 達成率、及び Week4 の PASI75 達成率-RS (NRI)

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	Uste 群 N=163
<b>PASI100 達成率</b>			
n (%)	0	188 (58.6)	34 (20.9)
n/Nsub (%)	0/76	188/307 (61.2)	34/155 (21.9)
PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>	—	25.590	—
95%信頼区間	—	9.063, 72.253	—
p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	5.675	—
95%信頼区間	—	3.616, 8.908	—
名目上の p 値	—	<0.001	—
リスク差	58.7	—	37.8
95%信頼区間	53.4, 64.0	—	29.8, 45.9
<b>IGA0 達成率</b>			
n (%)	0	188 (58.6)	36 (22.1)
n/Nsub (%)	0/76	188/307 (61.2)	36/156 (23.1)
PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>	—	25.471	—
95%信頼区間	—	9.020, 71.925	—
p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	5.219	—
95%信頼区間	—	3.357, 8.112	—
名目上の p 値	—	<0.001	—

## V. 治療に関する項目

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	Uste 群 N=163
PASI75 達成率			
n (%)	2 (2.4)	247 (76.9)	25 (15.3)
n/Nsub (%)	2/81 (2.5)	247/318 (77.7)	25/160 (15.6)
PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>	—	123.020	—
95%信頼区間	—	29.394, 514.862	—
p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	18.202	—
95%信頼区間	—	10.998, 30.123	—
p 値	—	<0.001	—

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

a：低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

### Week16 の PSD 改善率

Week16 の項目別（疼痛、掻痒及び落屑）の PSD 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群と PBO 群の間では、すべての項目の PSD 改善率に統計学的に有意な投与群間の差が認められた（いずれの項目も  $p<0.001$ ）。

また、Uste 群との比較では、落屑について投与群間の差が認められた（名目上の  $p<0.001$ ）。

Week16 の患者症状日誌の各項目（疼痛、掻痒及び落屑）の PSD 改善率-RS（NRI）

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	Uste 群 N=163
疼痛（ベースラインのスコアが 1.98 以上の被験者のみ）			
ベースラインの被験者数 (n)	54	229	107
n (%)	9 (16.7)	177 (77.3)	73 (68.2)
n/Nsub (%)	9/42 (21.4)	177/196 (90.3)	73/91 (80.2)
PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>	—	16.258	—
95%信頼区間	—	7.356, 35.931	—
p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	1.635	—
95%信頼区間	—	0.981, 2.723	—
名目上の p 値	—	0.053	—
掻痒（ベースラインのスコアが 2.39 以上の被験者のみ）			
ベースラインの被験者数 (n)	61	244	117
n (%)	8 (13.1)	187 (76.6)	77 (65.8)
n/Nsub (%)	8/48 (16.7)	187/211 (88.6)	77/99 (77.8)
PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>	—	22.279	—
95%信頼区間	—	9.795, 50.674	—
p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	1.650	—
95%信頼区間	—	1.025, 2.655	—
名目上の p 値	—	0.035	—

## V. 治療に関する項目

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	Uste 群 N=163
落屑（ベースラインのスコアが 2.86 以上の被験者のみ）			
ベースラインの被験者数 (n)	63	246	116
n (%)	8 (12.7)	193 (78.5)	69 (59.5)
n/Nsub (%)	8/49 (16.3)	193/211 (91.5)	69/100 (69.0)
PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>	—	23.049	—
95%信頼区間	—	10.201, 52.077	—
p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	2.443	—
95%信頼区間	—	1.520, 3.924	—
名目上の p 値	—	<0.001	—

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

a：低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

### Week16 の scalp-IGA0/1 達成率

Week16 の scalp-IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 84.2%、PBO 群 15.3%及び Uste 群 70.5%であり、PBO 群との間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた ( $p<0.001$ )。また、Uste 群との比較でも、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった (名目上の  $p<0.001$ )。

Week16 の scalp-IGA0/1 達成率-RS (NRI)

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	Uste 群 N=163
scalp-IGA0/1 達成率（ベースラインの scalp-IGA スコアが 2 以上の被験者のみ）			
ベースラインの被験者数 (n)	72	285	146
n (%)	11 (15.3)	240 (84.2)	103 (70.5)
n/Nsub (%)	11/67 (16.4)	240/271 (88.6)	103/139 (74.1)
PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>	—	37.696	—
95%信頼区間	—	16.920, 83.987	—
p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	2.405	—
95%信頼区間	—	1.468, 3.942	—
名目上の p 値	—	<0.001	—

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

a：低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

### Week12 及び 52 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率

Week12 の PASI90 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 85.0%及び Uste 群 43.6%であり、Week52 の PASI90 達成率はそれぞれ 81.6%及び 55.8%であった。いずれの評価時点でも、Uste 群と比較した時の PASI90 達成率の差は、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり ( $p<0.001$ )、Uste に対する BKZ の優越性は Week52 まで維持された。

Week12 の IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 81.9%及び Uste 群 52.1%であり、Week52 の IGA0/1 達成率はそれぞれ 77.9%及び 60.7%であった。いずれの評価時点でも、Uste 群と比較した時の IGA0/1 達成率の差は、統計学的に有意かつ臨床的に意義の

## V. 治療に関する項目

ある差であり (p<0.001)、Uste に対する BKZ の優越性は Week52 まで維持された。

Week12 の PASI90 達成率及び Week12 の IGA0/1 達成率-RS (NRI)

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	Uste 群 N=163
Week12 の PASI90 達成率			
n (%)	2 (2.4)	273 (85.0)	71 (43.6)
n/Nsub (%)	2/77 (2.6)	273/314 (86.9)	71/153 (46.4)
PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>	—	272.193	—
95%信頼区間	—	58.342, 1269.907	—
名目上の p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	8.047	—
95%信頼区間	—	5.107, 12.679	—
p 値	—	<0.001	—
Week12 の IGA0/1 達成率			
n (%)	4 (4.8)	263 (81.9)	85 (52.1)
n/Nsub (%)	4/78 (5.1)	263/314 (83.8)	85/154 (55.2)
PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>	—	79.717	—
95%信頼区間	—	28.383, 223.888	—
名目上の p 値	—	<0.001	—
Uste 群に対するオッズ比	—	4.379	—
95%信頼区間	—	2.850, 6.730	—
p 値	—	<0.001	—

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

a : 低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

Week52 の PASI90 達成率及び Week52 の IGA0/1 達成率-RS (NRI)

	PBO+BKZ 320mg Q4W 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	Uste 群 N=163
Week52 の PASI90 達成率			
n (%)	—	262 (81.6)	91 (55.8)
n/Nsub (%)	—	262/276 (94.9)	91/138 (65.9)
Uste 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>	—	3.710	—
95%信頼区間	—	2.391, 5.759	—
p 値	—	<0.001	—
Week52 の IGA0/1 達成率			
IGA0/1 達成率			
n (%)	—	250 (77.9)	99 (60.7)
n/Nsub (%)	—	250/276 (90.6)	99/139 (71.2)
Uste 群に対するオッズ比	—	2.367	—
95%信頼区間	—	1.545, 3.625	—
p 値	—	<0.001	—

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

a : 低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

## V. 治療に関する項目

日本人集団では、副次評価項目に関して全体集団の結果と一貫する結果が認められた。

日本人集団における副次評価項目の解析結果-RS (NRI)

評価項目	来院	達成/改善率			PBO群に 対する p 値 <sup>a</sup>	Uste群に 対する p 値 <sup>a</sup>
		PBO 群 N=17 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=62 n (%)	Uste 群 N=29 n (%)		
PASI100	Week16	0	32 (51.6)	4 (13.8)	<0.001	<0.001
IGA0	Week16	0	32 (51.6)	5 (17.2)	<0.001	0.002
PASI90	Week12	0	53 (85.5)	12 (41.4)	<0.001	<0.001
IGA0/1	Week12	0	48 (77.4)	13 (44.8)	<0.001	0.002
PASI75	Week4	0	53 (85.5)	1 (3.4)	<0.001	<0.001
患者症状	n	8	51	20	—	—
日誌：疼痛	Week16	1 (12.5)	40 (78.4)	12 (60.0)	<0.001	0.148
患者症状	n	12	54	25	—	—
日誌：掻痒	Week16	1 (8.3)	40 (74.1)	16 (64.0)	<0.001	0.387
患者症状	n	13	53	24	—	—
日誌：落屑	Week16	1 (7.7)	42 (79.2)	17 (70.8)	<0.001	0.475
scalp-	n	17	59	26	—	—
IGA0/1	Week16	2 (11.8)	49 (83.1)	17 (65.4)	<0.001	0.040
PASI90	Week52	—	50 (80.6)	14 (48.3)	—	0.003
IGA0/1	Week52	—	46 (74.2)	13 (44.8)	—	0.007

a: 名目上の p 値

### <その他の評価項目>

#### PASI100 達成率

PASI100 達成率は、Week4 では PBO 群 2.4%、Uste 群 1.2%及び BKZ 320mg Q4W 群 15.0% (PBO 群に対する名目上の p=0.002、Uste 群に対する名目上の p<0.001)、Week16 では PBO 群 0%、Uste 群 20.9%及び BKZ 320mg Q4W 群 58.6% (Uste 群に対する名目上の p<0.001)、Week52 では Uste 群 38.0% (62/163 例)、BKZ 320mg Q4W 群 64.2% (206/321 例) であった (名目上の p<0.001)。

日本人集団では、PASI100 達成率は Week52 まで持続し、Week52 に BKZ 320mg Q4W 群 50.0% (31/62 例) 及び Uste 群 27.6% (8/29 例) であった。

(安全性：全体集団)

#### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 24.6% (79/321 例)、PBO 群 9.6% (8/83 例) 及び Uste 群 11.7% (19/163 例) であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症であり、BKZ 320mg Q4W 群 (6.9%、22/321 例) のみで報告された。次いで発現率の高かった PT は、鼻咽頭炎 [BKZ 320mg Q4W 群 2.8% (9/321 例)、PBO 群 1.2% (1/83 例)、Uste 群 3.7% (6/163 例)、以下同順] 及び下痢 [1.9% (6/321 例)、2.4% (2/83 例)、0%] であった。



## V. 治療に関する項目

導入期間+維持期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、全 BKZ 投与 37.2% (147/395 例) 及び Uste 群 20.2% (33/163 例) であった。全 BKZ 投与で治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症であり、全 BKZ 投与 (12.4%、49/395 例) のみで報告された。次いで発現率の高かった PT は、鼻咽頭炎 [全 BKZ 投与 6.3% (25/395 例)、Uste 群 7.4% (12/163 例)、以下同順] 及び毛包炎 [2.8% (11/395 例)、0%] であった。

### 重篤な有害事象

導入期間の重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.6% (5/321 例)、PBO 群 2.4% (2/83 例) 及び Uste 群 3.1% (5/163 例) であった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例 (0.3%) に発現した重篤な有害事象 (潰瘍性大腸炎) 1 件は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

導入期間+維持期間の重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 投与 6.1% (24/395 例) 及び Uste 群 7.4% (12/163 例) であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 投与 0.8% 及び Uste 群 1.2% であった。

### 投与中止に至った有害事象

導入期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.9% (6/321 例)、PBO 群 7.2% (6/83 例) 及び Uste 群 1.8% (3/163 例) であった。

導入期間+維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、全 BKZ 投与 5.3% (21/395 例) 及び Uste 群 4.3% (7/163 例) であった。

### 死亡に至った有害事象

4 例 (BKZ 320mg Q4W 群 2 例、PBO 群 1 例、Uste 群 1 例) の死亡が報告されたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

(安全性：日本人集団)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 30.6% (19/62 例)、PBO 群 5.9% (1/17 例) 及び Uste 群 17.2% (5/29 例) であった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、口腔カンジダ症であり、BKZ 320mg Q4W 群 (9.7%、6/62 例) のみで報告された。

導入期間+維持期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、全 BKZ 投与 42.9% (33/77 例)、Uste 群 27.6% (8/29 例) であった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、全 BKZ 投与 (15.6%、12/77 例) のみで報告された。

## V. 治療に関する項目

### 重篤な有害事象

導入期間の重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.6% (1/62 例)、PBO 群 0% (0/17 例) 及び Uste 群 3.4% (1/29 例) であった。

導入期間+維持期間の重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 投与 6.5% (5/77 例) 及び Uste 群 6.9% (2/29 例) であった。

### 投与中止に至った有害事象

導入期間に投与中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.6% (1/62 例)、PBO 群 5.9% (1/17 例) 及び Uste 群 3.4% (1/29 例) であった。

導入期間+維持期間に投与中止に至った有害事象発現率は、全 BKZ 投与 7.8% (6/77 例) 及び Uste 群 6.9% (2/29 例) であった。

### 死亡に至った有害事象

導入期間及び維持期間に死亡の報告はなかった。

### ③ 海外第Ⅲ相 PBO 対照試験 (PS0013 試験) (外国人データ) <sup>7</sup>

項目	内容
主要目的	中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブ (BKZ) を 16 週間皮下投与した時の有効性を PBO と比較する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照
試験方法	<p>本試験への参加が適格と判断された被験者は、BKZ 320mg Q4W 群又は PBO 群に 4 : 1 の割合で無作為に割り付け、以下のとおり投与した。</p> <p><u>導入期間 (二重盲検)</u> 被験者は割り付けに従って導入期間に以下のいずれかの投与を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BKZ 320mg Q4W 群 : BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) を Q4W で皮下投与する</li> <li>• PBO 群 : PBO (2 本) を Q4W で皮下投与する</li> </ul> <p><u>無作為化離脱期間 (二重盲検)</u> 導入期間の Week16 に PASI90 改善を達成した BKZ 320mg Q4W 群の被験者は、以下のいずれかの投与に再割り付けされた。Week16 に PASI90 改善を達成した PBO 群の被験者は、Week16 以降も PBO の投与を Q4W で継続した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 : Week16 以降も、BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) を Q4W で皮下投与</li> <li>• BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 : Week16 以降は、BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) 及び PBO (2 本) を Q4W で交互に皮下投与</li> <li>• BKZ 320mg Q4W/PBO 群 : Week16 以降は、PBO (2 本) を Q4W で皮下投与</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

項目	内容
試験方法 (続き)	<p>導入期間の Week16 に PASI90 改善を達成しなかった被験者及び無作為化離脱期間 (Week56 まで) の Week20 以降に再燃が認められたすべての被験者は、Escape 投与として非盲検下で BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) を Q4W で 12 週間皮下投与した。</p> <p>本試験終了後、適格と判断された被験者は非盲検試験 (PS0014 試験) への参加を可とした。PS0014 試験に参加する被験者は、PS0013 試験の安全性追跡調査来院は不要とした。</p>
試験期間	<p>最長試験期間 77 週間 (Escape 投与に移行しない場合) スクリーニング期間: 2~5 週間、導入期間: 16 週間、無作為化離脱期間: 40 週間、Escape 投与 (必要に応じて): 12 週間、安全性追跡調査期間: 治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>
対象	中等度~重度の外国人尋常性乾癬患者
被験者数	<p>中等度~重度の尋常性乾癬患者 435 例 無作為化例数 導入期間 (16 週) ・BKZ 320mg Q4W 群 349 例 ・PBO 群 86 例 無作為化離脱期間 (40 週) ・BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 106 例 ・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 100 例 ・BKZ 320mg Q4W/PBO 群 105 例 ・PBO/PBO 群 1 例 Escape 投与 Week16 レスポンダー: ・BKZ 320mg Q4W/PBO 群 67 例 ・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 4 例 ・BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 7 例 Week16 非レスポンダー: ・BKZ 320mg Q4W 群 23 例 ・PBO 群 81 例</p>
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上の男性及び女性</li> <li>2) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者</li> <li>3) PASI スコアが 12 以上、体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合 (以下、病変 BSA) が 10%以上、医師による全般的評価 (IGA) スコアが 5 段階中 3 以上の者</li> <li>4) 乾癬に対する全身療法及び/又は光線療法の対象となり得る者</li> </ol>

## V. 治療に関する項目

項目		内容
評価項目	有効性	<p>複合主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Week16 の PASI90 達成率（PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合）</li> <li>Week16 の IGA0/1 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合]</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Week16 の PASI100 達成率</li> <li>Week16 の IGA0 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）となった被験者の割合]</li> <li>Week4 の PASI75 達成率</li> <li>Week16 の疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく患者症状日誌（patient symptom diary：PSD）改善率（以下、PSD 改善率）</li> <li>Week16 の医師による頭皮乾癬の全般的評価（scalp-IGA）0/1 達成率（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ）</li> <li>Week56 の PASI90 達成率（Week16 の PASI90 レスポンダーのみ）</li> </ul>
	安全性	<p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象</li> <li>曝露期間で補正した重篤な有害事象</li> <li>曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象</li> </ul>
統計解析方法		<p>複合主要評価項目及び特定の副次評価項目の統計解析は、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールし、多重性を考慮した。</p> <p>BKZ と PBO の比較に関するすべての仮説を、両側有意水準 0.05 で検定した。</p> <p><u>複合主要評価項目：</u></p> <p>本試験の複合主要評価項目は、Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率であり、RS を対象に同じ解析を行った。主要解析では、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づき実施した。一般連関統計量に対する p 値を用いた CMH 検定により、投与群の対比較を実施した。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。</p> <p><u>副次評価項目：</u></p> <p>導入期間の各評価時点の副次評価項目は、RS を対象に解析した。2 変数（Week16 の PASI100 達成率及び Week4 の PASI75 達成率を含む）は、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いて優越性を検定した。Week56 の PASI90 達成率は、WK16ResS を対象として、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 CMH 検定に基づき解析した。Week56 の PASI90 達成率の解析では、BKZ を継続投与した時と治療離脱した時の有効性を比較するために、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び Q4W/Q8W 群を併合し、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（Week16 に再割付けにより BKZ から PBO 投与に切替えた被験者）と比較した。副次評価項目の解析では、複合主要評価項目の主要解析と同様に欠測値の補完に NRI 法を用いた。</p> <p>患者症状日誌の 3 項目（掻痒、疼痛及び落屑）は、それぞれ主な副次評価項目として各項目に対する有効性を確認する目的で解析した。これらの各項目の PSD 改善率の解析には、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いた。掻痒、疼痛及び落屑の各項目に対して多重性を考慮した検定手順を用いて推測統計解析を実施した。</p>

## V. 治療に関する項目

(有効性)

### <複合主要評価項目>

#### Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率

Week16 の PASI90 達成率は BKZ 320mg Q4W 群 90.8%及び PBO 群 1.2%であり、Week16 の IGA0/1 達成率はそれぞれ 92.6%及び 1.2%であった。いずれの評価項目でも投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり、PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の優越性が認められ (p<0.001)、本試験の主要目的は達成された。

Week16 の PASI90 及び IGA0/1 達成率-RS (NRI)

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
PASI90 達成率		
n (%)	1 (1.2)	317 (90.8)
n/Nsub (%)	1/83 (1.2)	317/340 (93.2)
PBO 群に対するオッズ比	—	496.318
95%信頼区間	—	82.798, 2975.086
p 値	—	<0.001
IGA0/1 達成率		
n (%)	1 (1.2)	323 (92.6)
n/Nsub (%)	1/83 (1.2)	323/340 (95.0)
PBO 群に対するオッズ比	—	657.255
95%信頼区間	—	105.792, 4083.333
p 値	—	<0.001

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

### <副次評価項目>

#### Week16 の PASI100 達成率、Week16 の IGA0 達成率、及び Week4 の PASI75 達成率

Week16 の PASI100 達成率及び Week16 の IGA0 達成率には、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた (いずれも p<0.001)。

Week4 の PASI75 達成率には統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた (p<0.001)。

Week16 の PASI100 達成率及び Week16 の IGA0 達成率-RS (NRI)

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
Week16 の PASI100 達成率		
n (%)	1 (1.2)	238 (68.2)
n/Nsub (%)	1/83 (1.2)	238/340 (70.0)
PBO 群に対するオッズ比	—	220.038
95%信頼区間	—	28.757, 1683.639
p 値	—	<0.001

## V. 治療に関する項目

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
Week16 の IGA0 達成率		
n (%)	1 (1.2)	243 (69.6)
n/Nsub (%)	1/83 (1.2)	243/340 (71.5)
PBO 群に対するオッズ比	—	224.744
95%信頼区間	—	30.130, 1676.425
p 値	—	<0.001
Week4 の PASI75 達成率		
n (%)	1 (1.2)	265 (75.9)
n/Nsub (%)	1/85 (1.2)	265/348 (76.1)
PBO 群に対するオッズ比	—	316.641
95%信頼区間	—	39.423, 2543.254
p 値	—	<0.001

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

### Week16 の PSD 改善率

Week16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群ではそれぞれ 78.8%、75.5%及び 78.0%、PBO 群ではそれぞれ 9.0%、5.6%及び 5.7%で、各項目で統計学的に有意な群間差が認められた (いずれの項目も  $p < 0.001$ )。

### Week16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率-RS (NRI)

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
疼痛 (ベースラインのスコアが 1.98 以上の被験者のみ)		
ベースラインの被験者数 (n)	67	255
n (%)	6 (9.0)	201 (78.8)
n/Nsub (%)	6/53 (11.3)	201/210 (95.7)
PBO 群に対するオッズ比	—	34.325
95%信頼区間	—	14.220, 82.856
p 値	—	<0.001
掻痒 (ベースラインのスコアが 2.39 以上の被験者のみ)		
ベースラインの被験者数 (n)	72	278
n (%)	4 (5.6)	210 (75.5)
n/Nsub (%)	4/56 (7.1)	210/230 (91.3)
PBO 群に対するオッズ比	—	43.497
95%信頼区間	—	15.728, 120.295
p 値	—	<0.001
落屑 (ベースラインのスコアが 2.86 以上の被験者のみ)		
ベースラインの被験者数 (n)	70	286
n (%)	4 (5.7)	223 (78.0)
n/Nsub (%)	4/54 (7.4)	223/237 (94.1)
PBO 群に対するオッズ比	—	60.946
95%信頼区間	—	20.560, 180.669
p 値	—	<0.001

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

### Week16 の scalp-IGA0/1 達成率

Week16 の scalp-IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 92.3%及び PBO 群 6.8%で、

## V. 治療に関する項目

統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week16 の scalp-IGA0/1 達成率-RS (NRI)

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=310
scalp-IGA0/1 達成率		
n (%)	5 (6.8)	286 (92.3)
n/Nsub (%)	5/71 (7.0)	286/303 (94.4)
PBO 群に対するオッズ比	—	158.000
95%信頼区間	—	49.263, 506.745
p 値	—	<0.001

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

### Week56 の PASI90 達成率 (Week16 の PASI90 レスポンダーのみ)

Week16 の PASI90 レスポンダーを対象とした Week56 の PASI90 達成率は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群 16.2%、BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群 (BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び Q4W/Q8W 群の併合群) 88.8%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week56 の PASI90 達成率-WK16ResS (NRI)

	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=105	BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群 N=206
PASI90 達成率		
n (%)	17 (16.2)	183 (88.8)
n/Nsub (%)	17/33 (51.5)	183/186 (98.4)
PBO 群に対するオッズ比	—	47.406
95%信頼区間	—	22.087, 101.750
p 値	—	<0.001

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 18.6% (65/349 例) 及び PBO 群 8.1% (7/86 例) であった。BKZ 320mg Q4W 群において、最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症 (4.9%) であり、次いで注射部位反応、中咽頭カンジダ症及び全身性そう痒症 (各 1.1%) であった。PBO 群において、2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は鼻咽頭炎 (2.3%) のみであった。

無作為化離脱期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 23.0% (23/100 例)、BKZ 320mg Q4W/PBO 群 21.9% (23/105 例)、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 26.4% (28/106 例) であった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、発現率は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 7.5%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 7.0%及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群 5.7%であった。次

## V. 治療に関する項目

いで発現率が高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は鼻咽頭炎であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 0.9%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 5.0%及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群 4.8%であった。

Escape 投与期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は全体で 13.2%であった。

### 重篤な有害事象

導入期間の重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.7% (6/349 例) 及び PBO 群 2.3% (2/86 例) であった。BKZ 320mg Q4W 群の 2 例 (0.6%) に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象 (小腸炎及び肺炎、各 1 例) が報告された。

無作為化離脱期間の重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 4.7% (5/106 例)、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 3.0% (3/100 例) 及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群 3.8% (4/105 例) であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の乾癬性紅皮症 1 例 (1.0%) のみであった。

Escape 投与期間の重篤な有害事象は、Week16 に PASI90 非レスポnderであった PBO 群の 1 例 (0.5%) に認められたが、その他に報告された重篤な有害事象はなかった。

### 投与中止に至った有害事象

導入期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.1% (4/349 例) 及び PBO 群 1.2% (1/86 例) であった。

無作為化離脱期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 0%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 2.0% (2/100 例) 及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群 2.9% (3/105 例) であった。

Escape 投与期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例 (好中球減少症) のみであった。

### 死亡に至った有害事象

死亡の報告はなかった。

#### ④ 国際共同第Ⅲ相 PBO 対照試験 (PA0010 試験) (外国人データ含む) <sup>10</sup>

項目	内容
主要目的	活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ (BKZ) を 16 週間皮下投与した時の有効性を PBO と比較する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照実薬参照



## V. 治療に関する項目

項目	内容	
試験方法	<p>本試験への参加が適格と判断された被験者は、BKZ 320mg Q4W 群、PBO 群、またはアダリムマブ (ADA) 群に 3 : 2 : 1 の割合で無作為に割り付けた。</p> <p>被験者は割付けに従って以下のいずれかの投与を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BKZ 160mg Q4W 群：治療期間を通して BKZ 160mg を Q4W で皮下投与する</li> <li>• PBO 群：二重盲検投与期間に PBO を投与し、実薬投与盲検期間に BKZ 160mg Q4W で皮下投与する</li> <li>• ADA 群：治療期間を通して ADA40mg を Q2W で皮下投与する</li> </ul> <p>本試験終了後、適格と判断された被験者は非盲検の継続試験 (PA0012 試験) への参加を可とした。PA0012 試験に参加する被験者は、本試験の安全性追跡調査来院は実施しなかった。</p>	
試験期間	<p>最長試験期間 73 週間</p> <p>スクリーニング期間：14~35 日間、治療期間：52 週間 (二重盲検投与期間 16 週間、実薬投与盲検期間 36 週間)、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>	
対象	bDMARD による治療経験のない活動性乾癬性関節炎患者	
被験者数	<p>活動性乾癬性関節炎患者 852 例</p> <p>無作為化例数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BKZ 160mg Q4W 群 431 例</li> <li>• PBO 群 281 例</li> <li>• ADA 群 140 例</li> </ul>	
主な選択基準	<p>1) 18 歳以上の男性及び女性</p> <p>2) 乾癬性関節炎の分類基準 (CASPAR) に基づく活動性乾癬性関節炎の診断を有し、圧痛関節数が 3 関節以上及び腫脹関節数が 3 関節以上の者</p> <p>3) bDMARD による治療経験のない者</p> <p>なお、本試験ではスクリーニング時に hs-CRP 上昇 (hs-CRP 6mg/L 以上) 又は 1 ヶ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者を全体の 45%以上登録することとした。</p>	
評価項目	有効性	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Week16 の ACR50 改善率</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Week16 の HAQ-DI のベースラインからの変化</li> <li>• Week 4 及び 16 の PASI90 達成率 [ベースラインに体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合が 3%以上の乾癬を有する被験者が対象]</li> <li>• Week 16 の簡易型 36 項目健康調査票 (SF-36) の身体的側面サマリー (PCS) スコアのベースラインからの変化</li> <li>• Week 16 の最小疾患活動性 (MDA) 達成率</li> <li>• Week 16 の van der Heijde 修正総シャープスコア (vdHmTSS) のベースラインからの変化 (ベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヶ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者が対象)</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

項目	内容
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Week 16 の Leeds Enthesitis Index (LEI) に基づく付着部炎が消失した被験者の割合 (PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団でベースラインに付着部炎を有する被験者が対象)</li> <li>• Week 16 の Leeds Dactylitis Index (LDI) に基づく指趾炎が消失した被験者の割合 (PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団でベースラインに指趾炎を有する被験者が対象)</li> <li>• Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化</li> <li>• Week 16 の ACR20 改善率</li> <li>• Week 16 の ACR70 改善率</li> <li>• Week 4 及び 16 に IGA スコアが 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失)、かつベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合 (ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者が対象)</li> <li>• Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化</li> <li>• Week 16 のカナダ脊椎関節炎研究協議会 (SPARCC) 指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合 (ベースラインに付着部炎を有する被験者が対象)</li> <li>• Week 16 の Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12 (PsAID-12) 総スコアのベースラインからの変化</li> </ul>
安全性	主な評価項目： <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験薬投与後に発現した有害事象の発現率</li> <li>• 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の発現率</li> <li>• 治験薬の投与中止に至った有害事象</li> </ul>
統計解析方法	主要評価項目及び一部の副次評価項目の統計解析は、多重性を考慮し、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールした。 BKZ と PBO の比較に関するすべての仮説を、両側有意水準 0.05 で検定した。 <u>主要評価項目：</u> 主要評価項目は Week 16 の ACR50 改善率であり、主要解析は RS を対象に複合 estimand を検討した。複合 estimand は、ACR50 改善率のベースラインからの臨床的に意義のある改善及び早期治療中止がないことの組み合わせとした。先行する中間事象が認められない Week 16 の欠測データ及び中間事象後のすべてのデータはノンレスポンドーとして補完した。この補完法は、従来の non-responder imputation (NRI) 法と類似していた。ロジスティック回帰モデルを用いて Week 16 の ACR50 改善率への治療効果を評価した。このモデルには固定効果として治療を含めた。

## V. 治療に関する項目

項目	内容
統計解析方法 (続き)	<p><u>副次評価項目：</u></p> <p>副次評価項目は RS を対象に投与群別に解析した (vdHmTSS については RAS を対象に解析)。副次評価項目のうち二値変数 (複合及び非複合は問わず) は、主要評価項目の主要解析で定義したのと同じ複合 estimand を用いた。主要評価項目の主要解析と同じ NRI 法を用いた欠測データの補完及び解析モデルが検討され、解析結果も同様に示した。PA0010 試験及び PA0011 試験の併合データの解析は、モデルの共変量として地理的地域及び試験 ID を検討した。副次評価項目のうち連続変数は、治療、地理的地域及びベースラインの骨びらんを固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) に基づき解析した。欠測データ及び治療中止による欠測ではないデータについては、マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) に基づく多重代入 (MI) 法を用いて間欠的な欠測データを補完した後、単調な欠測データを単調回帰法で補完した。単調な欠測データは対照群である PBO 群のデータに基づいた MI 法を用いて補完した。</p>

(有効性)

### <主要評価項目>

#### Week16 の ACR50 改善率

Week16 の ACR50 改善率は BKZ 160mg Q4W 群 43.9%及び PBO 群 10.0%であり、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり、PBO 群に対する BKZ 160mg Q4W 群の優越性が認められ ( $p<0.001$ )、本試験の主要目的は達成された。Week 16 の ACR50 改善率は、BKZ 160mg Q4W 群及び ADA 群で同程度であった。

Week16 の ACR50 改善率-RS (NRI)

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	ADA 群 N=140
ACR50 改善率 (%)	10.0	43.9	45.7
調整した改善率 (%) <sup>a</sup>	8.5	39.7	41.8
95%信頼区間	5.7, 12.5	33.9, 45.9	33.1, 50.9
PBO 群に対する差	-	31.226	-
95%信頼区間	-	25.174, 37.278	-
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	-	7.082	-
95%信頼区間	-	4.583, 10.943	-
p 値	-	<0.001	-

a 投与群、ベースライン時の骨びらんの有無、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により改善率及び 95%信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及び p 値を同様にロジスティック回帰分析により算出

### <副次評価項目>

#### Week16 の HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は、PBO 群-0.0880、BKZ 160mg Q4W 群-0.2567 であった ( $p<0.001$ )。

## V. 治療に関する項目

Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は、PBO 群 2.326 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 6.219 で大きく、投与群間の差は統計学的に有意 ( $p<0.001$ ) かつ臨床的に意義のある差 (2 ポイント超) であった。

Week 16 の HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化-RS (Reference-Based MI)

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431
Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	-0.0880 (0.0273)	-0.2567 (0.0208)
中央値 (最小値, 最大値)	0 (-1.625, 1.625)	-0.1310 (-2.125, 1.063)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	-0.068 (0.030)	-0.255 (0.026)
PBO 群に対する差	-	-0.187
95%信頼区間	-	[-0.249, -0.125]
p 値	-	<0.001
Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	2.326 (0.478)	6.219 (0.402)
中央値 (最小値, 最大値)	2.012 (-20.70, 28.46)	5.257 (-23.63, 31.88)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	1.946 (0.531)	6.282 (0.464)
PBO 群に対する差	-	4.337
95%信頼区間	-	3.229, 5.444
p 値	-	<0.001

a 投与群、ベースライン時の骨びらんの有無、及び地域を要因とし、ベースライン時の値を共変量とした ANCOVA により算出

### Week16 の vdHmTSS のベースラインからの変化量

RAS のうちベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヶ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者のみを対象に Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化を評価した。Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は、PBO 群 (0.36) で悪化が認められたのに対し、BKZ 160mg Q4W 群 (0.04) では最小限であり、投与群間の差は統計学的に有意 ( $p=0.001$ ) であった。

RAS の全被験者を対象に Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化を評価した。Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は、PBO 群 0.32 で悪化が認められたのに対し、BKZ 160mg Q4W 群 (0.04) では最小限であり、投与群間の差は統計学的に有意 ( $p=0.001$ ) であった。このことから BKZ 投与による関節構造の破壊抑制が示された。

## V. 治療に関する項目

Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化-RS (Reference-Based MI)

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群
Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化 (hs-CRP 上昇又は 1 ヶ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者のみ対象)		
N	227	361
平均値 (標準誤差)	0.36 (0.10)	0.04 (0.05)
中央値 (最小値, 最大値)	0 (-4.5, 10.0)	0 (-5.5, 4.0)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	0.344 (0.121)	0.017 (0.112)
PBO 群に対する差	-	-0.327
95%信頼区間	-	-0.524, -0.130
p 値	-	0.001
Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化 (全被験者)		
N	269	420
平均値 (標準誤差)	0.32 (0.09)	0.04 (0.04)
中央値 (最小値, 最大値)	0 (-4.5, 10.0)	0 (-5.5, 4.0)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	0.312 (0.082)	0.031 (0.070)
PBO 群に対する差	-	-0.281
95%信頼区間	-	-0.452, -0.111
p 値	-	0.001

a 投与群、ベースライン時の骨びらんの有無、及び地域を要因とし、ベースライン時の値を共変量とした ANCOVA により算出

Week16 の PASI90 達成率 (ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象) 及び MDA 達成率

ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみを対象に Week 16 の PASI90 達成率を評価した。Week 16 の PASI90 達成率は、PBO 群 2.9%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 61.3%で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった (p<0.001)。Week 16 の MDA 達成率は、PBO 群 13.2%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 45.0%で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった (p<0.001)。

Week 16 の PASI90 達成率及び MDA 達成率-RS (NRI)

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	ADA 群
Week 16 の PASI90 達成率 (ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象)			
N	140	217	68
PASI90 達成率 (%)	2.9	61.3	41.2
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	2.2	58.7	36.5
95%信頼区間	0.8, 6.0	48.7, 67.9	24.7, 50.3
PBO 群に対する差	-	56.453	-
95%信頼区間	-	48.588, 64.317	-
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	-	63.039	-
95%信頼区間	-	22.211, 178.918	-
p 値	-	<0.001	-

## V. 治療に関する項目

Week 16 の MDA 達成率			
N	281	431	140
MDA 達成率、n (%)	13.2	45.0	45.0
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	12.3	43.3	43.2
95%信頼区間	8.7, 17.1	37.4, 49.4	34.5, 52.3
PBO 群に対する差	–	31.013	–
95%信頼区間	–	24.502, 37.524	–
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	–	5.447	–
95%信頼区間	–	3.668, 8.088	–
p 値	–	<0.001	–

a 投与群、ベースライン時の骨びらんの有無、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により達成率及び95%信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及びp 値を同様にロジスティック回帰分析により算出

Week16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者のみ対象）及び Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合（ベースラインに指趾炎を有する被験者のみ対象）

PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団でベースラインに付着部炎を有する被験者のみを対象に Week 16 の付着部炎が消失した被験者の割合を評価した。Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合は、PBO 群 34.9%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 49.8%で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった (p=0.008)。PA0010 試験の単独集団でベースラインに付着部炎を有する被験者のみを対象に Week 16 の付着部炎が消失した被験者の割合を評価した結果、PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団の結果と同様の傾向が認められた。

PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団でベースラインに指趾炎を有する被験者のみを対象に Week 16 の指趾炎が消失した被験者の割合を評価した。Week 16 に指趾炎が消失した被験者の割合は、PBO 群 51.1%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 75.6) で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった (p=0.002)。PA0010 試験の単独集団でベースラインに指趾炎を有する被験者のみを対象に Week 16 の指趾炎が消失した被験者の割合を評価した結果、PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団の結果と同様の傾向が認められた。

## V. 治療に関する項目

Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合-RS (NRI)

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	ADA 群
PA0010/PA0011 試験併合データ			
N		249	—
達成率 (%)	34.9	49.8	—
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	30.0	45.0	—
95%信頼区間	21.6, 40.0	37.9, 52.2	—
PBO 群に対する差	—	14.944	—
95%信頼区間	—	4.038, 25.851	—
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	—	1.904	—
95%信頼区間	—	1.180, 3.074	—
p 値	—	0.008	—
PA0010 試験単独データ			
N	70	143	36
達成率 (%)	41.4	50.3	50.0
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	34.5	41.9	42.4
95%信頼区間	23.5, 47.5	32.3, 52.1	26.3, 60.3
PBO 群に対する差	—	7.365	—
95%信頼区間	—	-6.525, 21.254	—
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	—	1.367	—
95%信頼区間	—	0.756, 2.472	—
p 値	—	0.301	—

a 投与群、ベースライン時の骨びらんの有無、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により達成率及び95%信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及びp 値を同様にロジスティック回帰分析により算出

Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合-RS (NRI)

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	ADA 群
PA0010/PA0011 試験併合データ			
N	47	90	—
達成率 (%)	51.1	75.6	—
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	41.5	71.0	—
95%信頼区間	26.5, 58.4	59.0, 80.6	—
PBO 群に対する差	—	24.406	—
95%信頼区間	—	11.683, 47.129	—
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	—	3.437	—
95%信頼区間	—	1.559, 7.574	—
p 値	—	0.002	—
PA0010 試験単独データ			
N	33	56	11
達成率 (%)	54.5	78.6	81.8
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	56.8	83.5	80.0
95%信頼区間	33.1, 77.8	64.1, 93.5	41.3, 95.8
PBO 群に対する差	—	26.690	—
95%信頼区間	—	7.539, 45.841	—
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	—	3.849	—
95%信頼区間	—	1.382, 10.725	—
p 値	—	0.010	—

a 投与群、ベースライン時の骨びらんの有無、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により達成率及び95%信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及びp 値を同様にロジスティック回帰分析により算出

## V. 治療に関する項目

### <その他の評価項目>

#### Week16 の ACR20 及び ACR70 改善率及び Week52 の ACR20、ACR 50、ACR 70 改善率

Week 16 の ACR20 及び ACR70 改善率は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった。

Week16 の ACR20 及び ACR70 改善率-RS (NRI)

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	ADA 群 N=140
ACR20 改善率 (%)	23.8	62.2	68.6
調整した改善率 (%) <sup>a</sup>	20.0	57.2	64.1
95%信頼区間	15.3, 25.6	51.2, 63.1	54.9, 72.4
PBO 群に対する差	-	37.226	-
95%信頼区間	-	30.490, 43.963	-
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	-	5.351	-
95%信頼区間	-	3.813, 7.510	-
p 値	-	<0.001	-
ACR70 改善率 (%)	4.3	24.4	27.9
調整した改善率 (%) <sup>a</sup>	4.0	23.3	26.6
95%信頼区間	2.2, 7.2	18.5, 28.9	19.3, 35.5
PBO 群に対する差	-	19.258	-
95%信頼区間	-	14.053, 24.462	-
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	-	7.240	-
95%信頼区間	-	3.898, 13.448	-
p 値	-	<0.001	-

a 投与群、ベースライン時の骨びらんの有無、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により改善率及び95%信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及びp 値を同様にロジスティック回帰分析により算出

BKZ160mg Q4W 群の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率は Week 52 まで更に改善または改善が維持された。

Week52 の ACR20、ACR50、ACR70 改善率

ACR50 <sup>a</sup>	54.5 (235/431)
ACR20 <sup>a</sup>	71.2 (307/431)
ACR70 <sup>a</sup>	39.2 (169/431)

a Non-Responder Imputation を用いて欠測値を補完

#### Week52 の vdHmTSS のベースラインからの変化量

RAS のうちベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヶ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者のみを対象とした時の Week 52 の vdHmTSS のベースラインからの変化量は 0.10 であった。



## V. 治療に関する項目

Week 52 の vdHmTSS のベースラインからの変化

n <sup>a</sup>	361
ベースライン <sup>b</sup>	14.36±1.68
52 週時 <sup>b</sup>	14.47±1.70
52 週時における変化量 <sup>b</sup>	0.10±0.08

a スクリーニング時に手及び足の X 線画像を有する被験者

b 多重代入法により欠測値を補完

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

二重盲検投与期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、PBO 群 (12.5%、35 例) と比較して BKZ 160mg Q4W 群 (23.4%、101 例) で高かった。ADA 群の発現率は 24.3% (34 例) であった。二重盲検投与期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、最もよくみられた PT は、上気道感染 [BKZ 160mg Q4W 群 9 例 (2.1%)、PBO 群 7 例 (2.5%) 及び ADA 群 0 例、以下同順] であり、次いで鼻咽頭炎 [9 例 (2.1%)、4 例 (1.4%) 及び 4 例 (2.9%)] 及び口腔カンジダ症 [8 例 (1.9%)、0 例、0 例] であった。

全期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全 BKZ 160mg Q4W 群 30.2% (212 例) 及び ADA 群 37.9% (53 例) であった。全期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、全 BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症 (27 例、3.8%) であり、次いで上気道感染 (19 例、2.7%) 及び鼻咽頭炎 (18 例、2.6%) であった。

### 重篤な有害事象

二重盲検投与期間の重篤な有害事象の発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群 (1.6%、7 例) 及び PBO 群 (1.1%、3 例) で同程度であった。ADA 群では 1.4% (2 例) であった。曝露期間で補正した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 5.27/100 人年、PBO 群 3.47/100 人年及び ADA 群 4.64/100 人年であった。二重盲検投与期間に認められた重篤な有害事象のうち 2 例以上に認められた PT はなく、ほとんどが治験薬と関連なし、転帰は回復で、試験中止に至らなかった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が BKZ 160mg Q4W 群の 2 例 (0.5%) に認められた [薬物性肝障害及び肺炎 (各 1 例)]。いずれも転帰は回復であったが、薬物性肝障害は試験中止に至った。

全期間の重篤な有害事象の発現率は低く、全 BKZ 160mg Q4W 群 6.1% (43 例) 及び ADA 群 6.4% (9 例) であった。曝露期間で補正した 100 人年あたりの重篤な有害事象

## V. 治療に関する項目

発現率は、全 BKZ 160mg Q4W 群 7.82/100 人年及び ADA 群 7.09/100 人年であった。全期間に認められた重篤な有害事象のうち、全 BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた PT は心房細動、胆石症及び変形性関節症（各 2 例、0.3%）であった。これらの重篤な有害事象のほとんどが、治験薬と関連なし、転帰は回復で、試験中止に至らなかった。ほとんどの重篤な有害事象は 1 例のみの報告で、報告された有害事象の種類に傾向は認められなかった。

### 投与中止に至った有害事象

二重盲検投与期間の試験中止に至った有害事象の発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.9%、8 例）及び PBO 群（1.1%、3 例）で同程度であった。ADA 群では 2.1%（3 例）であった。いずれの投与群でも 2 例以上に認められた PT はなかった。

試験中止に至った有害事象のうち、BKZ 160mg Q4W 群で治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔内潰瘍形成、舌変色、薬物性肝障害、口腔カンジダ症及び中毒性皮疹であった。BKZ 160mg Q4W 群で認められた試験中止に至った有害事象のほとんどが転帰は回復であった。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例が Hy 's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当し試験を中止した。

全期間の試験中止に至った有害事象の発現率は低く、全 BKZ 160mg Q4W 群 3.1%（22 例）及び ADA 群 5.7%（8 例）であった。2 例以上に認められた PT は、皮膚亀裂及びアトピー性皮膚炎 [いずれも全 BKZ 160mg Q4W 群、2 例（0.3%）] であった。ほとんどの試験中止に至った有害事象は 1 例のみの報告で、報告された有害事象の種類に傾向は認められなかった。

### 死亡に至った有害事象

実薬投与盲検期間に PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（0.4%）に死亡が報告された。当該被験者は 52 歳の日本人男性であり、死亡に至った有害事象としてバイク事故による外傷性ショックが発現した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

### ⑤ 国際共同第Ⅲ相 PBO 対照試験（PA0011 試験）（外国人データ含む）<sup>11</sup>

項目	内容
主要目的	活動性乾癬性関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 16 週間皮下投与した時の有効性を PBO と比較する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照

## V. 治療に関する項目

項目	内容	
試験方法	<p>本試験への参加が適格と判断された被験者は、BKZ 320mg Q4W 群又は PBO 群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付け、以下のとおり投与した。 被験者は割り付けに従って以下のいずれかの投与を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BKZ 160mg Q4W 群： BKZ 160mg を Q4W で皮下投与する</li> <li>・ PBO 群： PBO を Q4W で皮下投与する</li> </ul> <p>本試験終了後、適格と判断された被験者は非盲検の継続試験（PA0012 試験）への参加を可とした。PA0012 試験に参加する被験者は、本試験の安全性追跡調査来院は実施しなかった。</p>	
試験期間	<p>最長試験期間 37 週間 スクリーニング期間：14～35 日間、治療期間：16 週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>	
対象	<p>1～2 剤の TNF<math>\alpha</math> 阻害薬を用いた治療で効果不十分な活動性乾癬性関節炎患者</p>	
被験者数	<p>活動性乾癬性関節炎患者 400 例 無作為化例数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BKZ 160mg Q4W 群 267 例</li> <li>・ PBO 群 133 例</li> </ul>	
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上の男性及び女性</li> <li>2) 乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）に基づく活動性乾癬性関節炎の診断を有し、圧痛関節数が 3 関節以上及び腫脹関節数が 3 関節以上の者</li> <li>3) 乾癬性関節炎又は乾癬のいずれかに対する 1～2 剤の TNF<math>\alpha</math> 阻害薬を用いた治療で効果不十分（承認用量で 3 ヶ月以上治療を行った後の効果が不十分）又は不耐容であった者</li> </ol>	
評価項目	有効性	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Week16 の ACR50 改善率</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Week16 の HAQ-DI のベースラインからの変化</li> <li>・ Week 4 及び 16 の PASI90 達成率 [ベースラインに体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合が 3%以上の乾癬を有する被験者が対象]</li> <li>・ Week 16 の簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリー（PCS）スコアのベースラインからの変化</li> <li>・ Week 16 の最小疾患活動性（MDA）達成率</li> <li>・ Week 16 の ACR20 改善率</li> <li>・ Week 16 の ACR70 改善率</li> <li>・ Week 4 及び 16 に医師による全般的評価（IGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、かつベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者が対象）</li> <li>・ Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化</li> <li>・ Week 16 の Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12（PsAID-12）総スコアのベースラインからの変化</li> </ul>
	安全性	<p>主な評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与後に発現した有害事象の発現率</li> <li>・ 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の発現率</li> <li>・ 治験薬の投与中止に至った有害事象</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

項目	内容
統計解析方法	<p>主要評価項目及び一部の副次評価項目の統計解析は、多重性を考慮し、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールした。</p> <p>BKZ と PBO の比較に関するすべての仮説を、両側有意水準 0.05 で検定した。</p> <p><u>主要評価項目：</u></p> <p>主要評価項目は Week 16 の ACR50 改善率であり、主要解析は RS を対象に複合 estimand を検討した。複合 estimand は、ACR50 改善率のベースラインからの臨床的に意義のある改善及び早期治療中止がないことの組み合わせとした。先行する中間事象が認められない Week 16 の欠測データ及び中間事象後のすべてのデータはノンレスポンドーとして補完した。この補完法は、従来の non-responder imputation (NRI) 法と類似していた。ロジスティック回帰モデルを用いて Week 16 の ACR50 改善率への治療効果を評価した。このモデルには固定効果として治療を含めた。</p> <p><u>副次評価項目：</u></p> <p>副次評価項目は RS を対象に解析した。副次評価項目のうち二値変数（複合及び非複合）は、主要評価項目の主要解析で定義したのと同じ複合 estimand を用いた。主要評価項目の主要解析と同じ NRI 法を用いた欠測データの補完及び解析モデルが検討され、解析結果も同様に示した。副次評価項目のうち連続変数は、事前に定義した hypothetical estimand を用いて評価した。</p>

(有効性)

### <主要評価項目>

#### Week16 の ACR50 改善率

Week16 の ACR50 改善率は BKZ 160mg Q4W 群 43.4%及び PBO 群 6.8%であり、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり、PBO 群に対する BKZ 160mg Q4W 群の優越性が認められ ( $p<0.001$ )、本試験の主要目的は達成された。

Week16 の ACR50 改善率-RS (NRI)

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
ACR50 改善率 (%)	6.8	43.4
調整した改善成率 (%) <sup>a</sup>	4.3	33.3
95%信頼区間	2.0, 8.9	24.8, 43.1
PBO 群に対する差	-	29.028
95%信頼区間	-	21.874, 36.183
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	-	11.139
95%信頼区間	-	5.402, 22.969
p 値	-	<0.001

a 投与群、先行する抗 TNF 剤の使用、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により改善率及び 95%信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及び p 値を同様にロジスティック回帰分析により算出

## V. 治療に関する項目

### <副次評価項目>

#### Week16 の HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化量

Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は、PBO 群-0.0701、BKZ 160mg Q4W 群-0.3751 であった ( $p<0.001$ )。

Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は、PBO 群 1.413 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 7.258 で大きく、投与群間の差は統計学的に有意 ( $p<0.001$ ) かつ臨床的に意義のある差 (2 ポイント超) であった。

#### Week 16 の HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化-RS (Reference-Based MI)

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	-0.0701 (0.0432)	-0.3751 (0.0286)
中央値 (最小値, 最大値)	0 (-1.520, 1.525)	-0.2521 (-2.250, 0.750)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	0.017 (0.050)	-0.310 (0.038)
PBO 群に対する差	-	-0.326
95%信頼区間	-	-0.420, -0.233
p 値	-	<0.001
Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	1.413 (0.714)	7.258 (0.531)
中央値 (最小値, 最大値)	1.226 (-25.53, 33.43)	6.830 (-13.13, 36.15)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	0.134 (0.876)	6.171 (0.675)
PBO 群に対する差	-	6.037
95%信頼区間	-	4.386, 7.688
p 値	-	<0.001

a 投与群、先行する抗 TNF 剤の使用、及び地域を要因とし、ベースライン時の値を共変量とした ANCOVA により算出

#### Week16 の PASI90 達成率 (ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象) 及び MDA 達成率

ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみを対象に Week 16 の PASI90 達成率を評価した。Week 16 の PASI90 達成率は、PBO 群 6.8%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 68.8%で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった ( $p<0.001$ )。

Week 16 の MDA 達成率は、PBO 群 6.0%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 44.2%で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった ( $p<0.001$ )。

## V. 治療に関する項目

Week 16 の PASI90 達成率及び MDA 達成率-RS (NRI)

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群
Week 16 の PASI90 達成率 (ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象)		
N	88	176
PASI90 達成率 (%)	6.8	68.8
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	5.3	62.9
95%信頼区間	2.1, 12.8	49.5, 74.6
PBO 群に対する差	-	57.596
95%信頼区間	-	47.567, 67.626
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	-	30.237
95%信頼区間	-	12.365, 73.940
p 値	-	<0.001
Week 16 の MDA 達成率		
N	133	267
MDA 達成率、n (%)	6.0	44.2
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	4.6	38.8
95%信頼区間	2.1, 9.7	29.6, 48.8
PBO 群に対する差	-	34.172
95%信頼区間	-	26.129, 42.214
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	-	13.089
95%信頼区間	-	6.119, 27.999
p 値	-	<0.001

a 投与群、先行する抗 TNF 剤の使用、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により達成率及び 95%信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及び p 値を同様にロジスティック回帰分析により算出

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

本試験で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、PBO 群 (3.0%、4 例) と比較して BKZ 160mg Q4W 群 (13.1%、35 例) で高かった。

本試験で認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、最もよくみられた PT は口腔カンジダ症であり、発現率は PBO 群 (0%) と比較して BKZ 160mg Q4W 群 (2.2%、6 例) で数値的に高かった。

### 重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な有害事象の発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群でのみ認められた。曝露期間で補正した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 5.80/100 人年であった。BKZ 160mg Q4W 群の 5 例 (1.9%) に 5 件の重篤な有害事象 (腸閉塞、気管支炎、肺炎、関節損傷及び中毒性脳症、各 1 件) が認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと判断され、転帰は軽快又は回復であった。

### 投与中止に至った有害事象

本試験では BKZ 160mg Q4W 群の 2 例 (0.7%) に 2 件の試験中止に至った有害事象

## V. 治療に関する項目

(口内炎及び口腔カンジダ症、各 1 件) が認められた。いずれの事象も重症度は中等度で、転帰は回復であった。口腔カンジダ症は治験薬と関連あり、口内炎は治験薬と関連なしと判断された。

### 死亡に至った有害事象

本試験では死亡の報告はなかった。

#### ⑥ 国際共同第Ⅲ相 PBO 対照試験 (AS0010 試験) (外国人データ含む) <sup>13</sup>

項目	内容
主要目的	X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ (BKZ) を皮下投与した時の有効性を PBO と比較する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照
試験方法	<p>本試験への参加が適格と判断された被験者は、BKZ 320mg Q4W 群又は PBO 群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付け、以下のとおり投与した。被験者は割り付けに従って導入期間に以下のいずれかの投与を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BKZ 160mg Q4W 群 : 治療期間を通して BKZ 160mg を Q4W で皮下投与する</li> <li>・ PBO 群 : 二重盲検期間に PBO を投与し、維持期間に BKZ 160mg Q4W で皮下投与する</li> </ul> <p>本試験の Week 52 を完了し、試験中に治験薬の投与を中止しなかった被験者は、BKZ を用いた非盲検継続投与試験 (AS0014 試験) への参加を可とした。</p>
試験期間	<p>最長試験期間 73 週間</p> <p>スクリーニング期間 : 14~35 日間、治療期間 : 52 週間 (二重盲検投与期間 16 週間、維持期間 36 週間)、安全性追跡調査期間 : 治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施 (AS0014 試験に参加しない被験者のみ)</p>
対象	X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎患者
被験者数	<p>X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎患者 254 例</p> <p>無作為化例数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BKZ 160mg Q4W 群 128 例</li> <li>・ PBO 群 126 例</li> </ul>
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) X 線基準を満たさない成人で発症した活動性体軸性脊椎関節炎を有する者 (0~10 の NRS で BASDAI スコアが 4 以上、かつ脊椎痛スコアが 4 以上の ASAS 分類基準に該当する者)</li> <li>2) スクリーニングの 3 ヶ月以上前から炎症性背部痛を有する者</li> <li>3) 活動性体軸性脊椎関節炎の発症年齢が 45 歳未満である者</li> <li>4) ASAS/Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) 基準に該当する仙腸関節炎がスクリーニング時の MRI で認められる、又は CRP 上昇が認められることから、客観的に炎症を有すると判断される者</li> <li>5) X 線基準 (改訂ニューヨーク基準) に該当する仙腸関節炎がない者</li> </ol>

## V. 治療に関する項目

項目		内容
評価項目	有効性	主要評価項目： ・ Week16 の ASAS40 改善率 副次評価項目： ・ 腫瘍壊死因子（TNF） $\alpha$ 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率 ・ Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の ASAS20 改善率 ・ Week 16 の Assessment of SpondyloArthritis International Society partial remission（ASAS-PR）達成率 ・ Week 16 の Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement（ASDAS-MI）達成率 ・ Week 16 の ASAS5/6 達成率 ・ Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリースコア（PCS）のベースラインからの変化量 ・ Week 16 の Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）スコアのベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）のベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合（MASES に基づき評価）
	安全性	主な評価項目： ・ 治験薬投与後に発現した有害事象の発現率 ・ 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の発現率 ・ 治験薬の投与中止に至った有害事象



## V. 治療に関する項目

項目	内容
統計解析方法	<p>主要評価項目及び主な副次評価項目の統計解析は、多重性を考慮し、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールした。</p> <p><u>主要評価項目：</u>            主要評価項目は RS を対象に解析した。MRI/CRP カテゴリー及び地域で調整した解析から、BKZ の治療効果を検討した。            欠測値を non-responder imputation (NRI) 法で補完した。中間事象 (Week 16 より前の理由を問わない投与中止) 以降のデータをノンレスポンドーとして補完した。その他の欠測値についてもノンレスポンドーとして補完した。</p> <p><u>副次評価項目：</u>            副次評価項目は RS を対象に解析した。            特に記載のない限り、二値変数の解析には NRI 法を用い、連続変数の解析には reference-based 多重代入 (MI) 法を用いた。Reference-based MI では、中間事象 (Week 16 より前の理由を問わない投与中止) のない被験者の実測データはそのまま使用し、欠測値又は中間事象のある被験者のデータについては、PBO 群の被験者のデータから事後予測分布を推定し、事後予測分布から得られる複数の値を用いた MI モデルで補完した。            MASES のベースラインからの変化量は MI で補完した。中間事象 [Week 16 より前の有害事象 (死亡を含む) 又は効果不十分による投与中止] 以降のデータはノンレスポンドーとして補完し、その他の欠測値を MI モデルで補完した。</p>

(有効性)

### <主要評価項目>

#### Week16 の ASAS40 改善率

Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群 21.4%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 47.7%で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week16 の ASAS40 改善率-RS (NRI)

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
ASAS40 改善率 (%)	21.4	47.7
調整した改善率 (%) <sup>a</sup>	20.4	47.4
95%信頼区間	13.5, 29.7	37.3, 57.7
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	—	3.51
95%信頼区間	—	2.00, 6.16
p 値	—	<0.001

a 投与群、MRI/CRP カテゴリー、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により改善率及び 95%信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及び p 値を同様にロジスティック回帰分析により算出

## V. 治療に関する項目

### <副次評価項目>

Week 16 の BASDAI スコア、BASFI スコア、NRS に基づく夜間の脊椎痛スコア、ASQoL スコア、及び SF-36 の PCS のベースラインからの変化量

Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの減少の最小二乗平均値は、PBO 群 -1.55 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 -3.07 で大きく、統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの減少の最小二乗平均値は、PBO 群 -0.91 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 -2.39 で大きく、統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少の最小二乗平均値は、PBO 群 -1.71 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 -3.51 で大きく、統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの減少の最小二乗平均値は、PBO 群 -2.30 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 -4.94 で大きく、統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの増加の最小二乗平均値は、PBO 群 5.36 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 9.32 で大きく、統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。

Week 16 の BASDAI スコア、BASFI スコア、NRS に基づく夜間の脊椎痛スコア、ASQoL スコア、及び SF-36 の PCS のベースラインからの変化-RS (Reference-Based MI)

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	-1.51 (0.18)	-3.08 (0.20)
中央値 (最小値, 最大値)	-1.17 (-6.5, 3.6)	-2.91 (-8.1, 3.0)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	-1.55 (0.22)	-3.07 (0.21)
PBO 群に対する差	-	-1.51
95%信頼区間	-	-2.04, -0.98
p 値	-	<0.001
Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	-0.98 (0.18)	-2.53 (0.21)
中央値 (最小値, 最大値)	-0.67 (-7.4, 3.0)	-2.46 (-8.5, 4.6)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	-0.91 (0.22)	-2.39 (0.21)
PBO 群に対する差	-	-1.48
95%信頼区間	-	-1.99, -0.97
p 値	-	<0.001
Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	-1.7 (0.2)	-3.6 (0.3)
中央値 (最小値, 最大値)	-1.0 (-8, 4)	-3.6 (-10, 5)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	-1.71 (0.27)	-3.51 (0.25)
PBO 群に対する差	-	-1.80
95%信頼区間	-	-2.42, -1.18
p 値	-	<0.001
Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	-2.5 (0.4)	-5.2 (0.4)
中央値 (最小値, 最大値)	-2.0 (-18, 6)	-4.7 (-17, 5)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	-2.30 (0.43)	-4.94 (0.42)
PBO 群に対する差	-	-2.63
95%信頼区間	-	-3.66, -1.61
p 値	-	<0.001

## V. 治療に関する項目

Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	5.489 (0.692)	-9.513 (0.742)
中央値 (最小値, 最大値)	3.804 (-9.87, 33.81)	-8.270 (-6.40, 39.45)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	5.36 (0.79)	9.32 (0.76)
PBO 群に対する差	-	3.96
95%信頼区間	-	2.08, 5.83
p 値	-	<0.001

a 投与群、MRI/CRP カテゴリー、及び地域を要因とし、ベースライン時の値を共変量とした ANCOVA により算出

### Week16 の ASAS20 改善率、ASAS-PR 達成率、ASDAS-MI 達成率、ASAS5/6 達成率

Week 16 の ASAS20 改善率は、PBO 群 38.1%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 68.8%で高く、統計学的に有意な差が認められた ( $p<0.001$ )。Week 16 の ASAS-PR 達成率は、PBO 群 7.1%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 25.8%で高く、統計学的に有意な差が認められた ( $p<0.001$ )。Week 16 の ASDAS-MI 達成率は、PBO 群 7.1%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 27.3%で高く、統計学的に有意な差が認められた ( $p<0.001$ )。Week 16 の ASAS5/6 達成率は、PBO 群 20.6%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 45.3%で高く、統計学的に有意な差が認められた ( $p<0.001$ )。

### Week 16 の ASAS20 改善率、ASAS-PR 達成率、ASDAS-MI 達成率、ASAS5/6 達成率-RS (NRI)

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
Week 16 の ASAS20 改善率		
ASAS20 改善率 (%)	37.8	69.2
調整した改善率(%) <sup>a</sup>	37.8	69.2
95%信頼区間	28.4, 48.3	59.3, 77.6
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	-	3.69
95%信頼区間	-	2.17, 6.26
p 値	-	<0.0001
Week 16 の ASAS-PR 達成率		
ASAS-PR 達成率 (%)	7.1	25.8
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	7.5	26.9
95%信頼区間	3.8, 14.5	18.7, 37.1
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	-	4.52
95%信頼区間	-	2.06, 9.93
p 値	-	<0.001
Week 16 の ASDAS-MI 達成率		
ASDAS-MI 達成率 (%)	7.1	27.3
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	5.7	24.6
95%信頼区間	2.6, 11.9	16.0, 36.0
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	-	5.43
95%信頼区間	-	2.41, 12.23
p 値	-	<0.001

## V. 治療に関する項目

Week 16 の ASAS5/6 達成率		
ASAS5/6 達成率 (%)	20.6	45.3
調整した達成率 (%) <sup>a</sup>	20.8	46.5
95%信頼区間	13.8, 30.2	36.4, 56.9
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	–	3.31
95%信頼区間	–	1.87, 5.84
p 値	–	<0.001

a 投与群、MRI/CRP カテゴリー、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により改善率/達成率及び95%信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及びp 値を同様にロジスティック回帰分析により算出

### <その他の評価項目>

#### Week52 の ASAS20 及び ASAS40 改善率

BKZ160mg Q4W 群の ASAS20 及び ASAS40 改善率は Week 52 まで更に改善または改善が維持された。

Week 52 の ASAS20 及び ASAS40 改善率

ASAS20 <sup>a</sup>	73.4(94/128)
ASAS40 <sup>a</sup>	60.9(78/128)

a Non-Responder Imputation を用いて欠測値を補完

(安全性)

#### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、PBO 群(14.3%、18 例)と比較して BKZ 160mg Q4W 群 (25.0%、32 例) で高かった。二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現率は PBO 群(8.7%、11 例)と比較して BKZ 160mg Q4W 群(14.1%、18 例) で高かった。BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT は、口腔カンジダ症 (3.1%、4 例) であり、次いで鼻咽頭炎及び上気道感染 (いずれも 2.3%、3 例) であった。PBO 群で治験薬と関連ありと判断された PT の発現率は、いずれも 2%未満であった。

全期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全 BKZ 160mg Q4W 群 31.9% (224 例) であった。全期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、全 BKZ 160mg Q4W 群で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症 (29 例、4.1%) であり、次いで鼻咽頭炎 (22 例、3.1%) 及び上気道感染 (21 例、3.0%) であった。

#### 重篤な有害事象

二重盲検期間の重篤な有害事象の発現率は低かった。重篤な有害事象は BKZ 160mg Q4W 群では認められず、PBO 群の 1 例 (0.8%) に腹部癒着が認められた。本事象の重

## V. 治療に関する項目

症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らなかった。転帰は回復であった。

全期間の重篤な有害事象の発現率は3.3%（8例）と低かった。全期間に2例以上報告されたPT別の重篤な有害事象はなかった。虫垂炎及び故意の自傷行為（各1件）を除き、いずれの重篤な有害事象もWeek 24 中間報告書データカットオフ時点の転帰は回復であった。故意の自傷行為、丹毒及び変形性関節症の重症度は高度であり、その他の重篤な有害事象の重症度は中等度であった。試験中止に至った重篤な有害事象はなかった。

### 投与中止に至った有害事象

二重盲検期間の試験中止に至った有害事象の発現率は、BKZ 160mg Q4W 群（1.6%、2例）及びPBO 群（4.0%、5例）で共に低かった。二重盲検期間にBKZ 160mg Q4W 群で認められた試験中止に至った有害事象（PT）は精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）及び浮動性めまい（各1例、0.8%）であった。二重盲検期間にPBO 群で認められた試験中止に至った有害事象（PT）はぶどう膜炎及び精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）（各2例、1.6%）並びに潰瘍性大腸炎（1例、0.8%）であった。

全期間の試験中止に至った有害事象の発現率は2.0%（5例）と低かった。試験中止に至った有害事象（PT）は虹彩毛様体炎、アフタ性潰瘍、口腔カンジダ症、精神医学的評価異常（うつ病と関連しない）及び浮動性めまいであった（各1例、0.4%）。二重盲検期間及び全期間に精神医学的評価異常が発現した被験者は、いずれも治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を中止した。

### 死亡に至った有害事象

本試験では死亡の報告はなかった。

### ⑦ 国際共同第Ⅲ相 PBO 対照試験（AS0011 試験）（外国人データ含む）<sup>14</sup>

項目	内容
主要目的	活動性強直性脊椎炎を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を皮下投与した時の有効性を PBO と比較する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照

## V. 治療に関する項目

項目	内容
試験方法	<p>本試験への参加が適格と判断された被験者は、BKZ 320mg Q4W 群又は PBO 群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付け、以下のとおり投与した。被験者は割り付けに従って導入期間に以下のいずれかの投与を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BKZ 160mg Q4W 群：治療期間を通して BKZ 160mg を Q4W で皮下投与する</li> <li>・ PBO 群：二重盲検期間に PBO を投与し、維持期間に BKZ 160mg Q4W で皮下投与する</li> </ul> <p>本試験の Week 52 を完了し、試験中に治験薬の投与を中止しなかった被験者は、BKZ を用いた非盲検継続投与試験（AS0014 試験）への参加を可とした。</p>
試験期間	<p>最長試験期間 73 週間 スクリーニング期間：2～5 週間、治療期間：52 週間（二重盲検期間 16 週間、維持期間 36 週間）、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施（AS0014 試験に参加しない被験者のみ）</p>
対象	活動性強直性脊椎炎患者
被験者数	<p>活動性強直性脊椎炎患者 332 例 無作為化例数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BKZ 160mg Q4W 群 221 例</li> <li>・ PBO 群 111 例</li> </ul>
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上の男性及び女性</li> <li>2) 中央読影に基づく X 線所見の記録、3 ヶ月以上の症状の持続及び発症年齢 45 歳未満等の改訂ニューヨーク基準（1984）により、強直性脊椎炎を有すると診断された者</li> <li>3) 中等度から重度の活動性強直性脊椎炎を有する者（ベースラインの BASDAI スコア、及び脊椎痛の指標である BASDAI の質問 2 の 0～10 の NRS が、いずれも 4 以上）</li> </ol>

## V. 治療に関する項目

項目		内容
評価項目	有効性	主要評価項目： ・ Week16 の ASAS40 改善率 副次評価項目： ・ 腫瘍壊死因子（TNF） $\alpha$ 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率 ・ Week 16 の ASAS20 改善率 ・ Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の Assessment of SpondyloArthritis International Society partial remission（ASAS-PR）達成率 ・ Week 16 の Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement（ASDAS-MI）達成率 ・ Week 16 の ASAS5/6 達成率 ・ Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）スコアのベースラインからの変化量 ・ Week 16 の簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリースコア（PCS）のベースラインからの変化量 ・ Week 16 の Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）スコアのベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）のベースラインからの変化量 ・ ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合（MASES に基づき評価）
	安全性	主な評価項目： ・ 治験薬投与後に発現した有害事象の発現率 ・ 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象の発現率 ・ 治験薬の投与中止に至った有害事象

## V. 治療に関する項目

項目	内容
統計解析方法	<p>主要評価項目及び主な副次評価項目の統計解析は、多重性を考慮し、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールした。</p> <p><u>主要評価項目：</u></p> <p>主要評価項目は RS を対象に解析した。MRI/CRP カテゴリー及び地域で調整した解析から、BKZ の治療効果を検討した。</p> <p>欠測値を non-responder imputation (NRI) 法で補完した。中間事象 (Week 16 より前の理由を問わない投与中止) 以降のデータをノンレスポンドーとして補完した。その他の欠測値についてもノンレスポンドーとして補完した。</p> <p><u>副次評価項目：</u></p> <p>副次評価項目は RS を対象に解析した。</p> <p>特に記載のない限り、二値変数の解析には NRI 法を用い、連続変数の解析には reference-based 多重代入 (MI) 法を用いた。Reference-based MI では、中間事象 (Week 16 より前の理由を問わない投与中止) のない被験者の実測データはそのまま使用し、欠測値又は中間事象のある被験者のデータについては、PBO 群の被験者のデータから事後予測分布を推定し、事後予測分布から得られる複数の値を用いた MI モデルで補完した。</p> <p>MASES のベースラインからの変化量は MI で補完した。中間事象 [Week 16 より前の有害事象 (死亡を含む) 又は効果不十分による投与中止] 以降のデータはノンレスポンドーとして補完し、その他の欠測値を MI モデルで補完した。</p>

(有効性)

### <主要評価項目>

#### Week16 の ASAS40 改善率

Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群 22.5%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 44.8%で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week16 の ASAS40 改善率-RS (NRI)

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
ASAS40 改善率 (%)	22.5	44.8
調整した改善率 (%) <sup>a</sup>	19.8	41.5
95%信頼区間	12.9, 29.2	33.3, 50.3
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	—	2.88
95%信頼区間	—	1.71, 4.87
p 値	—	<0.001

a 投与群、MRI/CRP カテゴリー、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により改善率及び 95%信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及び p 値を同様にロジスティック回帰分析により算出



## V. 治療に関する項目

### <副次評価項目>

Week 16 の BASDAI スコア、BASFI スコア、NRS に基づく夜間の脊椎痛スコア、ASQoL スコア、及び SF-36 の PCS のベースラインからの変化量

Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの減少の最小二乗平均値は、PBO 群 -1.70 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 -2.74 で大きく、統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの減少の最小二乗平均値は、PBO 群 -0.95 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 -2.00 で大きく、統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少の最小二乗平均値は、PBO 群 -1.71 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 -3.51 で大きく、統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの減少の最小二乗平均値は、PBO 群 -2.30 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 -4.94 で大きく、統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの増加の最小二乗平均値は、PBO 群 5.36 と比較して BKZ 160mg Q4W 群 9.32 で大きく、統計学的に有意な差が認められた ( $p < 0.001$ )。

Week 16 の BASDAI スコア、BASFI スコア、NRS に基づく夜間の脊椎痛スコア、ASQoL スコア、及び SF-36 の PCS のベースラインからの変化-RS (Reference-Based MI)

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
Week 16 の BASDAI スコアのベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	-1.89 (0.18)	-2.90 (0.14)
中央値 (最小値, 最大値)	-1.90 (-8.4, 2.5)	-2.91 (-9.1, 2.7)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	-1.70 (0.21)	-2.74 (0.17)
PBO 群に対する差	-	-1.04
95%信頼区間	-	-1.48, -0.59
p 値	-	<0.001
Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	-1.09 (0.16)	-2.53 (0.21)
中央値 (最小値, 最大値)	-0.99 (-5.5, 2.8)	-2.46 (-8.5, 4.6)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	-0.91 (0.22)	-2.39 (0.21)
PBO 群に対する差	-	-1.48
95%信頼区間	-	-1.99, -0.97
p 値	-	<0.001
Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	-1.7 (0.2)	-3.6 (0.3)
中央値 (最小値, 最大値)	-1.0 (-8, 4)	-3.6 (-10, 5)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	-1.71 (0.27)	-3.51 (0.25)
PBO 群に対する差	-	-1.80
95%信頼区間	-	-2.42, -1.18
p 値	-	<0.001
Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	-2.5 (0.4)	-5.2 (0.4)
中央値 (最小値, 最大値)	-2.0 (-18, 6)	-4.7 (-17, 5)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	-2.30 (0.43)	-4.94 (0.42)
PBO 群に対する差	-	-2.63
95%信頼区間	-	-3.66, -1.61
p 値	-	<0.001

## V. 治療に関する項目

Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化		
平均値 (標準誤差)	5.489 (0.692)	-9.513 (0.742)
中央値 (最小値, 最大値)	3.804 (-9.87, 33.81)	-8.270 (-6.40, 39.45)
最小二乗平均値(標準誤差) <sup>a</sup>	5.36 (0.79)	9.32 (0.76)
PBO 群に対する差	-	3.96
95%信頼区間	-	2.08, 5.83
p 値	-	<0.001

a 投与群、MRI/CRP カテゴリー、及び地域を要因とし、ベースライン時の値を共変量とした ANCOVA により算出

### Week16 の ASAS40 改善率 (TNF $\alpha$ 阻害薬による治療経験がない被験者における)

TNF $\alpha$  阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群 23.4%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 45.7%で高く、統計学的に有意な差が認められた (p<0.001)。

#### Week 16 の ASAS40 改善率 (TNF $\alpha$ 阻害薬による治療経験がない被験者における)

	PBO 群 N=94	BKZ 160mg Q4W 群 N=184
ASAS40 改善率 (%)	23.4	45.7
調整した改善率 (%) <sup>a</sup>	22.2	44.4
95%信頼区間	14.8, 31.9	36.8, 52.3
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	-	2.80
95%信頼区間	-	1.59, 4.93
p 値	-	<0.001

a 投与群、MRI/CRP カテゴリー、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により改善率及び95%信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及びp 値を同様にロジスティック回帰分析により算出

### Week16 の ASAS20 改善率、ASAS-PR 達成率、ASDAS-MI 達成率、ASAS5/6 達成率

Week 16 の ASAS20 改善率は、PBO 群 43.2%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 66.1%で高く、統計学的に有意な差が認められた (p<0.001)。Week 16 の ASAS-PR 達成率は、PBO 群 7.2%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 24.0%で高く、統計学的に有意な差が認められた (p<0.001)。Week 16 の ASDAS-MI 達成率は、PBO 群 5.4%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 25.8%で高く、統計学的に有意な差が認められた (p<0.001)。Week 16 の ASAS5/6 達成率は、PBO 群 18.9%と比較して BKZ 160mg Q4W 群 49.3%で高く、統計学的に有意な差が認められた (p<0.001)。

## V. 治療に関する項目

Week 16 の ASAS20 改善率、ASAS-PR 達成率、ASDAS-MI 達成率、ASAS5/6 達成率-RS (NRI)

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
Week 16 の ASAS20 改善率		
ASAS20 改善率 (%)	43.2	66.1
調整した改善率(%) <sup>a</sup>	38.6	62.6
95%信頼区間	28.7, 49.5	54.1, 70.3
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	–	2.66
95%信頼区間	–	1.65, 4.28
p 値	–	<0.001
Week 16 の ASAS-PR 達成率		
ASAS-PR 達成率 (%)	7.2	24.0
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	5.7	20.4
95%信頼区間	2.6, 11.9	13.9, 28.9
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	–	4.26
95%信頼区間	–	1.93, 9.39
p 値	–	<0.001
Week 16 の ASDAS-MI 達成率		
ASDAS-MI 達成率 (%)	5.4	25.8
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	4.4	23.0
95%信頼区間	1.9, 10.1	16.2, 31.5
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	–	6.47
95%信頼区間	–	2.67, 15.65
p 値	–	<0.001
Week 16 の ASAS5/6 達成率		
ASAS5/6 達成率 (%)	18.9	49.3
調整した達成率(%) <sup>a</sup>	15.9	45.1
95%信頼区間	9.8, 24.5	36.6, 53.9
PBO 群に対するオッズ比 <sup>b</sup>	–	4.36
95%信頼区間	–	2.51, 7.57
p 値	–	<0.001

a 投与群、MRI/CRP カテゴリー、及び地域を要因としたロジスティック回帰分析により達成率/達成率及び 95% 信頼区間を算出

b オッズ比、95%信頼区間、及び p 値を同様にロジスティック回帰分析により算出

### <その他の評価項目>

#### Week52 の ASAS20 及び ASAS40 改善率

BKZ160mg Q4W 群の ASAS20 及び ASAS40 改善率は Week 52 まで更に改善または改善が維持された。

Week 52 の ASAS20、ASAS40 改善率

ASAS20 <sup>a</sup>	58.4 (129/221)
ASAS40 <sup>a</sup>	71.5 (158/221)

a Non-Responder Imputation を用いて欠測値を補完

## V. 治療に関する項目

---

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、PBO群(17.1%、19例)と比較してBKZ 160mg Q4W群(29.4%、65例)で高かった。二重盲検期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられたSOCは「感染症および寄生虫症」であり、BKZ 160mg Q4W群の31例(14.0%)、PBO群の10例(9.0%)に認められた。BKZ 160mg Q4W群で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断されたPTは口腔カンジダ症及び頭痛であり、いずれも8例(3.6%)に認められた。PBO群で最もよくみられた治験薬と関連ありと判断されたPTは上気道感染であり、5例(4.5%)に認められた。

全期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は全BKZ 160mg Q4W群で129例(39.1%)に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられたSOCは「感染症および寄生虫症」であり、78例(23.6%)に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられたPTは、口腔カンジダ症(17例、5.2%)であり、次いで鼻咽頭炎及び上気道感染(各10例、3.0%)であった。

### 重篤な有害事象

二重盲検期間の重篤な有害事象の発現率は低く、BKZ 160mg Q4W群の4例(1.8%)及びPBO群の1例(0.9%)に認められた。二重盲検期間の重篤な有害事象でBKZ 160mg Q4W群で2例以上報告されたPT別の重篤な有害事象はなかった。PBO群では、2例以上報告されたSOC及びPT別の重篤な有害事象はなかった。

全期間の重篤な有害事象の発現率は6.1%(20例)と低かった。全期間の重篤な有害事象で最もよくみられたPTは失神であり、3例(0.9%)に認められた。3例の失神はいずれも治験薬と関連なし(その他の原因と関連あり)と判断された。その他に、2例以上報告されたPT別の重篤な有害事象はなかった。

### 投与中止に至った有害事象

二重盲検期間の試験中止に至った有害事象の発現率は低く、BKZ 160mg Q4W群の6例(2.7%)に認められ、PBO群では認められなかった。二重盲検期間に試験中止に至った有害事象が認められた被験者のうち、1例(0.5%)に試験中止に至った重篤な有害事象としてクローン病が認められた。また、2例(0.9%)に非重篤な有害事象として精神医学的評価異常(うつ病と関連しない)が認められ、いずれも治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を中止した。

全期間の試験中止に至った有害事象の発現率は低く、全BKZ 160mg Q4W群の15例(4.5%)に認められた。全期間の試験中止に至った有害事象で最もよくみられたPTは精神医学的評価異常(うつ病と関連しない)(3例、0.9%)であり、次いでクローン病

## V. 治療に関する項目

(2例、0.6%)であった。精神医学的評価異常が発現した3例は、いずれも治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を中止した。その他に、2例以上報告されたPT別の試験中止に至った有害事象はなかった。

### 死亡に至った有害事象

本試験では死亡の報告はなかった。

## 2) 安全性試験

### ① 海外第Ⅱ相継続投与試験 (PS0011 試験) (外国人データを含む)<sup>3</sup>

項目	内容
目的	中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブ (BKZ) の長期投与における安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、PBO 対照、並行群間、継続投与
試験方法	<p>本試験は、PS0010 試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした継続投与試験であった。</p> <p>治験薬は Q4W で皮下投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 64mg 群：ベースライン～Week44 に BKZ 64mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・BKZ 160mg 群：ベースライン～Week44 に BKZ 160mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・BKZ 320mg 群：ベースライン～Week44 に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・PBO 群：ベースライン～Week44 に生理食塩水を Q4W で皮下投与</li> </ul> <p>PS0010 試験の PBO 群、BKZ 64mg 群、160mg 群、又は 320mg+160mg 群 (PS0010 試験のベースラインに BKZ 320mg を負荷投与後、BKZ 160mg を投与) で PS0010 試験 Week12 に PASI90 レスポンダーは、本試験に移行して PS0010 試験と同じ用法・用量の投与を継続した。PS0010 試験の PBO 群又は BKZ 64mg 群で Week12 に PASI90 非レスポンダーは、本試験では BKZ 160mg Q4W を投与された。</p> <p>PS0010 試験の BKZ 160mg 群又は 320mg+160mg 群で Week12 に PASI90 非レスポンダーは、本試験では BKZ 320mg Q4W を投与された。PS0010 試験で BKZ 320mg 群又は 480mg 群の被験者は、Week12 の PASI90 レスポンダー／非レスポンダーに関わらず、本試験では BKZ 320mg Q4W を投与された。</p> <p>48 週間の治療期間を完了した被験者は、本試験の治験薬 (BKZ 又は PBO) の最終投与後 20 週に安全性追跡調査来院時評価を受けた。</p>
試験期間	<p>最長 64 週間</p> <p>治療期間：最長 48 週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>
対象	中等度～重度の尋常性乾癬患者

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

被験者数	PS0010 試験を完了した被験者 217 例（日本人 11 例） 登録例数 ・BKZ 64mg 群 15 例 ・BKZ 160mg 群 111 例 ・BKZ 320mg 群 91 例	
主な選択／ 除外基準	選択基準 1) 治験実施計画書及び来院スケジュールを遵守することができると治験責任医師が判断した者 2) PS0010 試験で規定された治験薬投与をすべて終了し、いずれの中止基準にも該当せずに PS0010 試験を完了した者 3) 妊娠可能な女性被験者及び妊娠可能なパートナーがいる男性被験者で、PS0011 試験の治験薬最終投与後 20 週までの間、有効性の高い避妊法を使用継続する者 除外基準 1) 以前に本試験に参加したことがある者 2) 本試験への継続的参加が困難になる可能性があるような医学的な状態又は精神状態にあると治験責任医師が判断した者 3) PS0010 試験の Week8 に測定したインターフェロン $\gamma$ 遊離試験で陰性以外の結果であった者 4) PS0010 試験でいずれかの中止基準に該当した者	
評価項目	安全性	主要評価項目： ・有害事象
	有効性	副次評価項目： ・PASI90 達成率の経時的推移 ・医師による全般的評価（IGA）0/1 達成率の経時的推移 [5 ポイントスケールで、IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合]
統計解析方法	有効性は FAS を対象に解析した。	

（安全性）

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

全 BKZ 群で 27.2%（59/217 例）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。全 BKZ 群で発現率 5%以上であった治験薬と関連ありと判断された PT は口腔カンジダ症であり、発現率は全 BKZ 群 11.5%（25/217 例）、BKZ 160mg 群 9.0%（10/111 例）及び BKZ 320mg 群 15.4%（14/91 例）であった。

### 重篤な有害事象

治療期間に重篤な有害事象（死亡を含む）は全 BKZ 群で 15 例（6.9%）に 23 件認められ、重篤な有害事象発現率は BKZ 160mg 群 7 例（6.3%）10 件と BKZ 320mg 群 7 例（7.7%）12 件であった。BKZ 160mg 群の 1 例（0.9%）に発現した重篤な有害事象（肝

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

酵素上昇) 1 件は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。2 例以上に発現した重篤な有害事象 (PT) はなかった。

### 投与中止に至った有害事象

全 BKZ 群で 6.5% (14 例) が有害事象により治験薬の投与を中止した。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、BKZ 160mg 群 6.3% (7 例)、BKZ 320mg 群 7.7% (7 例) であった。

### 死亡に至った有害事象

BKZ 320mg 群の 2 例が死亡したが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

(有効性)

### PASI90 達成率の経時的推移

各投与群の被験者数が少ないため、各有効性評価項目における投与群間の差の解釈には注意が必要である。

PS0010 試験 Week12 の PASI90 非レスポナーでは、PASI90 達成率が速やかかつ持続的に上昇し、PS0011 試験 Week12 にほとんどの投与群で PASI90 改善が達成された (範囲 : 62.5%~100%)。PASI90 達成率は PS0011 試験 Week48 まで維持された (範囲 : 50.0%~91.9%)。

PS0010 試験 Week12 の PASI90 レスポナーでは、PS0011 試験 Week48 まで PASI90 達成率が維持された (範囲 : 80.0%~100%)。実測値のみを対象とした欠測値の補完を行わないデータ (OC) による解析では、PS0011 試験 Week48 にすべての投与群で PASI90 改善が達成された。

### IGA0/1 達成率の経時的推移

PASI90 達成率と同様に、PS0010 試験 Week12 の PASI90 非レスポナーでは、PS0011 試験 Week12 までに IGA0/1 達成率が上昇し、PS0011 試験 Week48 まで維持された (範囲 : 62.5%~89.2%)。

PS0010 試験 Week12 の PASI90 レスポナーでは、PS0011 試験 Week48 まで IGA0/1 達成率が維持された (範囲 : 78.2%~100%)。PASI90 達成率と同様に、OC 解析では、PS0011 試験 Week48 の IGA0/1 達成率が各投与群で 97%以上であった。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

### ② 国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験、日本人コホート（PS0014 試験、コホート B）<sup>8</sup>

項目	内容
目的	<p>その他の目的（日本のみ）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コホート B の日本人被験者を対象に BKZ の長期投与における安全性及び忍容性を評価する</li> <li>・膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者を対象に BKZ の有効性を評価する</li> <li>・膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者を対象に BKZ の PK を評価する</li> </ul>
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験方法	<p>本試験は、3つの第Ⅲ相先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）のうち、いずれか1試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ の長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する、継続中の多施設共同、非盲検試験である。本試験はコホート A とコホート B の2つのコホートから構成された。</p> <p>コホート B は、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を含む異なる乾癬病型を有する被験者（乾癬性関節炎を合併する被験者の登録も可）を新たに登録できるように設定された日本特有の非盲検コホートであった。</p> <p>全被験者が Week16 まで BKZ 320mg を Q4W で皮下投与。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・尋常性乾癬を有する被験者：Week16 以降は BKZ 320mg Q8W を投与した。BKZ 320mg Q8W 投与で Week48 に PASI90 改善を達成しなかった場合は BKZ 320mg Q4W 投与に切替え、PASI90 改善を達成した場合は BKZ 320mg Q8W 投与を Week144 まで継続することとした。</li> <li>・膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者：Week16 に IGA0/1 改善を達成しなかった場合は BKZ 320mg Q4W 投与を Week144 まで継続し、IGA0/1 改善を達成した場合は Week40 まで BKZ 320mg Q8W 投与を受けた。BKZ 320mg Q8W 投与で Week48 に IGA0/1 改善を達成しなかった場合は BKZ 320mg Q4W 投与に切替え、IGA0/1 改善を達成した場合は BKZ 320mg Q8W 投与を Week144 まで継続することとした。</li> </ul>
試験期間	<p>最長試験期間 144 週間</p> <p>スクリーニング期間（コホート B のみ）：2～5 週間、治療期間：144 週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>
対象	新規に登録された中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者（日本人のみ）
被験者数	<p>コホート B</p> <p>中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者（日本人のみ） 66 例</p> <p>登録例数</p> <p>（中等度～重度の尋常性乾癬患者 45 例、膿疱性乾癬患者 10 例、乾癬性紅皮症患者 11 例）</p>



## V. 治療に関する項目

項目		内容
主な選択基準		<p>18 歳以上の男性及び女性</p> <p>尋常性乾癬患者：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者</li> <li>2) PASI スコアが 12 以上、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 10%以上、IGA スコアが 5 段階中 3 以上の者</li> <li>3) 乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法の対象となり得る者</li> </ol> <p>膿疱性乾癬患者：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) スクリーニング時点で膿疱性乾癬と診断されている者</li> <li>2) 膿疱性乾癬の診断が日本皮膚科学会（JDA）の診断基準を満たし、JDA 重症度分類スコアの合計スコアが 14 未満である者</li> </ol> <p>乾癬性紅皮症患者：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) スクリーニング時点で乾癬性紅皮症と診断されている者</li> <li>2) 尋常性乾癬の既往歴を有し、ベースラインの病変 BSA が 80%以上の者</li> </ol>
評価項目	安全性	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・曝露期間で補正した重篤な有害事象</li> <li>・曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象</li> </ul>
	有効性	<p>その他の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PASI90 及び PASI100 達成率</li> <li>・ IGA0/1 達成率（尋常性乾癬を有する被験者）：IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合</li> <li>・ IGA0/1 達成率（膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者）：IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合 等</li> </ul>
統計解析方法		<p>有効性評価項目は、特に記載のない限り、コホート B 最大の解析対象集団（CB-FAS）、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO）-FAS、膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP）-FAS 及び乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP）-FAS を対象に解析した。</p> <p>尋常性乾癬を有する被験者集団のみ欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団に関しては、補助的に欠測値の補完を行わないデータ（OC）に基づく要約を用いた。</p>

## V. 治療に関する項目

< 尋常性乾癬 >

(有効性)

### PASI90 達成率

尋常性乾癬を有する被験者の PASI90 達成率は、BKZ 320mg を投与後 Week 4 に 51.1%、Week16 に 91.1%に上昇し、Week48 (75.6%) まで持続した。

尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の PASI90 達成率 (CBPSO-FAS、NRI 及び CB-FAS、OC)

		PSO 被験者 N=45
Week4	n (%) (NRI)	23 (51.1)
	n/Nsub (%) (OC)	23/45 (51.1)
Week8	n (%) (NRI)	36 (80.0)
	n/Nsub (%) (OC)	36/45 (80.0)
Week12	n (%) (NRI)	40 (88.9)
	n/Nsub (%) (OC)	40/44 (90.9)
Week16	n (%) (NRI)	41 (91.1)
	n/Nsub (%) (OC)	41/44 (93.2)
Week24	n (%) (NRI)	39 (86.7)
	n/Nsub (%) (OC)	39/43 (90.7)
Week32	n (%) (NRI)	39 (86.7)
	n/Nsub (%) (OC)	39/42 (92.9)
Week40	n (%) (NRI)	39 (86.7)
	n/Nsub (%) (OC)	39/42 (92.9)
Week48	n (%) (NRI)	34 (75.6)
	n/Nsub (%) (OC)	34/41 (82.9)

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

### PASI100 達成率

尋常性乾癬を有する被験者の PASI100 達成率は、BKZ 320mg を投与後 Week4 に 13.3%となり、Week16 (42.2%) にかけて上昇し、Week48 (44.4%) まで持続した。

尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の PASI100 達成率 (CBPSO-FAS、NRI 及び CB-FAS、OC)

		PSO 被験者 N=45
Week4	n (%) (NRI)	6 (13.3)
	n/Nsub (%) (OC)	6/45 (13.3)
Week8	n (%) (NRI)	12 (26.7)
	n/Nsub (%) (OC)	12/45 (26.7)
Week12	n (%) (NRI)	17 (37.8)
	n/Nsub (%) (OC)	17/44 (38.6)
Week16	n (%) (NRI)	19 (42.2)
	n/Nsub (%) (OC)	19/44 (43.2)
Week24	n (%) (NRI)	16 (35.6)
	n/Nsub (%) (OC)	16/43 (37.2)
Week32	n (%) (NRI)	21 (46.7)
	n/Nsub (%) (OC)	21/42 (50.0)
Week48	n (%) (NRI)	20 (44.4)
	n/Nsub (%) (OC)	20/41 (48.8)

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

2 例は BKZ 320mgQ8W 投与開始前に試験を中止

## V. 治療に関する項目

### IGA0/1 達成率

尋常性乾癬を有する被験者の IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg を投与後 Week4 に 37.8%、Week16 (82.2%) と上昇し、Week48 (71.1%) まで持続した。

尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の IGA0/1 達成率 (CBPSO-FAS、NRI 及び OC)

		PSO 被験者 N=45
Week4	n (%) (NRI)	17 (37.8)
	n/Nsub (%) (OC)	17/45 (37.8)
Week8	n (%) (NRI)	30 (66.7)
	n/Nsub (%) (OC)	30/45 (66.7)
Week12	n (%) (NRI)	34 (75.6)
	n/Nsub (%) (OC)	34/44 (77.3)
Week16	n (%) (NRI)	37 (82.2)
	n/Nsub (%) (OC)	37/44 (84.1)
Week24	n (%) (NRI)	35 (77.8)
	n/Nsub (%) (OC)	35/43 (81.4)
Week32	n (%) (NRI)	34 (75.6)
	n/Nsub (%) (OC)	34/42 (81.0)
Week40	n (%) (NRI)	34 (75.6)
	n/Nsub (%) (OC)	34/42 (81.0)
Week48	n (%) (NRI)	32 (71.1)
	n/Nsub (%) (OC)	32/41 (78.0)

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数  
2 例は BKZ 320mgQ8W 投与開始前に試験を中止

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

尋常性乾癬を有する被験者では、治験薬と関連ありと判断された有害事象が 55.6% (25/45 例) に認められ、主に SOC 「感染症および寄生虫症」 (17 例、37.8%) の有害事象であった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別有害事象は口腔カンジダ症 (8 例、17.8%) であり、次いで湿疹 (5 例、11.1%) 及び鼻咽頭炎 (4 例、8.9%) であった。

### 重篤な有害事象

尋常性乾癬を有する被験者で、重篤な有害事象 (薬物性肝障害) は 1 例 (2.2%) に発現した。本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止に至った。

## V. 治療に関する項目

### 投与中止に至った有害事象

尋常性乾癬を有する被験者では、治験薬の投与中止に至った有害事象として下痢及び薬物性肝障害が各1例（2.2%）に認められた。

### 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった。

### <膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>

（有効性）

#### PASI90 達成率

膿疱性乾癬を有する被験者の PASI90 達成率は、BKZ 320mg を投与後 Week4 に 44.4%（4/9 例）、Week16 に 77.8%（7/9 例）に上昇した。投与群別の PASI90 達成率は、Week16 に BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 80.0%（4/5 例）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 75.0%（3/4 例）、Week48 にそれぞれ 60.0%（3/5 例）及び 75.0%（3/4 例）で持続した。なお、1 例がベースラインに PASI スコアが 0 であり、当該被験者については、ベースライン以降の PASI 達成率の算出はできなかった。

乾癬性紅皮症を有する被験者の PASI90 達成率は、BKZ 320mg を投与後 Week4 に 27.3%（3/11 例）、Week16 に 72.7%（8/11 例）に上昇した。その後、Week48 に 100%（10/10 例）となり、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群共に、PASI90 達成率は持続した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の PASI90 達成率（CB-FAS、OC）

	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week4 n/Nsub (%) (OC)	4/9 (44.4)	3/11 (27.3)
Week8 n/Nsub (%) (OC)	6/9 (66.7)	5/11 (45.5)
Week12 n/Nsub (%) (OC)	5/9 (55.6)	7/11 (63.6)
Week16 n/Nsub (%) (OC)	7/9 (77.8)	8/11 (72.7)
Week24 n/Nsub (%) (OC)	7/9 (77.8)	9/10 (90.0)
Week32 n/Nsub (%) (OC)	8/9 (88.9)	9/10 (90.0)
Week40 n/Nsub (%) (OC)	8/9 (88.9)	10/10 (100)
Week48 n/Nsub (%) (OC)	6/9 (66.7)	10/10 (100)

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

膿疱性乾癬を有する被験者1例はベースラインの PASI スコア 0 のため計算から除外

## V. 治療に関する項目

### PASI100 達成率

膿疱性乾癬を有する被験者の PASI100 達成率は、Week4 に 11.1% (1/9 例) で、Week16 (44.4%、4/9 例) にかけて上昇した。投与群別の PASI100 達成率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week16 (80.0%、4/5 例) から Week48 (60.0%、3/5 例) まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week16 及び 48 共に 0% (0/4 例) であった。

乾癬性紅皮症を有する被験者の PASI100 達成率は、Week4 及び 16 共に 0% (0/11 例) であった。投与群別の PASI100 達成率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week16 及び 48 共に 0% (0/1 例) で、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week16 (0%、0/10 例) から Week48 (33.3%、3/9 例) にかけて上昇した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の PASI100 達成率 (CB-FAS、OC)

	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week4 n/Nsub (%) (OC)	1/9 (11.1)	0/11
Week8 n/Nsub (%) (OC)	4/9 (44.4)	0/11
Week12 n/Nsub (%) (OC)	3/9 (33.3)	0/11
Week16 n/Nsub (%) (OC)	4/9 (44.4)	0/11
Week24 n/Nsub (%) (OC)	4/9 (44.4)	1/10 (10.0)
Week32 n/Nsub (%) (OC)	3/9 (33.3)	1/10 (10.0)
Week48 n/Nsub (%) (OC)	3/9 (33.3)	3/10 (30.0)

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

膿疱性乾癬を有する被験者 1 例はベースラインの PASI スコア 0 のため計算から除外

### IGA0/1 達成率

膿疱性乾癬を有する被験者の IGA0/1 達成率は、Week4 に 60.0% (6/10 例) で、Week16 (60.0%、6/10 例) まで同様であった。投与群別の IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week16 (100%、6/6 例) から Week48 (60.0%、3/5 例) にかけて低下し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week16 に 0% (0/4 例)、Week48 に 25.0% (1/4 例) であった。

乾癬性紅皮症を有する被験者の IGA0/1 達成率は、Week4 及び 16 にいずれも 9.1% (1/11 例) であった。投与群別の IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week16 に 100% (1/1 例) で、Week48 (100%、1/1 例) まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week16 は 0% (0/10 例) で、Week48 に 66.7% (6/9 例) に上昇した。

## V. 治療に関する項目

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の IGA0/1 達成率  
(CBGPP-FAS 及び CBEP-FAS、OC)

	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week4 n/Nsub (%) (OC)	6/10 (60.0)	1/11 (9.1)
Week8 n/Nsub (%) (OC)	6/10 (60.0)	3/11 (27.3)
Week12 n/Nsub (%) (OC)	6/10 (60.0)	4/11 (36.4)
Week16 n/Nsub (%) (OC)	6/10 (60.0)	1/11 (9.1)
Week24 n/Nsub (%) (OC)	7/9 (77.8)	4/10 (40.0)
Week32 n/Nsub (%) (OC)	7/9 (77.8)	6/10 (60.0)
Week40 n/Nsub (%) (OC)	7/9 (77.8)	8/10 (80.0)
Week48 n/Nsub (%) (OC)	4/9 (44.4)	7/10 (70.0)

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

膿疱性乾癬を有する被験者では、10 例中 3 例に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された PT 別の有害事象はなかった。

乾癬性紅皮症を有する被験者では、11 例中 6 例に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の有害事象は、口腔カンジダ症 (3 例) であり、その他に 2 例以上に認められた事象はなかった。

### 重篤な有害事象

膿疱性乾癬を有する被験者では 10 例中 1 例に 2 件 (薬物性肝障害及び自己免疫性肝炎) に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が発現した。

乾癬性紅皮症を有する被験者では 11 例中 3 例に 5 件 (心室性頻脈、末梢性浮腫、細菌性肺炎、筋力低下及び胸膜炎) の重篤な有害事象が発現し、心室性頻脈を除くすべての事象が治験薬と関連ありと判断された。

### 投与中止に至った有害事象

Week48 までに治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 例に報告され、膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者の各 1 例 (薬物性肝障害、筋力低下) であった。

### 死亡に至った有害事象

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者ともに、Week48 までに死亡は認められなかった。

## V. 治療に関する項目

### ③ 海外第Ⅱ相継続投与試験（PA0009 試験）（外国人データ）<sup>32</sup>

項目	内容
目的	乾癬性関節炎を有する被験者を対象にビメキズマブ（BKZ）の長期投与における安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与
試験方法	<p>本試験は PA0008 試験を完了した被験者を対象とし、本試験に移行するすべての適格被験者は、PA0008 試験の Week 48 に、PA0008 試験の最終評価とは別に本試験の組入れ評価を受けた後、非盲検下で本試験の BKZ 初回投与を受けた。</p> <p>本試験では、PA0008 試験の用法・用量に関わらず、BKZ 160mg を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与した。治療に対する反応が認められない被験者は、治療責任医師の判断で治療及び試験を中止可能とした。</p> <p>試験完了又は早期中止した後、被験者は治療薬最終投与 20 週後に安全性追跡調査来院を実施することとした。</p>
試験期間	<p>最長 120 週間</p> <p>治療期間：最長 100 週間、安全性追跡調査期間：治療薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>
対象	乾癬性関節炎患者
被験者数	PA0008 試験を完了した被験者 184 例
主な選択／除外基準	<p>選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本試験への参加による治療ベネフィットが期待できると治療責任医師が判断した者</li> <li>2) いずれの中止基準にも該当せずに PA0008 試験を完了した者</li> <li>3) 女性被験者の場合、閉経後又は永続的不妊処置を受けている者。妊娠可能な場合は、治療薬の最終投与 20 週間まで有効性の高い避妊法を使用する意思があり、PA0008 試験の最終来院時の妊娠検査で陰性である者</li> <li>4) 男性被験者の場合、治療薬の最終投与 20 週間まで、妊娠可能な女性パートナーとの性交渉時にコンドームを使用する意思がある者</li> </ol> <p>除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 試験期間中若しくは治療薬最終投与後 20 週以内に、妊娠を計画している女性被験者又はパートナーが妊娠を計画している男性被験者</li> <li>2) 医学的に重要な活動性感染症（感冒以外）が疑われる徴候若しくは症状が認められる者、又は本試験への組入れ前 2 週間以内に抗生物質の全身投与が必要な感染症に罹患した者（該当する場合は、本試験組入れ前にメディカルモニターと協議）</li> <li>3) PA0008 試験でいずれかの中止基準に該当した者、又は PA0008 試験から継続する重篤な有害事象を有する者若しくは PA0008 試験で入院を含む重篤な感染症を発現した者（該当する場合は、本試験組入れ前にメディカルモニターと協議）</li> </ol>

## V. 治療に関する項目

評価項目	安全性	主要評価項目： ・有害事象
	有効性	副次評価項目： ・ Week 48 の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 ・ Week 48 の Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index (MASES) の PA0008 試験のベースラインからの変化 (PA0008 試験のベースラインに MASES>0 の被験者のみ) ・ Week 48 の Leeds Dactylitis Index (LDI) の PA0008 試験のベースラインからの変化 (PA0008 試験のベースラインに LDI>0 の被験者のみ) ・ Week 48 の PASI75 及び PASI90 改善率 [PA0008 試験のベースラインに体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合 (以下、病変 BSA) が 3% 以上の被験者のみ]
統計解析方法	有効性は FAS を対象に解析した。	

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

本試験では治験薬と関連ありと判断された有害事象が 61 例 (33.3%) に認められた。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、口腔カンジダ症が 8 例 (4.4%) であり、次いで口腔真菌感染が 7 例 (3.8%)、上気道感染及び好中球減少症が各 5 例 (2.7%)、口腔ヘルペス、気道感染、気管支炎、鼻咽頭炎及び副鼻腔炎が各 4 例 (2.2%) であった。その他に発現率 2% 超の治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が 1 件認められた。本事象は慢性副鼻腔炎であり、重症度は中等度で治験薬の投与中断に至った。本事象の転帰は回復であった。

### 重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象が 14 例 (7.7%) に 18 件認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、胆石症及び足変形 (各 2 例、1.1%) のみであった。

1 例に認められた慢性副鼻腔炎を除き、すべての重篤な有害事象が治験薬と関連なしと判断された。1 例に試験中止に至った重篤な有害事象 (避妊中の妊娠) が認められた。本事象の転帰は不明であった。

### 投与中止に至った有害事象

本試験では試験中止に至った有害事象が 9 例 (4.9%) に認められた。口腔真菌感染 (2 例、1.1%) を除き、2 例以上に認められた試験中止に至った有害事象はなかった。

試験中止に至った重篤な有害事象 (避妊中の妊娠) が 1 例に認められた。本事象は安全性追跡調査期間に発現し、治験薬と関連なしと判断された。本事象の転帰は不明であった。



## V. 治療に関する項目

### 死亡に至った有害事象

本試験では死亡の報告はなかった。

(有効性)

### Week 48 の ACR20 改善率、ACR50 改善率、及び ACR70 改善率

Week 48 の ACR20 改善率は 79.0%、ACR50 改善率は 64.6%、及び ACR70 改善率は 47.5%であった (FAS-NRI)。

### Week 48 の PASI75 達成率及び PASI90 達成率

PA0008 試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の被験者における Week 48 の PASI75 達成率は 5.0% (6 例)、PASI90 達成率は 4.2% (5 例) であった (FAS-NRI)。

#### ④ 国際共同第Ⅲ相継続投与試験、日本人集団解析 (PA0012 試験) (継続中)<sup>12</sup>

項目	内容
目的	乾癬性関節炎を有する被験者を対象にビメキズマブ (BKZ) の長期投与における安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与
試験方法	本試験は PA0010 試験又は PA0011 試験を完了した被験者を対象とし、本試験に移行するすべての適格被験者は、PA0010 試験の Week 52 又は PA0011 試験の Week 16 に先行試験の最終来院時評価及び本試験の組み入れ来院時評価を受けた後、非盲検下で本試験の BKZ 初回投与を受けた。 本試験では BKZ 160mg を 4 週間隔 (Q4W) で皮下投与した。Q4W の投与間隔は 21 日以上 35 日以下とした。最初の 12 週間は、治験実施医療機関の医療従事者により治験薬 (160mg 用量の皮下注射 1 本) が投与された。治験責任医師 (又は代理人) により定められたトレーニングを受けた被験者 (又は適切な代理人) は、自宅での治験薬の自己注射を可とした。 試験完了又は早期中止した後、被験者は治験薬最終投与 20 週後に安全性追跡調査来院を実施することとした。
試験期間	最長 160 週間 治療期間: 最長 140 週間、安全性追跡調査期間: 治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施
対象	乾癬性関節炎患者
被験者数	被験者 28 例
主な選択/ 除外基準	選択基準 1) 本試験への参加による治療ベネフィットが期待できると治験責任医師が判断した者 2) いずれの中止基準にも該当せずに PA0010 試験又は PA0011 試験を完了した者 3) 本試験の選択基準を満たし、除外基準に該当しない者

## V. 治療に関する項目

評価項目	安全性	主要評価項目： ・有害事象
	有効性	副次評価項目： ・Week 24 の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 ・Week 24 の PASI75、PASI90 及び PASI100 達成率 ・Week 24 に医師による全般的評価（IGA）スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、かつ先行試験のベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合 ・すべての各 ACR コアコンポーネント [腫脹関節数、圧痛関節数、HAQ-DI、PtAAP、医師による乾癬性関節炎の全般的評価（PhGA-PsA）、患者による乾癬性関節炎の全般的評価（PGA-PsA）、hs-CRP] の先行試験のベースラインからの変化
統計解析方法	有効性は FAS を対象に解析した（本解析では日本人被験者のみを対象とし、BKZ の自己注射による安全性及び有効性への影響を評価した）。	

（安全性）

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

自己投与期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象は認められなかった。非自己投与期間では 6 例（21.4%）に 8 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象（下痢、発熱、注射部位発疹 [2 件]、術後創感染、尿道炎、好中球数減少及び末梢動脈閉塞性疾患）が認められた。いずれの有害事象も 1 例のみの発現であった。

### 重篤な有害事象

自己投与期間に重篤な有害事象は認められなかった。非自己投与期間では 3 例（10.7%）に 6 件の重篤な有害事象（1 例に悪性腹水、1 例に脳出血及び術後創感染、1 例に末梢動脈閉塞性疾患及び 2 件の白内障）が認められた。曝露期間で補正した 100 人年あたりの重篤な有害事象発現率は、非自己投与期間で 26.40/100 人年であり、全被験者で 16.01/100 人年であった。

### 投与中止に至った有害事象

自己投与期間に試験中止に至った有害事象は認められなかった。非自己投与期間では 2 例（7.1%）に 3 件の試験中止に至った有害事象（1 例に脳出血及び術後創感染、1 例に悪性腹水）が認められた。これらの有害事象はいずれも重篤で高度の有害事象であった。曝露期間で補正した 100 人年あたりの試験中止に至った有害事象の発現率は、非自己投与期間で 17.27/100 人年であり、全体で 10.47/100 人年であった。

### 死亡に至った有害事象

本試験では死亡の報告はなかった。

## V. 治療に関する項目

(有効性)

### Week 24 の ACR20、ACR50、及び ACR70 改善率

ACR20/ACR50/ACR70 改善率は、自己注射した被験者で Week 12（自己注射開始前）に 72.7%/72.7%/54.5%、Week 24（自己注射開始後）に 70.0%/50.0%/50.0%、自己注射しなかった被験者で、Week 12 に 63.6%/54.5%/27.3%、Week 24 に 71.4%/71.4%/14.3%、全被験者では Week 12 に 68.2%/63.6%/40.9%、Week 24 に 70.6%/58.8%/35.3%であった（FAS-OC）。

### Week 24 の PASI75 達成率及び PASI90 達成率

先行試験のベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有していた被験者における PASI75/90 達成率は、自己注射した被験者で Week 12（自己注射開始前）に 100%/80.0%、Week 24（自己注射開始後）に 100%/100%、自己注射しなかった被験者で、Week 12 に 100%/100%、Week 24 に 100%/33.3%、全被験者では Week 12 に 100%/90.9%、Week 24 に 100%/71.4%であった（FAS-OC）。

### ⑤ 海外第Ⅱ相継続投与試験（AS0009 試験）（外国人データ）（継続中）<sup>20</sup>

項目	内容
目的	強直性脊椎炎を有する被験者を対象にビメキズマブ（BKZ）の長期投与における安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与
試験方法	本試験は AS0008 試験を完了した被験者を対象とし、本試験に移行するすべての適格被験者は、AS0008 試験の最終評価とは別に本試験の組み入れ来院時評価を受けた後、非盲検下で本試験の BKZ 初回投与を受けた。 本試験では、AS0008 試験の用法・用量に関わらず、BKZ160mg を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与した。治療に対する反応が認められない被験者は、治験責任医師の判断で治療又は試験を中止可能とした。 試験完了又は早期中止した後、被験者は治験薬最終投与 20 週後に安全性追跡調査来院を実施することとした。
試験期間	最長 224 週間 治療期間：204 週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施
対象	強直性脊椎炎患者
被験者数	被験者 256 例

## V. 治療に関する項目

項目		内容
主な選択／ 除外基準		<p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) いずれの中止基準にも該当せずに AS0008 試験を完了した者</li> <li>2) 本試験への参加による治療ベネフィットが期待できると治験責任医師が判断した者</li> <li>3) 女性被験者の場合、閉経後又は永続的不妊処置を受けている者。妊娠可能な場合は、治験薬の最終投与 20 週後まで有効性の高い避妊法を使用する意思があり、AS0008 試験の最終来院時の妊娠検査で陰性である者</li> <li>4) 男性被験者の場合、治験薬の最終投与 20 週後まで、妊娠可能な女性パートナーとの性交渉時にコンドームを使用する意思がある者</li> </ol> <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 試験期間中若しくは治験薬最終投与後 20 週以内に、妊娠を計画している女性被験者又はパートナーが妊娠を計画している男性被験者</li> <li>2) 医学的に重要な活動性感染症（感冒以外）が疑われる徴候若しくは症状が認められる者、又は本試験への組入れ前 2 週間以内に抗生物質の全身投与が必要な感染症に罹患した者</li> <li>3) AS0008 試験でいずれかの中止基準に該当した者、又は AS0008 試験から継続する重篤な有害事象を有する者若しくは AS0008 試験で入院を含む重篤な感染症を発現した者</li> </ol>
評価項目	安全性	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象</li> </ul>
	有効性	<p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Week 48 の ASAS40 及び ASAS20 改善率</li> <li>・Week 48 の BASDAI スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化量</li> </ul>
統計解析方法		<p>本試験の中間解析は最後に組み入れられた被験者が Week 108 来院を完了（本試験での治験薬の曝露 2 年間）後に実施した。データカットオフ日は、最後に組み入れられた被験者が Week 108 来院を完了後の 2020 年 8 月 25 日とした。</p> <p>有効性は FAS を対象に解析した。</p>

（安全性）

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

データカットオフ日までに、治験薬と関連ありと判断された有害事象が 90 例 (35.3%) に認められた。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症 (11 例、4.3%) であり、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (9 例、3.5%)、鼻咽頭炎 (7 例、2.7%)、咽頭炎及び副鼻腔炎 (各 6 例、2.4%)、口腔真菌感染、真菌性舌感染、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇 (各 5 例、2.0%) であった。その他に発現率 2%以上の治験薬と関連ありと判断された有害事象はなかった。

2 例に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象 [肝毒性及び肺炎 (各 1 例)] が認められた。いずれも重症度は中等度であった。肺炎は治験薬の一時的な投与と中断に至り、転帰は回復であった。重篤な肝毒性を発現した 1 例は、不耐容のため治験薬の投与を中止した。

## V. 治療に関する項目

### 重篤な有害事象

データカットオフ日までに 31 例 (12.2%) に重篤な有害事象が認められた。潰瘍性大腸炎及び肺炎が各 2 例 (0.8%) に認められたが、その他に 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

### 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 14 例 (5.5%) に認められ、このうち 7 例は治験薬と関連ありと判断された有害事象により治験薬の投与を中止した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例に認められたが、その他に 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

### 死亡に至った有害事象

データカットオフ日までに 1 例の死亡が報告された。当該被験者は 25 歳の白人男性であり、AS0008 試験終了時に BKZ 320mg 群であった。本試験の治験薬初回投与から 633 日後に死亡に至った有害事象として交通事故を発現した。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

(有効性)

### Week 48 の ASAS40 及び ASAS20 改善率

Week 48 の ASAS40 改善率は 65.7%、ASAS20 改善率は 78.3%であった (FAS-NRI)。

### ・ Week 48 の BASDAI スコアの AS0008 試験のベースラインからの変化

AS0008 試験のベースラインの BASDAI スコアの平均値は 6.38 であった。Week 48 の BASDAI スコアにはベースラインからの顕著な減少が認められ、平均変化量 (標準偏差) は -3.79 (0.13) であった (FAS-MI)。

## ⑥ 国際共同第Ⅲ相継続投与試験、日本人集団解析 (AS0014 試験) (継続中) <sup>21</sup>

項目	内容
目的	ビメキズマブ (BKZ) の長期投与における安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与

## V. 治療に関する項目

項目	内容	
試験方法	<p>本試験は AS0010 試験又は AS0011 試験を完了した被験者を対象とし、本試験に移行するすべての適格被験者は、先行試験 Week52 に最終来院時評価及び本試験の組み入れ来院時評価を受けた後、非盲検下で本試験の BKZ 初回投与を受けた。</p> <p>本試験では BKZ 160mg を 4 週間隔 (Q4W) で皮下投与した。Q4W の投与間隔は 21 日以上 35 日以下とした。最初の 12 週間は、治験実施医療機関の医療従事者により治験薬 (160mg 用量の皮下注射 1 本) が投与された。治験責任医師 (又は代理人) により定められたトレーニングを受けた被験者 (又は適切な代理人) は、自宅での治験薬の自己注射を可とした。</p> <p>試験完了又は早期中止した後、被験者は治験薬最終投与 20 週後に安全性追跡調査来院を実施することとした。</p>	
試験期間	<p>最長 180 週間</p> <p>治療期間：最長 112 週間、治療継続期間：52 週間 (Week160 に BKZ 最終投与)、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>	
対象	<p>活動性体軸性脊椎関節炎 (強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)</p>	
被験者数	<p>被験者 21 例</p>	
主な選択／除外基準	<p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本試験への参加による治療ベネフィットが期待できると治験責任医師が判断した者</li> <li>2) いずれの中止基準にも該当せずに AS0010 試験又は AS0011 試験を完了した者</li> <li>3) 本試験の選択基準を満たし、除外基準に該当しない者</li> </ol>	
評価項目	安全性	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象</li> </ul>
	有効性	<p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Week 28 の ASAS40 及び ASAS20 改善率</li> <li>・ Week 28 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量</li> </ul>
統計解析方法	<p>有効性は FAS を対象に解析した (本解析では日本人被験者のみを対象とした)。</p>	

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象は 4 例 (19.0%) に 5 件認められた。最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」(3 例、14.3%) であり、PT 別でウイルス性腸炎、带状疱疹、術後創感染及び白癬感染 (各 1 件) が認められた。残りの 1 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象の SOC は「傷害、中毒および処置合併症」(PT：注射に伴う反応) であった。

### 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 1 例 (4.8%) に 1 件、虫垂炎が認められた。

## V. 治療に関する項目

### 投与中止に至った有害事象

データカットオフ時点で、試験中止に至った有害事象の報告はなかった。

### 死亡に至った有害事象

本試験では死亡の報告はなかった。

### 投与方法別の有害事象発現例数の概要

有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象の発現率に、自己注射をした被験者と自己注射をしなかった被験者の間で意味のある違いは認められなかった。

(有効性)

### Week 28 の ASAS40 改善率及び ASAS20 改善率

Week 28 の ASAS40 改善率は 61.1% 及び ASAS20 改善率は 77.8% であった (FAS-OC)。

### Week 28 の BASDAI スコアのベースラインからの変化量

BASDAI スコアのベースラインからの変化量の平均値は、本試験組入れ来院時に -4.10 であり、Week 28 (-4.07) まで維持された (FAS-OC)。

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

## (7) その他

### 1) PS0014 試験のサブスタディ (DV0006 試験)<sup>9</sup> (外国人データ含む)

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ 320mg を自己注射用製剤[安全機能付シリンジ<sup>注</sup> 1mL (SS-1mL) 又はオートインジェクター 1mL (AI-1mL)] を用いて、自己注射方法のトレーニング 8 週後 (Week8) に安全かつ効果的に自己注射することが可能であるかを評価した多施設共同、非盲検、無作為化であった。

## V. 治療に関する項目

---

ベースライン及び Week8 に、割り付けられた自己注射用製剤 (BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL) を用いて BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) を全被験者が自己注射した。その他のすべての来院時には、プレフィルドシリンジ (BKZ-TN) を用いて BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) を医療従事者が注射した {PS0014 試験と同様の投与方法 [5. 臨床成績 (4) 検証的試験 2] 安全性試験 ②国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験、日本人コホート (PS0014 試験、コホート B)}。

BKZ の自己注射後 30 分間、施設内で被験者の有害事象発現を観察した。

注) 針刺し防止機能付 (針刺し損傷を防止するため、使用前・使用後の針が覆われている) プレフィルドシリンジ

(自己注射の評価)

### 主要評価項目

FAS-s (BKZ-SS-1mL) 及び FAS-a (BKZ-AI-1mL) のうち、Week8 に 1 本以上自己注射した被験者を主要評価項目の評価対象とした。BKZ-SS-1mL では、評価対象の 43 例すべて (100%) が、Week8 に BKZ-SS-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。BKZ 320mg Q4W 群の 2 例 (いずれも外国人被験者) が、Week8 より前に本試験を中止した。

BKZ-AI-1mL では、評価対象の 43 例すべて (100%) が、Week8 に BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。

### 副次評価項目

FAS-s の全被験者 (45 例) が、ベースラインに BKZ-SS-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。

FAS-a の全被験者 (43 例) が、ベースラインに BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。

(安全性)

BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射の安全性及び忍容性は良好であった。本試験で、機器による有害作用は報告されなかった。



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

<参考>

ヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤：セクキヌマブ（遺伝子組換え）

ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤：イキセキズマブ（遺伝子組換え）

ヒト型抗ヒト IL-17 受容体 A モノクローナル抗体製剤：プロダルマブ（遺伝子組換え）

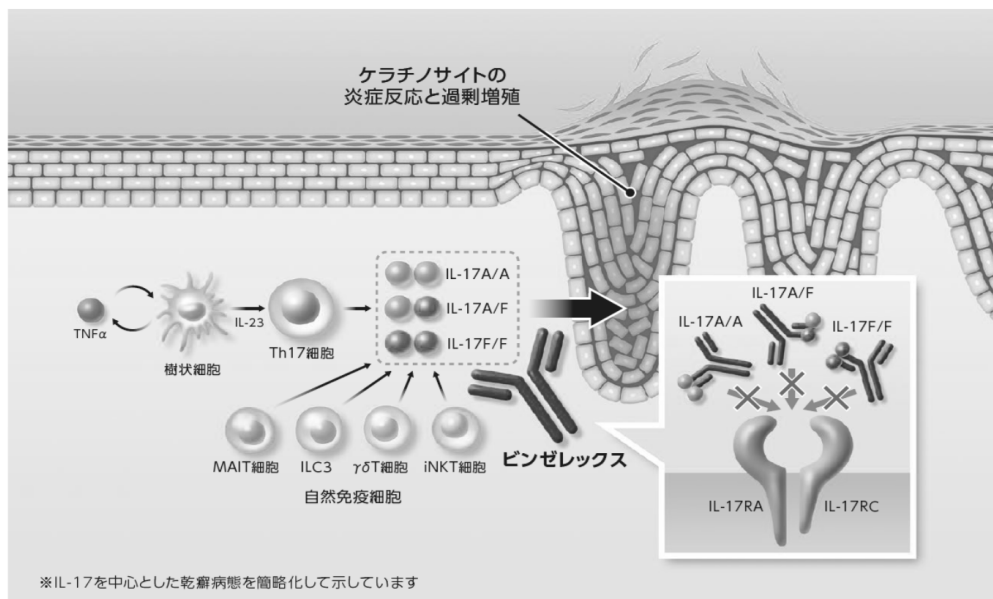
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ビメキズマブは、ヒト由来の IL-17A 及び IL-17F に強力かつ選択的に結合してその作用を中和するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である<sup>15, 16</sup>。

ビメキズマブは、IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F ヘテロダイマーの作用を中和することにより、通常の炎症反応及び免疫反応に関与している IL-17 受容体 (R) A/RC 複合体を介したシグナル伝達を阻害する。ビメキズマブは炎症性サイトカイン及びケモカインの遊離を阻害する。



監修：東京山手メディカルセンター 皮膚科 診療部長 鳥居秀嗣 先生

#### 2) IL-17A と IL-17F の中和作用

Th17 細胞の培養上清とインキュベートした NIH-3T3 線維芽細胞では、ビメキズマブは炎症性サイトカインの指標 IL-6 の分泌を阻害した。同様の条件でインキュベートしたヒト皮膚線維芽細胞及びヒト表皮ケラチノサイトにおいて、ビメキズマブは一連の炎症関連遺伝子とタンパク質の発現を抑制した<sup>16, 35</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 2) 炎症反応の正常化作用

ビメキズマブは、好中球及び単球の炎症部位への遊走を防ぐこと、ヒト皮膚線維芽細胞及びヒト表皮ケラチノサイトにおいて炎症に関与する遺伝子発現を抑制して炎症性サイトカイン及びケモカインの分泌を阻害することにより、組織の炎症反応を正常化した<sup>35,36</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) *In vitro* 皮膚炎症モデルにおける炎症性遺伝子発現の抑制につながる IL-17A 及び IL-17F 両者の阻害

ビメキズマブによる IL-17A 及び IL-17F の両者の中和作用を、IL-17A 又は IL-17F を選択的に中和する抗体の効果と比較した。

ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) から調整した活性化 Th17 細胞由来の培養上清 (IL-17A 及び IL-17F を含む) で、正常ヒト皮膚線維芽細胞 (NHDF) 及び正常ヒト表皮ケラチノサイト (NHEK) を初代培養した。

活性化 Th17 細胞の培養上清と共にインキュベートしたドナー (n=3) 由来の NHEK 及びドナー (n=2) 由来の NHDF は高レベルの CXCL1 を遊離した。この遊離はビメキズマブ添加によりほぼ完全に阻害されたが、IL-17A の単独阻害では CXCL1 の遊離抑制は部分的であった。抗 IL-17F 抗体及びアイソタイプコントロール抗体は共に阻害が認められなかった。

NHEK 及び NHDF を Th17 細胞培養上清と共にインキュベートすると炎症性遺伝子の発現に顕著な刺激が認められ、代表的な遺伝子の発現が約 5~2200 倍に増加した。2 種の細胞間でパターンは異なるが、ビメキズマブはすべての遺伝子発現を約 1/110~1/4 に抑制した。

### 2) ヒト組織における IL-17A 及び IL-17F の発現の免疫組織化学検査による評価 (*in vitro*)

正常組織及び乾癬組織での IL-17A 及び IL-17F の存在を評価するために免疫組織化学染色を実施した。免疫組織化学染色はパラフィン包埋したヒト組織サンプル由来の 4 $\mu$ m の厚さの切片で実施した。サイトカインは特異的なウサギポリクローナル抗体を用いて検出した。アビジン-ビオチン・ホースラディッシュペルオキシダーゼによりビオチン化されたロバ抗ウサギ IgG 抗体及びクロモゲン 3,3'-ジアミノベンジジン・テトラヒドロ塩化物を用いて、過酸化水素存在下で染色を実施した。切片はヘマトキシリンで対比染色を実施した。

健康成人の正常な皮膚と比べて、乾癬病変部位の表皮だけでなく、真皮内の炎症細胞内でも IL-17A 及び IL-17F の発現量が増加した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) BIAcore を用いたヒト IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F に対するビメキズマブの親和性評価 (*in vitro*)

IL-17A 及び IL-17F のホモダイマーに対するビメキズマブの親和性は、BIAcore を用いた表面プラズモン共鳴法により、固定化した抗 hIgG 結晶化可能フラグメント (Fc) 特異的抗体によりビメキズマブを捕捉し、その表面上で hIL-17A ホモダイマー及び hIL-17F ホモダイマーを滴定して評価した。ビメキズマブの IL-17A/F ヘテロダイマーに対する結合親和性は、抗 hIgG Fc 特異的抗体の F(ab')<sub>2</sub> フラグメントを用いて評価した。ビメキズマブの hIL-17F に対する親和性は hIL-17A の 1/8 であり、IL-17A/F ヘテロダイマーに対する親和性に相当した。

ヒト由来の IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F に対するビメキズマブの親和性 (平均値)

サイトカイン	K <sub>D</sub> (pmol/L) <sup>a</sup>
hIL-17A	3.5
hIL-17F	28
hIL-17A/F	26

a : n=4~7

### 4) *In vitro* 細胞系中和活性

NIH-3T3 マウス胎児線維芽細胞を遺伝子組換え腫瘍壊死因子 (TNF)  $\alpha$  と共に hIL-17A 又は hIL-17F で刺激し、IL-6 の遊離量を測定することによりビメキズマブの活性を評価した。ビメキズマブの効力は、細胞の応答範囲全体にわたる 3 種類の濃度のサイトカインを用い、単独又は組み合わせて評価した。類似の生物学的反応を誘導するのに IL-17F は IL-17A の約 13 倍の量が必要であり、この条件下でビメキズマブは IL-17F よりも IL-17A に対して活性が高かった。また、ビメキズマブは hIL-17A 及び hIL-17F による NIH-3T3 細胞からの IL-6 遊離を阻害し、平均 K<sub>D</sub> 値は、それぞれ 8pmol/L 及び 310pmol/L であった。

IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F それぞれに対するビメキズマブの活性強度を、NHDF を用いた細胞アッセイ系で評価した。ビメキズマブはこれら 3 アイソフォームすべての刺激による NHDF からの IL-6 遊離を完全に阻害し、その活性強度は IL-17A>IL-17A/F>IL-17F の順であった。

遺伝子組換えヒト (rh) IL-17A 及び rhIL-17F の生物活性又は Th17 細胞上清 (IL-17A 及び IL-17F を含む) の IL-6 遊離活性に対するビメキズマブの阻害作用について NIH-3T3 細胞を用いたバイオアッセイにて評価した。ビメキズマブの IL-6 遊離阻害作用を抗体 497 (UCB において調製した hIL-17A 特異的モノクローナル抗体) 又は市販のウサギ抗 hIL-17F ポリクローナル抗体と比較した。hIgG1 をビメキズマブ及び抗体 497 のアイソタイプ対照として使用し、ウサギ (rb) IgG は抗 hIL-17F 抗体の対照として使用した。

IL-17A 及び IL-17F と同様に、Th17 の上清は NIH-3T3 細胞から IL-6 の遊離を強く誘導し、その遊離はビメキズマブにより強く阻害された。IL-17A 及び IL-17F それぞれに特異

## VI. 薬効薬理に関する項目

的な抗体では IL-6 の遊離を部分的にしか阻害しなかった。

種々の濃度の IL-17A 及び IL-17F を用いた NIH-3T3 細胞アッセイにおける  
ビメキズマブの IC<sub>50</sub> 値 (平均値)

サイトカイン濃度 (ng/mL)	ビメキズマブ IC <sub>50</sub> (ng/mL)
<b>hIL-17A</b>	
2.20	4.15
1.10	1.21
0.55	0.50
<b>hIL-17F</b>	
29.0	96.5
14.5	44.2
7.25	6.2
<b>hIL-17A+hIL-17F</b>	
2.20+29.0	90.97
1.10+14.5	40.91
0.55+7.25	18.14

IC<sub>50</sub>=最大効果の 50%を阻害する薬物濃度

### 5) *In vitro* における好中球及び単球の遊走に対する阻害作用

ビメキズマブ及び、IL-17A 及び IL-17F それぞれに特異的な抗体が、Th17 細胞培養上清で刺激した NHDF による好中球及び単球の遊走を阻害することができるかを評価した。抗 IL-17A 抗体はヒト好中球及び単球の遊走活性を顕著に抑制したが、抗 IL-17F 抗体はわずかな影響しか示さなかった。一方、IL-17A 及び IL-17F の両方を遮断するビメキズマブでは、抗 IL-17A 抗体又は抗 IL-17F 抗体単独よりも好中球及び単球の遊走活性に対して強力な阻害活性が認められた。

### 6) カニクイザル IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性及び活性強度 (*in vitro*)

カニクイザル IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性は BIAcore を用いた表面プラズモン共鳴法により評価した。固定化した抗 hIgG Fc 特異的抗体によりビメキズマブを捕捉した後にカニクイザル及び比較対照としてヒト由来の IL-17A 及び IL-17F を用いて滴定した。カニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性 [K<sub>D</sub> 値 (n=4~7) はそれぞれ 12pmol/L 及び 345pmol/L] は、対応するヒト由来のサイトカインと比べて、それぞれ約 1/3.5 及び 1/12 であった。

同様の試験条件において、ビメキズマブは試験した最高用量の 50nmol/L までマウスサイトカインに対する結合は認められなかった。

カニクイザル IL-17A 及び IL-17F とビメキズマブとの交差反応について NIH-3T3 細胞アッセイにおいても評価した。NIH-3T3 細胞をカニクイザルサイトカイン (自社作成) あるいはヒト由来のサイトカイン (比較対照) で hTNF $\alpha$  と共に刺激し、遊離される IL-6 を定量した。カニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの平均 K<sub>D</sub> 値

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

(n=10) は、それぞれ 5pmol/L 及び 640pmol/L であった。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

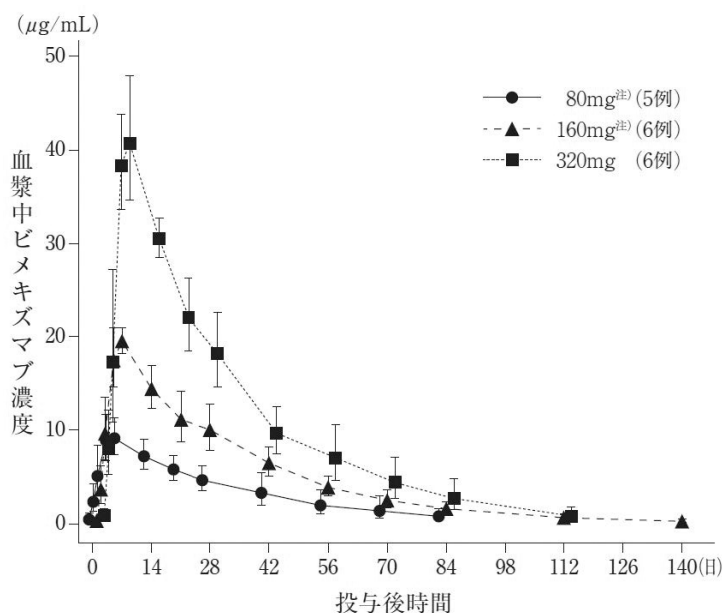
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与（UP0042 試験）<sup>4</sup>

日本人健康成人に本剤 80mg<sup>注)</sup>、160mg<sup>注)</sup> 及び 320mg を単回皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度時間推移及び薬物動態パラメータを図及び表に示す。血漿中ビメキズマブ濃度は投与量に比例して増加し、いずれの投与量においても 4～6 日で最高血漿中濃度に到達した後、20～22 日の半減期で低下した。



日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ビメキズマブ濃度推移  
(幾何平均値±95%信頼区間)

日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ビメキズマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (日)	AUC <sub>0-t</sub> (µg・日/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg・日/mL)	t <sub>1/2</sub> (日)
80mg <sup>注)</sup>	5	9.294 (17.6)	4.021 (4.02-6.05)	327.9 (27.4)	342.3 (29.6)	22.17 (20.3)
160mg <sup>注)</sup>	6	19.80 (8.9)	6.038 (4.03-6.20)	667.9 (18.8)	679.4 (19.0)	22.13 (8.4)
320mg	6	41.33 (16.0)	6.035 (4.01-6.04)	1257 (16.8)	1278 (17.8)	19.94 (24.8)

C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、t<sub>1/2</sub>：幾何平均値（変動係数 [%]）、t<sub>max</sub>：中央値（最小値-最大値）

注) 承認された 1 回用量は 320mg である。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復投与

#### ① 尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症（PS0009 試験<sup>6</sup>、PS0014 試験<sup>8</sup>）

日本人尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤 320mg を 4 週毎に皮下投与した時及び 16 週目まで 4 週毎、それ以降 8 週毎に投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は表のとおりであった。

日本人尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤を反復皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度トラフ値

	尋常性乾癬	膿疱性乾癬	乾癬性紅皮症
本剤 320mg の 4 週毎皮下投与			
16 週	20.016 (63.8) [59] <sup>a)</sup>	15.983 (53.2) [4] <sup>b)</sup>	13.617 (52.5) [9] <sup>b)</sup>
48 週もしくは 52 週	17.223 (86.6) [52] <sup>a)</sup>	18.896 (48.0) [4] <sup>b)</sup>	16.783 (49.9) [6] <sup>b)</sup>
本剤 320mg の 16 週目まで 4 週毎皮下投与、16 週以降 8 週毎皮下投与			
16 週	19.536 (52.4) [44] <sup>b)</sup>	17.640 (53.4) [6] <sup>b)</sup>	18.800 (—) [1] <sup>b)</sup>
48 週	4.673 (83.8) [39] <sup>b)</sup>	6.734 (87.5) [5] <sup>b)</sup>	3.080 (—) [1] <sup>b)</sup>

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数%） [例数]

a) PS0009 試験（日本人コホート）の 16 週及び 52 週時のデータ

b) PS0014 試験（日本人コホート）の 16 週及び 48 週時のデータ

#### ② 乾癬性関節炎（PA0010 試験<sup>10</sup>、PA0011 試験<sup>11</sup>）

日本人乾癬性関節炎患者に本剤 160mg を 4 週毎に皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は表のとおりであった。

日本人乾癬性関節炎に本剤を反復皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度トラフ値

	bDMARD の治療歴のない 乾癬性関節炎	TNF α 阻害剤不応の乾癬性関節炎
16 週	9.020 (50.9) [13] <sup>a)</sup>	8.223 (62.8) [8] <sup>b)</sup>
52 週	9.146 (55.9) [13] <sup>a)</sup>	—

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数%） [例数]

a) PA0010 試験（日本人コホート）の 16 週及び 52 週時のデータ

b) PA0011 試験（日本人コホート）の 16 週時のデータ

#### ③ 強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎（AS0010 試験<sup>13</sup>、AS0011 試験<sup>14</sup>）

日本人強直性脊椎炎患者及び X 線基準を満たさない日本人体軸性脊椎関節炎患者に本剤 160mg を 4 週毎に皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は表のとおりであった。

## VII. 薬物動態に関する項目

日本人強直性脊椎炎患者及び X 線基準を満たさない日本人体軸性脊椎関節炎患者に本剤を反復皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度トラフ値

	強直性脊椎炎	X 線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎
16 週	11.131 (36.1) [8] <sup>a)</sup>	14.764 (20.0) [6] <sup>b)</sup>
52 週	10.768 (58.4) [6] <sup>a)</sup>	17.668 (20.4) [6] <sup>b)</sup>

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数%） [例数]

a) AS0011 試験（日本人コホート）の 16 週及び 52 週時のデータ

b) AS0010 試験（日本人コホート）の 16 週及び 52 週時のデータ

### 3) 第 I 相単回投与試験（UP0033 試験）<sup>29</sup>（外国人）

外国人健康成人に BKZ 320mg を安全機能付シリンジ<sup>注</sup> 1mL（SS-1mL）（63 例）、オートインジェクター 1mL（AI-1mL）（63 例）、プレフィルドシリンジ（TN）（対照薬、63 例）を用いて単回皮下投与した時の PK を比較した。BKZ-SS-1mL 群及び BKZ-AI-1mL 群の BKZ-TN 群に対する生物学的同等性が示された。

注）針刺し防止機能付（針刺し損傷を防止するため、使用前・使用後の針が覆われている）プレフィルドシリンジ

生物学的同等性の解析結果-PK-PPS

パラメータ (単位)	被験薬	対照薬 BKZ-TN 群 (n=63)	被験薬 vs 対照薬	
	幾何最小二乗 平均値	幾何最小二乗 平均値	幾何最小二乗 平均値の比 (%)	95%信頼区間
BKZ-SS-1mL 群 (n=63) <sup>a</sup>				
AUC <sub>(0-t)</sub> (日・μg/mL)	1055	1080	97.70	87.7, 108.9
AUC (日・μg/mL)	1083	1107	97.82	87.7, 109.1
C <sub>max</sub> (μg/mL)	30.10	31.18	96.53	87.3, 106.8
BKZ-AI-1mL 群 (n=63)				
AUC <sub>(0-t)</sub> (日・μg/mL)	1098	1080	101.7	91.6, 113.0
AUC (日・μg/mL)	1129	1107	102.0	91.6, 113.5
C <sub>max</sub> (μg/mL)	30.63	31.18	98.25	89.5, 107.9

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、TN：プレフィルドシリンジ

a：28 日以降のデータ欠損のため本群 1 例のデータを AUC、AUC<sub>(0-t)</sub>、t<sub>1/2</sub> の算出から除外

### (3) 中毒域

該当資料なし



### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

該当資料なし

#### 2) 併用薬の影響

外国人男性及び女性健康成人（28例）にBKZ 320mgを単回皮下投与後インフルエンザワクチンを接種した。

血漿中ビメキズマブ濃度時間推移は、既知のPKプロファイルから予測された結果と一致した。AUCの幾何平均値は1200日・ $\mu\text{g/mL}$ 、 $C_{\text{max}}$ の幾何平均値は33.44 $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{\text{max}}$ の中央値は7日（範囲：2～14日）及び $t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）は22.96日（5.092日）であった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

（日本人及び外国人）

尋常性乾癬患者を対象とした試験〔第Ⅱ相臨床試験（PS0010試験<sup>2</sup>、PS0011試験<sup>3</sup>及びPS0016試験<sup>22</sup>）、第Ⅲ相臨床試験（PS0008試験<sup>5</sup>及びPS0009試験<sup>6</sup>）のデータを用い、一次吸収過程を有する1-コンパートメントモデルにより、母集団薬物動態試験解析を実施した。

乾癬性関節炎患者を対象とした試験（PA0008試験<sup>17</sup>、PA0010試験<sup>10</sup>、PA0011試験<sup>11</sup>、PA0012試験<sup>12</sup>）、体軸性脊椎関節炎患者を対象とした試験（AS0008試験<sup>19</sup>、AS0013試験、AS0010試験<sup>13</sup>、AS0011試験<sup>14</sup>）及び尋常性乾癬を対象とした試験（PS0010試験<sup>2</sup>、PS0011試験<sup>3</sup>、PS0016試験<sup>22</sup>、PS0008試験<sup>5</sup>、PS0009試験<sup>6</sup>、PS0013試験<sup>7</sup>、PS0015試験<sup>23</sup>）のデータを用い母集団薬物動態試験解析を実施した。データセットには、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者1809例、乾癬性関節炎を有する被験者1274例及び体軸性脊椎関節炎を有する被験者927例から得られた、BKZ 16～480mgの用量範囲で反復皮下投与した時のPK測定値33996件が含まれた。

### (2) 吸収速度定数

尋常性乾癬患者（日本人及び外国人）

$k_a=0.882/\text{日}$

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (4) クリアランス

尋常性乾癬患者（日本人及び外国人）

CL/F=0.337（32.7%）L/日〔中央値（変動係数）〕

### (5) 分布容積

尋常性乾癬患者（日本人及び外国人）

V/L=11.2（30.5%）L〔中央値（変動係数）〕

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

「2. 薬物速度論的パラメータ（1）解析方法」の項参照

### (2) パラメータ変動要因

尋常性乾癬患者（日本人及び外国人）

中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした母集団PK最終モデルのパラメータは、CL/Fが0.337L/日、V/Fが11.2Lと推定され、 $t_{1/2}$ は23日であった。体重87kgの典型的な患者と比較して、体重120kgの患者では平均血漿中濃度が約30%低く、体重200kgの患者では40%低かった<sup>37</sup>。

PsA、axSpA及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団PK解析から、BKZのPKに及ぼす内因性要因の影響に関する結論は、全体的に尋常性乾癬のデータに基づくPKモデル解析と一致することが示された。また、メトトレキサートの併用投与によって影響を受けないと推定された<sup>38</sup>。

## 4. 吸収

健康成人（UP0031試験、UP0042試験及びRA0124試験）及び尋常性乾癬患者（UP0008試験）の併合母集団解析データ（日本人及び外国人）

母集団薬物動態解析より健康成人における絶対的バイオアベイラビリティの平均は70.1%と推定された<sup>39</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

カニクイザルにおいて、出生児の血漿中ビメキズマブ濃度は母動物と同程度で、胎盤を通過することが示唆された<sup>40</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ICH S6 (R1) に従いビメキズマブの代謝試験は実施しなかった。ビメキズマブのような抗体の異化は、一般的に細胞の非特異的な取り込みに続くリソソームによる分解を介していると考えられる<sup>41, 42</sup>。したがって、異化による産生物には薬理効果がないと考えられる。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種,寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 7. 排泄

該当資料なし

<参考>

ビメキズマブの排泄試験は実施しなかった。ビメキズマブのようなモノクローナル抗体の排泄は、一般的に細胞への非特異的又は標的依存性の取り込みに続くリソソーム分解を介すると考えられ、肝臓又は腎臓による未変化ビメキズマブの排泄はほとんどないと考えられる<sup>41, 42, 43</sup>。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・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、悪性腫瘍の発現が報告されている。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。[2.2、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照]

#### 1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤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症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.4 参照]

#### <解説>

1.1 本剤と適応疾患についての十分な知識・経験を有する医師のもとで使用する必要があること、及び本剤は結核を含む感染症のリスクを増大させる可能性があり、その場合には感染症への適切な措置を講じる必要があるため、本剤の有効性・危険性について患者が理解したことを確認した上で治療を開始する必要があることから、類薬での記載状況を参考に設定した。また、本剤における悪性腫瘍の発現状況に関する情報を提示し注意喚起をするため、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「2. 禁忌内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」、「12. その他の注意」の項参照）

1.2 臨床試験において、発現頻度は低いものの重篤な感染症の報告があり、その場合には感染症への適切な措置を講じる必要があるため、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「2. 禁忌内容とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

1.3 本剤での治療開始に先立ち、既存治療の適用を考慮すべきであることから、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔1.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照〕

2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔1.1、8.2、9.1.2 参照〕

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 重篤な感染症の患者では、本剤投与により感染症の症状を悪化させるおそれがあることから、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」、「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

2.2 活動性結核の患者では、本剤投与により症状を悪化させるおそれがあることから、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

2.3 本剤成分に対し過敏症の既往を有する患者では、アナフィラキシー反応のような重篤な反応のリスクが懸念されることから、類薬での記載状況を参考に設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 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 $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、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、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現し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。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]
- 8.3 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。
- 8.4 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2 参照]
- 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 8.6 自己投与は 4 週間に 1 回投与の場合のみとすること。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のち、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、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等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させ、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。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

#### <解説>

8.1、8.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験にて報告された有害事象発現状況\*、並びに本剤の薬理学的特性を考慮し、感染症、結核感染に関しては適切なリスク管理が必要と考え、注意喚起を設定した。

（「1. 警告内容とその理由」、「2. 禁忌内容とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」、「8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

\* 尋常性乾癬、乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬において、最もよく報告された治験薬投与後に

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

発現した有害事象（TEAE）は、SOC「感染症および寄生虫症」である TEAE（第Ⅱ／第Ⅲ相臨床試験併合で 63.2%）であり、その大部分が非重篤（97.8%）、軽度～中等度（97.9%）で、投与中止に至らなかった（98.4%）。最もよく報告された TEAE（PT）は、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症及び上気道感染であった。活動性結核の報告例はなかった。

8.3 不活化季節性インフルエンザワクチン接種 2 週間前に本剤 320mg を単回投与した健康被験者と、接種前に本剤を投与しなかった健康被験者を比較した際、類似の抗体反応が認められている（UP0034 試験<sup>18)</sup>）。

ただし、本剤投与中に生ワクチンを接種したデータは得られておらず、感染症発現のリスクを否定できないことから、類薬での記載状況を参考に設定した。

8.4 本剤における悪性腫瘍の発現状況に関する情報を提示し注意喚起をするため、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「1. 警告内容とその理由」、「12. その他の注意」の項参照）

8.5 本剤の薬理学的特性を考慮し、類薬での記載状況を参考に設定した。

8.6 本剤は最低 1 箇月以上通院治療を受け、患者が希望した上で十分教育訓練を行った後、主治医による判定で、ある一定の基準を満たし、患者自らが注射できると認めた場合には 4 週間に 1 回投与の場合のみ自己投与（自己注射）することが可能である。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 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。[1.1、1.2、2.1、8.1、11.1.1 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

[1.1、2.2、8.2 参照]

(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。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び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、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

- ・胸部画像検査で陳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  $\gamma$  遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、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



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9.1.3 炎症性腸疾患の患者

観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。本剤の投与において、炎症性腸疾患の発現及び増悪が報告されている。[11.1.3 参照]

<解説>

9.1.1、9.1.2 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項の解説を参照

9.1.3 報告例は限られるものの、乾癬及び他疾患を対象とした本剤の臨床試験で、炎症性腸疾患の発現が報告されていること、活動性潰瘍性大腸炎を有する患者を対象とした臨床試験において、本剤投与により、症状増悪がみられた報告例があることを考慮し、注意喚起を設定した。

（「8. 副作用 （1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 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。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されている。[16.3.1 参照]

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立されておらず、本剤の企業中核データシート（CCDS）及び類薬の記載状況を参考に設定した。

（「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 （2）血液 - 胎盤関門通過性」、「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 （5）生殖発生毒性試験」の項参照）

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### (6) 授乳婦

#### 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。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。

<解説>

授乳婦に対する安全性は確立されておらず、本剤の CCDS 及び類薬の記載状況を参考に設定した。

### (7) 小児等

#### 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。

<解説>

小児等における臨床試験は実施されていない旨、明記した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

<解説>

高齢者における一般的な注意事項として設定した。母集団薬物動態解析 (CL0485 解析)<sup>24)</sup>の結果、高齢者において薬物動態への影響は認められなかった。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 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。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 重篤な感染症（0.6%）

本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。投与中に重篤な感染症があらわれた場合や標準治療により改善が認められない場合は、患者の状態を十分に観察し、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照]

##### 11.1.2 好中球数減少（0.9%）

##### 11.1.3 炎症性腸疾患（0.2%）未満

[9.1.3 参照]

##### 11.1.4 重篤な過敏症反応（頻度不明）

<解説>

CCDSに基づき、重大な副作用を記載した。副作用の頻度については、「乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験の安全性併合解析結果（日本人 166 例を含む計 1495 例）」、乾癬性関節炎患者を対象とした第 III 相臨床試験の安全性併合解析結果（日本人 35 例を含む計 1209 例）、体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を対象とした第 III 相臨床試験の安全性併合解析結果（日本人 23 例を含む計 574 例）を合算した。

11.1.1 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.2 本剤投与に関する重篤な好中球数減少の報告はないものの、類薬での記載状況を踏まえ、記載した。

11.1.3 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照

11.1.4 本剤投与に関する急性のアナフィラキシー反応に関する報告はないものの、モノクローナル抗体にはアナフィラキシーのリスクがあることから、「重篤な過敏症反応（頻度不明）」とした。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症及び 寄生虫症	口腔カンジダ症、 上気道感染	毛包炎、白癬感染、単純ヘルペス感 染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス 等）、耳感染	胃腸炎、中咽頭 カンジダ症、結 膜炎、食道カン ジダ症
神経系障害			頭痛
皮膚及び 皮下組織障害		皮膚炎及び湿疹（皮膚炎、接触皮膚 炎、異汗性湿疹、湿疹、間擦疹、脂 漏性皮膚炎等）	ざ瘡
一般・全身障害及び 投与部位の状態		注射部位反応	疲労

<解説>

CCDSに基づき、その他の副作用を記載した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類別発現頻度一覧表

副作用の種類	発現例数（発現率%）		
	PsO (N=1495)	PsA (N=1209)	axSpA (N=574)
<b>血液およびリンパ系障害</b>			
好中球減少症	4 (0.3)	14 (1.2)	4 (0.7)
リンパ球減少症	3 (0.2)	9 (0.7)	3 (0.5)
白血球減少症	3 (0.2)	10 (0.8)	3 (0.5)
血小板減少症		3 (0.2)	3 (0.5)
リンパ節症	1 (<0.1)	2 (0.2)	
好酸球増加症		1 (<0.1)	
白血球増加症			1 (0.2)
リンパ節炎			1 (0.2)
リンパ球増加症			1 (0.2)
<b>心臓障害</b>			
心房細動		2 (0.2)	
動悸		1 (<0.1)	1 (0.2)
徐脈			1 (0.2)
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>			
汗孔角化症	1 (<0.1)		
<b>耳および迷路障害</b>			
外耳の炎症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
回転性めまい			1 (0.2)
耳介仮性嚢胞			1 (0.2)
耳垢栓塞			1 (0.2)
耳不快感	1 (<0.1)		
耳痛	1 (<0.1)		
耳そう痒症	1 (<0.1)		
メニエール病			1 (0.2)
中耳の炎症		1 (<0.1)	
耳鳴	1 (<0.1)		
鼓膜穿孔			1 (0.2)
<b>内分泌障害</b>			
甲状腺腫	1 (<0.1)		
<b>眼障害</b>			
眼瞼炎	2 (0.1)	3 (0.2)	5 (0.9)
眼乾燥	2 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.3)
霰粒腫	4 (0.3)		1 (0.2)
眼瞼湿疹	2 (0.1)	1 (<0.1)	
角膜炎		1 (<0.1)	
流涙増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
眼充血	1 (<0.1)		1 (0.2)
眼刺激		1 (<0.1)	
眼痛			1 (0.2)
眼そう痒症	1 (<0.1)		
眼の異常感			1 (0.2)
結膜充血	1 (<0.1)		
眼の隈			1 (0.2)
眼瞼紅斑			1 (0.2)
眼脂		1 (<0.1)	
虹彩毛様体炎			1 (0.2)
瞼板腺炎			1 (0.2)
ぶどう膜炎			1 (0.2)
眼球乾燥症			1 (0.2)
<b>胃腸障害</b>			
下痢	14 (0.9)	14 (1.2)	11 (1.9)
悪心	5 (0.3)	8 (0.7)	7 (1.2)
口内炎	6 (0.4)	10 (0.8)	3 (0.5)
腹痛	1 (<0.1)	2 (0.2)	6 (1.0)
上腹部痛	3 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.7)
アフタ性潰瘍	6 (0.4)	3 (0.2)	1 (0.2)
舌変色	1 (<0.1)	10 (0.8)	

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数（発現率%）		
	PsO (N=1495)	PsA (N=1209)	axSpA (N=574)
嘔吐	2 (0.1)	1 (<0.1)	2 (0.3)
舌苔		6 (0.5)	3 (0.5)
消化不良	1 (<0.1)	3 (0.2)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	2 (0.1)	3 (0.2)	3 (0.5)
便秘		1 (<0.1)	3 (0.5)
胃炎	3 (0.2)	1 (<0.1)	2 (0.3)
舌炎	4 (0.3)		2 (0.3)
腹部不快感			4 (0.7)
口腔内被膜	1 (<0.1)	4 (0.3)	1 (0.2)
口内乾燥		1 (<0.1)	2 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.3)
口腔内痛		4 (0.3)	2 (0.3)
潰瘍性大腸炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (0.2)
クローン病			2 (0.3)
嚥下痛		2 (0.2)	
歯痛	2 (0.1)	1 (<0.1)	1 (0.2)
口唇炎	2 (0.1)		
嚥下障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
小腸炎	2 (0.1)	1 (<0.1)	
歯肉腫脹		3 (0.2)	
口腔粘膜びらん		1 (<0.1)	1 (0.2)
腹部膨満	1 (<0.1)		
軟便	1 (<0.1)		
鼓腸	1 (<0.1)		1 (0.2)
胃腸障害	1 (<0.1)		1 (0.2)
歯肉痛		1 (<0.1)	
舌痛		1 (<0.1)	
過敏性腸症候群	1 (<0.1)		
舌潰瘍	2 (0.1)		
口唇症		1 (<0.1)	
慢性胃炎			1 (0.2)
齲歯		1 (<0.1)	
十二指腸炎		1 (<0.1)	
腸炎	1 (<0.1)		
消化管運動過剰			1 (0.2)
歯肉出血			1 (0.2)
口の感覚鈍麻			1 (0.2)
大腸ポリープ			1 (0.2)
口腔内白斑症		1 (<0.1)	
非感染性歯肉炎			1 (0.2)
食道障害		1 (<0.1)	
食道痛			1 (0.2)
口腔粘膜疹		1 (<0.1)	
口の錯感覚	1 (<0.1)		
吐き戻し		1 (<0.1)	
歯の知覚過敏		1 (<0.1)	
舌障害			1 (0.2)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>			
注射部位疼痛	13 (0.9)	4 (0.3)	13 (2.3)
注射部位反応	9 (0.6)	8 (0.7)	
注射部位紅斑	11 (0.7)	14 (1.2)	4 (0.7)
疲労	8 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.7)
発熱	4 (0.3)	5 (0.4)	2 (0.3)
無力症		1 (<0.1)	1 (0.2)
注射部位そう痒感	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.3)
注射部位内出血	5 (0.3)		2 (0.3)
注射部位腫脹	2 (0.1)		
注射部位発疹		1 (<0.1)	1 (0.2)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数（発現率%）		
	PsO (N=1495)	PsA (N=1209)	axSpA (N=574)
倦怠感	2 (0.1)	1 (<0.1)	
インフルエンザ様疾患			2 (0.3)
注射部位血腫	2 (0.1)		
注射部位硬結	1 (<0.1)	2 (0.2)	
注射部位浮腫	3 (0.2)		
注射部位蕁麻疹			1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (<0.1)		1 (0.2)
投与部位疼痛			1 (0.2)
悪寒			1 (0.2)
炎症		2 (0.2)	
注射部位出血	1 (<0.1)		
注射部位熱感		2 (0.2)	
粘膜の炎症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
疼痛	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
末梢腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
投与部位紅斑		1 (<0.1)	
薬効欠如		1 (<0.1)	
異常感	1 (<0.1)		
冷感			1 (0.2)
熱感		1 (<0.1)	
注射部位湿疹	1 (<0.1)		
注射部位知覚過敏			1 (0.2)
注射部位知覚異常			1 (0.2)
異物感			1 (0.2)
不活発		1 (<0.1)	
乾燥症	1 (<0.1)		
<b>肝胆道系障害</b>			
薬物性肝障害	3 (0.2)	2 (0.2)	
急性胆嚢炎			1 (0.2)
自己免疫性肝炎	1 (<0.1)		
アルコール性脂肪肝	1 (<0.1)		
肝不全			1 (0.2)
高ビリルビン血症		1 (<0.1)	
肝障害			1 (0.2)
非アルコール性脂肪性肝炎			1 (0.2)
<b>免疫系障害</b>			
植物アレルギー			1 (0.2)
過敏症	1 (<0.1)		
<b>感染症および寄生虫症</b>			
口腔カンジダ症	198 (13.2)	72 (6)	44 (7.7)
鼻咽頭炎	76 (5.1)	37 (3.1)	35 (6.1)
上気道感染	23 (1.5)	33 (2.7)	28 (4.9)
尿路感染	15 (1.0)	30 (2.5)	6 (1.0)
毛包炎	25 (1.7)	2 (0.2)	5 (0.9)
口腔真菌感染	19 (1.3)	21 (1.7)	10 (1.7)
咽頭炎	16 (1.1)	13 (1.1)	8 (1.4)
皮膚真菌感染	4 (0.3)	11 (0.9)	11 (1.9)
副鼻腔炎	15 (1.0)	11 (0.9)	3 (0.5)
外陰腔真菌感染	5 (0.3)	4 (0.3)	7 (1.2)
外陰部腔カンジダ症	6 (0.4)	6 (0.5)	2 (0.3)
鼻炎	10 (0.7)	9 (0.7)	8 (1.4)
結膜炎	16 (1.1)	3 (0.2)	6 (1.0)
足部白癬	16 (1.1)	2 (0.2)	5 (0.9)
中咽頭カンジダ症	18 (1.2)	4 (0.3)	6 (1.0)
口腔ヘルペス	13 (0.9)	10 (0.8)	5 (0.9)
皮膚カンジダ	8 (0.5)	3 (0.2)	
扁桃炎	11 (0.7)	4 (0.3)	4 (0.7)
口角口唇炎	14 (0.9)	2 (0.2)	2 (0.3)
コロナウイルス感染		13 (1.1)	6 (1.0)
気管支炎	6 (0.4)	10 (0.8)	4 (0.7)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数（発現率%）		
	PsO (N=1495)	PsA (N=1209)	axSpA (N=574)
耳感染	2 (0.1)	8 (0.7)	1 (0.2)
外耳炎	6 (0.4)	4 (0.3)	4 (0.7)
せつ	6 (0.4)	3 (0.2)	5 (0.9)
中耳炎	5 (0.3)	2 (0.2)	7 (1.2)
蜂巣炎	8 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.2)
膀胱炎	2 (0.1)	7 (0.6)	3 (0.5)
インフルエンザ	6 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.3)
体部白癬	7 (0.5)	1 (<0.1)	
食道カンジダ症	3 (0.2)	6 (0.5)	2 (0.3)
帯状疱疹	2 (0.1)	6 (0.5)	2 (0.3)
麦粒腫	6 (0.4)	4 (0.3)	
真菌性舌感染	3 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.5)
細菌性結膜炎	3 (0.2)	1 (<0.1)	
膿痂疹	5 (0.3)	2 (0.2)	
潜伏結核	3 (0.2)	5 (0.4)	
気道感染	1 (<0.1)	3 (0.2)	5 (0.9)
膿疱性皮疹	1 (<0.1)		3 (0.5)
丹毒	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.5)
単純ヘルペス	2 (0.1)	5 (0.4)	
爪真菌症	2 (0.1)	1 (<0.1)	1 (0.2)
爪囲炎	2 (0.1)		2 (0.3)
ブドウ球菌皮膚感染	2 (0.1)	2 (0.2)	
皮下組織膿瘍	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.2)
癩風		1 (<0.1)	3 (0.5)
細菌尿	1 (<0.1)		
感染性湿疹	3 (0.2)		1 (0.2)
胃腸炎	2 (0.1)		4 (0.7)
性器カンジダ症	2 (0.1)		1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	4 (0.3)		2 (0.3)
細菌性陰症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
カンジダ感染			2 (0.3)
真菌感染	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (0.2)
歯肉炎	2 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)
喉頭炎		1 (<0.1)	3 (0.5)
肺炎	1 (<0.1)	3 (0.2)	1 (0.2)
歯感染	2 (0.1)	2 (0.2)	
急性中耳炎	1 (<0.1)		
レンサ球菌性咽頭炎	3 (0.2)		
皮膚感染			3 (0.5)
ブドウ球菌感染	2 (0.1)		
股部白癬	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
白癬感染	1 (<0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)
膿疱性ざ瘡	1 (<0.1)		
急性副鼻腔炎	1 (<0.1)		1 (0.2)
大腸菌性尿路感染		1 (<0.1)	
真菌性食道炎		2 (0.2)	1 (0.2)
消化管感染	2 (0.1)	1 (<0.1)	
真菌性口腔咽頭炎	2 (0.1)		
咽頭扁桃炎			2 (0.3)
歯髄炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
頭部白癬	2 (0.1)		
歯膿瘍		3 (0.2)	
腔感染	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
無症候性細菌尿	2 (0.1)		
慢性副鼻腔炎		1 (<0.1)	1 (0.2)
毛嚢虫症	1 (<0.1)		1 (0.2)
憩室炎			1 (0.2)
真菌性耳感染			1 (0.2)
眼感染		2 (0.2)	
真菌性咽頭炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数（発現率%）		
	PsO (N=1495)	PsA (N=1209)	axSpA (N=574)
ウイルス性胃腸炎			1 (0.2)
消化器カンジダ症	2 (0.1)		
ヘルパンギーナ			1 (0.2)
ヘルペス性皮膚炎		1 (<0.1)	
感染性舌炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
下気道感染	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
爪感染		2 (0.2)	
臍炎	2 (0.1)		
真菌性外耳炎			1 (0.2)
歯周炎		2 (0.2)	
細菌性肺炎	2 (0.1)		
軟部組織感染	1 (<0.1)		
レンサ球菌性尿路感染	1 (<0.1)		
ウイルス性咽頭炎	1 (<0.1)		1 (0.2)
肛門カンジダ症			1 (0.2)
虫垂炎			1 (0.2)
細菌性関節炎		1 (<0.1)	
乳房膿瘍		1 (<0.1)	
感染性滑液包炎		1 (<0.1)	
爪の皮膚糸状菌症			1 (0.2)
医療機器関連感染		1 (<0.1)	
耳垂感染			1 (0.2)
ウイルス性腸炎			1 (0.2)
精巣上体炎	1 (<0.1)		
真菌性眼感染		1 (<0.1)	
細菌性胃腸炎			1 (0.2)
真菌性消化管感染		1 (<0.1)	
ウイルス性消化管感染	1 (<0.1)		
性器膿瘍	1 (<0.1)		
陰部ヘルペス			1 (0.2)
ヘモフィルス感染		1 (<0.1)	
ヘリコバクター感染	1 (<0.1)		
カポジ水痘様発疹	1 (<0.1)		
ウイルス性髄膜炎	1 (<0.1)		
伝染性軟属腫	1 (<0.1)		
爪床感染			1 (0.2)
鼻ヘルペス	1 (<0.1)		
口腔細菌感染		1 (<0.1)	
口腔感染		1 (<0.1)	
真菌性中耳炎		1 (<0.1)	
扁桃周囲膿瘍	1 (<0.1)		
術後創感染		1 (<0.1)	
腎盂腎炎		1 (<0.1)	
膿皮症	1 (<0.1)		
敗血症	1 (<0.1)		
細菌性副鼻腔炎			1 (0.2)
声門下喉頭炎	1 (<0.1)		
手白癬	1 (<0.1)		
気管炎			1 (0.2)
尿道炎		1 (<0.1)	
水痘帯状疱疹ウイルス感染			1 (0.2)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>			
創傷		1 (<0.1)	1 (0.2)
注射に伴う反応			1 (0.2)
顎の骨折			1 (0.2)
裂傷			1 (0.2)
処置後下痢			1 (0.2)
処置による頭痛		1 (<0.1)	
処置による悪心	1 (<0.1)		
腱損傷	1 (<0.1)		

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数（発現率%）		
	PsO (N=1495)	PsA (N=1209)	axSpA (N=574)
<b>臨床検査</b>			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.3)	11 (0.9)	6 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1)	13 (1.1)	5 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		10 (0.8)	10 (1.7)
血中ビリルビン増加	1 (<0.1)	5 (0.4)	5 (0.9)
体重増加	3 (0.2)	1 (<0.1)	4 (0.7)
好中球数減少	3 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.3)
白血球数減少	2 (0.1)	4 (0.3)	1 (0.2)
血中コレステロール増加		1 (<0.1)	3 (0.5)
リンパ球数減少	1 (<0.1)	2 (0.2)	2 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (<0.1)		4 (0.7)
血中ブドウ糖増加		1 (<0.1)	3 (0.5)
肝酵素上昇	2 (0.1)	2 (0.2)	
肝機能検査値上昇	1 (<0.1)	2 (0.2)	
結核菌群検査陽性	1 (<0.1)	3 (0.2)	
体重減少	2 (0.1)		
血中クレアチニン増加		1 (<0.1)	1 (0.2)
体温上昇	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
結核菌検査偽陽性	3 (0.2)		
尿中白血球陽性		1 (<0.1)	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加			2 (0.3)
血圧上昇	1 (<0.1)	1 (<0.1)	
血中トリグリセリド増加		2 (0.2)	
血中尿素増加			1 (0.2)
肝機能検査異常			2 (0.3)
単球数増加			1 (0.2)
好中球数増加	2 (0.1)		
血小板数減少	1 (<0.1)		
尿中赤血球陽性			1 (0.2)
細菌検査		1 (<0.1)	
好塩基球数増加		1 (<0.1)	
血中カリウム増加		1 (<0.1)	
血圧低下			1 (0.2)
拡張期血圧上昇			1 (0.2)
C-反応性蛋白増加	1 (<0.1)		
コロンビア自殺評価スケール異常	1 (<0.1)		
便中カルプロテクチン増加			1 (0.2)
インターフェロンγ 応答測定陽性	1 (<0.1)		
リンパ球数増加		1 (<0.1)	
尿中蛋白陽性			1 (0.2)
赤血球検査異常			1 (0.2)
尿中白血球エステラーゼ陽性		1 (<0.1)	
白血球数増加	1 (<0.1)		
尿中白血球	1 (<0.1)		
<b>代謝および栄養障害</b>			
高コレステロール血症		7 (0.6)	3 (0.5)
高血糖		4 (0.3)	1 (0.2)
高脂血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.3)
脂質異常症		1 (<0.1)	1 (0.2)
食欲減退			1 (0.2)
痛風		1 (<0.1)	
ヘモクロマトーシス		1 (<0.1)	
高マグネシウム血症			1 (0.2)
低ナトリウム血症	1 (<0.1)		

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数（発現率%）		
	PsO (N=1495)	PsA (N=1209)	axSpA (N=574)
肥満 2型糖尿病 ビタミンD欠乏	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (0.2)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>			
関節痛	4 (0.3)	3 (0.2)	3 (0.5)
乾癬性関節症	1 (<0.1)	5 (0.4)	
四肢痛		1 (<0.1)	1 (0.2)
滑液包炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.3)
筋肉痛	2 (0.1)	1 (<0.1)	
腱炎	2 (0.1)		1 (0.2)
強直性脊椎炎			2 (0.3)
関節炎		2 (0.2)	
筋痙縮		1 (<0.1)	
筋骨格痛			2 (0.3)
背部痛			1 (0.2)
骨腫脹			1 (0.2)
肋軟骨炎			1 (0.2)
筋力低下	1 (<0.1)		
筋骨格硬直		1 (<0.1)	
筋炎	1 (<0.1)		
頸部痛			1 (0.2)
骨炎			1 (0.2)
変形性関節症		1 (<0.1)	
関節周囲炎			1 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	1 (<0.1)		
シェーグレン症候群		1 (<0.1)	
脊椎炎			1 (0.2)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</b>			
皮膚乳頭腫	2 (0.1)		
慢性リンパ性白血病第0期		1 (<0.1)	
大腸腺腫			1 (0.2)
卵巣癌		1 (<0.1)	
脂漏性角化症		1 (<0.1)	
<b>神経系障害</b>			
頭痛	6 (0.4)	10 (0.8)	12 (2.1)
浮動性めまい	2 (0.1)	6 (0.5)	1 (0.2)
味覚異常		2 (0.2)	3 (0.5)
感覚鈍麻	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (0.2)
嗜眠	1 (<0.1)		1 (0.2)
片頭痛			1 (0.2)
味覚消失		1 (<0.1)	
知覚過敏	1 (<0.1)		
錯感覚	1 (<0.1)		1 (0.2)
失神			1 (0.2)
無嗅覚		1 (<0.1)	
手根管症候群		1 (<0.1)	
注意力障害			1 (0.2)
顔面麻痺			1 (0.2)
過眠症			1 (0.2)
味覚減退	1 (<0.1)		
虚血性脳卒中		1 (<0.1)	
末梢性ニューロパチー		1 (<0.1)	
坐骨神経痛	1 (<0.1)		
傾眠			1 (0.2)
声帯不全麻痺	1 (<0.1)		
<b>精神障害</b>			
うつ病	1 (<0.1)		
自殺念慮			1 (0.2)
異常な夢		1 (<0.1)	

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数（発現率%）		
	PsO (N=1495)	PsA (N=1209)	axSpA (N=574)
感情障害 攻撃性 双極性障害 初期不眠症 不眠症 落ち着きのなさ 統合失調感情障害 睡眠障害	1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1)		1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2)
腎および尿路障害 排尿困難 蛋白尿 尿異常 血尿 膀胱壁肥厚 非感染性膀胱炎 緊張性膀胱 頻尿	1 (<0.1) 1 (<0.1) 2 (0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1)	2 (0.2) 1 (<0.1) 1 (<0.1)	5 (0.9) 2 (0.3) 1 (0.2)
生殖系および乳房障害 外陰腫そう痒症 亀頭包皮炎 乳房痛 子宮頸部上皮異形成	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (0.2) 2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 口腔咽頭痛 咳嗽 鼻漏 アレルギー性鼻炎 呼吸困難 鼻閉 鼻の炎症 副鼻腔うっ血 咽喉乾燥 鼻出血 咽頭潰瘍 湿性咳嗽 変色痰 喉頭痛 肺嚢胞 鼻部不快感 鼻粘膜びらん 鼻潰瘍 咽頭紅斑 胸膜炎 気道の炎症 扁桃障害 扁桃肥大 上気道の炎症	8 (0.5) 6 (0.4) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 2 (0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1)	10 (0.8) 6 (0.5) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1) 1 (<0.1)	9 (1.6) 2 (0.3) 3 (0.5) 2 (0.3) 2 (0.3) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2) 1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害 湿疹 そう痒症 乾癬 間擦疹 汗腺炎 皮膚乾燥 脂漏性皮膚炎 ざ瘡 皮膚炎 全身性そう痒症 発疹	15 (1) 6 (0.4) 13 (0.9) 4 (0.3) 2 (0.1) 4 (0.3) 1 (<0.1) 5 (0.3) 4 (0.3) 9 (0.6)	4 (0.3) 8 (0.7) 3 (0.2) 8 (0.7) 2 (0.2) 1 (<0.1) 4 (0.3) 1 (<0.1) 4 (0.3) 6 (0.5)	10 (1.7) 9 (1.6) 5 (0.9) 4 (0.7) 3 (0.5) 1 (0.2) 6 (1.0) 4 (0.7) 1 (0.2) 8 (1.4)

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数（発現率%）		
	PsO (N=1495)	PsA (N=1209)	axSpA (N=574)
アトピー性皮膚炎	2 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.3)
蕁麻疹	2 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.2)
脱毛症	4 (0.3)	6 (0.5)	
乾癬様皮膚炎	1 (<0.1)		1 (0.2)
異汗性湿疹	4 (0.3)	2 (0.2)	
紅斑	1 (<0.1)	2 (0.2)	3 (0.5)
接触性皮膚炎	1 (<0.1)		1 (0.2)
膿疱性乾癬	2 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)
皮膚亀裂		4 (0.3)	2 (0.3)
アレルギー性皮膚炎		4 (0.3)	2 (0.3)
多汗症	2 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	3 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)
そう痒性皮膚疹		3 (0.2)	
円形脱毛症	1 (<0.1)		
水疱		1 (<0.1)	1 (0.2)
丘疹性皮膚疹		3 (0.2)	1 (0.2)
寝汗			2 (0.3)
爪甲離床症	2 (0.1)		
皮膚疼痛	1 (<0.1)		
斑状丘疹状皮膚疹		3 (0.2)	
酒さ		1 (<0.1)	1 (0.2)
皮膚剥脱	1 (<0.1)		2 (0.3)
爪変色		1 (<0.1)	
爪破損		1 (<0.1)	
掌蹠角皮症		1 (<0.1)	
丘疹		1 (<0.1)	
糝糠疹	1 (<0.1)		
全身性皮膚疹			1 (0.2)
皮膚障害		2 (0.2)	
皮膚病変		1 (<0.1)	1 (0.2)
アンドロゲン性脱毛症		1 (<0.1)	
血管浮腫		1 (<0.1)	
頭部糝糠疹			1 (0.2)
剥脱性皮膚炎	1 (<0.1)		
薬疹	1 (<0.1)		
皮脂欠乏性湿疹			1 (0.2)
好酸球性蜂巣炎		1 (<0.1)	
剥脱性発疹			1 (0.2)
環状肉芽腫			1 (0.2)
扁平苔癬			1 (0.2)
汗疹	1 (<0.1)		
爪乾癬		1 (<0.1)	
神経皮膚炎			1 (0.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群		1 (<0.1)	
痒疹			1 (0.2)
偽性ポルフィリン症	1 (<0.1)		
壊疽性膿皮症	1 (<0.1)		
斑状皮膚疹		1 (<0.1)	
小水疱性皮膚疹			1 (0.2)
皮膚灼熱感			1 (0.2)
皮膚びらん	1 (<0.1)		
皮膚色素減少			1 (0.2)
皮膚浮腫		1 (<0.1)	
皮膚局面	1 (<0.1)		
汗腺障害		1 (<0.1)	
顔面腫脹		1 (<0.1)	
中毒性皮膚疹		1 (<0.1)	
慢性蕁麻疹	1 (<0.1)		

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数（発現率%）		
	PsO (N=1495)	PsA (N=1209)	axSpA (N=574)
血管障害			
高血圧	3 (0.2)	8 (0.7)	1 (0.2)
ほてり	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (0.2)
末梢動脈閉塞性疾患		1 (<0.1)	
高血圧	3 (0.2)	8 (0.7)	1 (0.2)

PsO：尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症、PsA：乾癬性関節炎、axSpA：x線基準を満たさない体軸性脊椎炎及び強直性脊椎炎、副作用名は、MedDRA/J V19.0の器官別大分類、基本語を使用

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤投与前に冷蔵庫から取り出し、箱のまま30分以上平らな面に置き、室温に戻しておくことが望ましい。その他の方法（電子レンジや温水等）で本剤を温めないこと。

14.1.2 本剤を振らないこと。

14.1.3 投与前に内容物を目視により確認すること。なお、内容物中に明らかな粒子や混濁が認められる場合には使用しないこと。

14.1.4 本剤を投与する準備ができるまでキャップを外さないこと。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部が望ましい。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、あざ、発赤、硬結、瘢痕、皮膚線条がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.3 臍部から5cm以内に本剤を投与しないこと。

14.2.4 同一箇所への2本の注射は避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.5 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

#### <解説>

本剤を使用する際の注意喚起として、本剤のCCDSに基づき、類薬での記載状況も参考のうえ設定した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

##### 15.1.1 免疫原性

###### 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

- (1) 海外及び国際共同試験において尋常性乾癬患者に本剤 320mg を 16 週後までは 4 週間隔、その後は 8 週間隔で投与したところ、約 45% (116/257 例) の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 34% (40/116 例、本剤を投与した全患者の約 16% [40/257 例]) に中和抗体が認められた。

日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤 320mg を 16 週後までは 4 週間隔、その後は 8 週間隔で投与<sup>注)</sup>したところ、約 46% (30/66 例) の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 53% (16/30 例、本剤を投与した全患者の約 24% [16/66 例]) に中和抗体が認められた。

抗ビメキズマブ抗体が認められた患者では、本薬の血漿中濃度は低下する傾向が認められたが、抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

注) 膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者で 16 週時に IGA0/1 未達成の場合は 16 週以降も 4 週間隔投与を継続。

###### 〈乾癬性関節炎〉

- (2) 国際共同試験において乾癬性関節炎患者に本剤 160mg を 4 週間隔で、16 週まで投与したところ、約 31% (218/698 例) の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 33% (72/218 例、本剤を投与した全患者の 10% [72/698 例]) に中和抗体が認められた。本剤 160mg を 4 週間隔で、52 週まで投与した患者 (PA0010 試験に参加した患者) では、約 47% (201/431 例) で抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 38% (77/201 例、本剤を投与した全患者の約 18% [77/431 例]) に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

###### 〈強直性脊椎炎〉

- (3) 国際共同試験において強直性脊椎炎患者に本剤 160mg を 4 週間隔で、52 週間まで投与したところ、約 44% (86/194 例) の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 44% (38/86 例、本剤を投与した全患者の約 20% [38/194 例]) に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

###### 〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

- (4) 国際共同試験において X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に本剤



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

160mg を 4 週間隔で、52 週間まで投与したところ、約 57% (68/119 例) の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 44% (30/68 例、本剤を投与した全患者の約 25% [30/119 例]) に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

### 15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

#### 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

- (1) 乾癬患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同試験で本剤が投与された患者 1,789 例について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現頻度は 0.4/100 人年 (7/1,789 例) であり、乾癬患者で推定される悪性腫瘍の発現率 (0.5~2.9/100 人年) と同程度であった。 [1.1、8.4 参照]

#### 〈乾癬性関節炎〉

- (2) 乾癬性関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者 1,413 例について、悪性腫瘍の発現頻度は 0.6/100 人年 (17/1,413 例) であり、乾癬性関節炎患者で推定される悪性腫瘍の発現率 (0.6/100 人年) と同程度であった。 [1.1、8.4 参照]

#### 〈強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

- (3) 強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者 928 例について、悪性腫瘍の発現頻度は 0.3/100 人年 (6/928 例) であった。なお、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率は、1.05/100 人年である<sup>44</sup>。 [1.1、8.4 参照]

### 15.1.3 乾癬患者において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

#### <解説>

15.1.1 臨床試験において本剤を投与した時の抗ビメキズマブ抗体及びその中和抗体の発現状況、並びに抗ビメキズマブ抗体発現による有効性及び安全性への影響について明記した。

15.1.2 本剤における悪性腫瘍の発現頻度に関する情報を提示し注意喚起をするため、類薬での記載状況を参考に設定した。

(「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

15.1.3 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性・有効性に関するデータは得られていないことから、類薬での記載状況を参考に設定した。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### その他

#### <参考：免疫原性の評価>

#### 1. 国際共同第Ⅲ相非盲検試験 [PS0014 試験、コホート B（日本人のみ）]<sup>8</sup>

本剤が投与された 66 例（尋常性乾癬 45 例、膿疱性乾癬 10 例、乾癬性紅皮症 11 例）のうち、ベースラインから Week48 までに 30 例（45.5%）で抗 BKZ 抗体陽性が確認され、30 例のうち 16 例（53.3%）が中和抗体陽性であった。

抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性の患者では、血漿中 BKZ 濃度がわずかに低かった。抗 BKZ 抗体陽性患者のうち、中和抗体陽性患者では、中和抗体陰性患者と比較して血漿中 BKZ 濃度が低かった。

#### 2. 海外第Ⅲ相二重盲検試験（PS0008 試験）<sup>5</sup>

本剤が投与された尋常性乾癬患者 319 例（320mg Q4W 群 158 例、320mg Q4W/Q8W 群 161 例）のうち、導入期間に抗 BKZ 抗体陽性が確認された患者は、320mg Q4W 群 37 例（23.4%）及び 320mg Q4W/Q8W 群 36 例（22.4%）であり、導入期間+維持期間ではそれぞれ 60 例（38.0%）及び 63 例（39.1%）であった。

抗 BKZ 抗体陽性患者では、抗体陰性患者と比較して血漿中 BKZ 濃度がわずかに低かった。320mg Q4W 群及び 320mg Q4W/Q8W 群では、有効性評価項目である PASI90 及び PASI100 達成率、IGA0/1 達成率に対して、抗 BKZ 抗体陽性による明らかな影響は認められなかった。

#### 3. 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（PS0009 試験）<sup>6</sup>

本剤が投与された尋常性乾癬患者 321 例（320mg Q4W）のうち、導入期間に抗 BKZ 抗体陽性が確認された患者は 64 例（19.9%）であり、導入期間+維持期間では 108 例（33.6%）であった。

抗 BKZ 抗体陽性患者では、抗体陰性患者と比較して血漿中 BKZ 濃度が Week16 以降にわずかに低かった。Week16、Week52 では、有効性評価項目である PASI90 及び PASI100 達成率、IGA0/1 達成率に対して、抗 BKZ 抗体陽性による明らかな影響は認められなかった。

#### 4. 海外第Ⅲ相二重盲検試験（PS0013 試験）<sup>7</sup>

本剤が投与され、導入期間及び無作為化離脱期間を完了した尋常性乾癬患者（320mg Q4W/Q4W 群 94 例、320mg Q4W/Q8W 群 93 例）のうち、導入期間+無作為化離脱期間に抗 BKZ 抗体陽性が確認された患者は、320mg Q4W/Q4W 群 49 例（52.1%）及び 320mg Q4W/Q8W 群 46 例（49.5%）と同程度であった。

抗 BKZ 抗体陽性患者では、抗体陰性患者と比較して血漿中 BKZ 濃度が Week16～56 にわずかに低かった。Week16 の 320mg Q4W 群、Week56 の 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、有効性評価項目である PASI90 及び PASI100 達成率、IGA0/1 達成率に対して、抗 BKZ 抗体陽性による明らかな影響は認められなかった。

各試験については「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

個別の安全性薬理試験は実施していない。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、呼吸器系、心血管系に及ぼす影響を評価した。

評価対象となる組織	動物種	投与方法	投与量	試験結果
中枢神経系	カニクイザル	静脈内及び皮下	静脈内：0、20、200mg/kg (週1回) 皮下：0、50、200mg/kg (週1回) 8週間投与	中枢神経系に対する作用を誘導しないことが示唆された。
呼吸器系				呼吸器系の変化を誘導しないことが示唆された。
心血管系				初回及び最終回の投与後、いずれの投与量においても、心血管系のパラメータ [全身性動脈圧 (収縮期、拡張期、及び平均血圧) 又は心拍数] の変動は認められず、心電図 (ECG) Lead II パラメータ (PR、RR、QT、QTc 間隔及びQRS 幅) に対して有意な作用は認められなかった。ECG 波形又は形態で、ビメキズマブの投与が直接関与したと考えられる異常は認められなかった。
中枢神経系	カニクイザル	皮下	0、50、200 mg/kg (週1回) 26週間投与	中枢神経系に対する作用を誘導しないことが示唆された。
呼吸器系				呼吸器系の変化を誘導しないことが示唆された。
心血管系				12回及び26回投与後、いずれの投与量においても、心血管系のパラメータ [全身性動脈圧 (収縮期、拡張期、及び平均血圧) 又は心拍数] の変動は認められず、ECG Lead II パラメータ (PR、RR、QT、QTc 間隔及びQRS 幅) に対して有意な作用は認められなかった。ECG 波形又は形態で、ビメキズマブの投与が直接関与したと考えられる異常は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

##### 1) Fc エフェクター機能 (参考情報)

ビメキズマブには副次的薬理作用は予期されない。

ビメキズマブは液性因子である IL-17A 及び IL-17F に結合して、IL-17RA/IL-17RC との相互作用を阻害するため、作用機序に Fc エフェクター機能は関与していない。

ADCC は、NHDF を hIL-17A 又は hIL-17F で事前に刺激した後に、ビメキズマブ存在下で NK エフェクター細胞と共にインキュベーションした 4 時間後の NHDF の生存能により評価した。ビメキズマブは NHDF の生存能に対して影響を及ぼさなかった。

CDC は、hIL-17A 又は hIL-17F で事前に刺激した PBMC をヒト血清 (補体たん白質のソースとして) 存在下で培養し、PBMC の生存能により評価した。ヨウ化プロピジウム陽性細胞の割合が低いことから示されるように、ビメキズマブは PBMC に対する細胞毒性活性を増強しなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2) 好中球（参考情報）

カニクイザルを用いた毒性試験で循環血中の好中球レベルに影響は認められなかった。

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量	試験結果
カニクイザル	静脈内 皮下	0、1、10、200 0、10、200	200	N/A	10mg/kg の 5 例で投与後 26 日目～42 日目の間に液状便及び脱水が発現した。便検査で <i>Balantidium coli</i> が確認された。1 例で全身状態悪化を認めた。

N/A=該当なし

#### (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg) <sup>a</sup>	試験結果
カニクイザル	静脈内	8 週間 (週 1 回) (休業期間 12 週間)	0、20、 <u>200</u>	静脈内又は皮下投与での忍容性は、全投与量で良好であった。投与期間又は回復期間中に死亡例はなく、動物の一般状態、体重、臨床病理学的検査及び血液イムノフェノタイピングに影響はみられなかった。200mg/kg を静脈内投与した雌 1 例で、最終投与後約 1 ヶ月で下顎膿瘍が認められた。病原体として <i>Staphylococcus aureus</i> が確認された。膿瘍を排膿することにより回復したが、完全に治癒するには抗生物質治療が必要であった。
	皮下		0、50、 <u>200</u>	
カニクイザル	静脈内 (アダリムマブとの併用)	8 週間 (週 1 回) (休業期間 12 週間)	0、2、 <u>20</u> 2、20 (アダリムマブ 2mg/kg と の併用)	ビメキズマブを単剤投与した動物では、明らかな抗薬物抗体 (ADA) の産生はみられず、ビメキズマブの最高血漿中濃度と曝露量は、この系統の治療薬で予想された値が得られた。ビメキズマブの曝露量は投与量と共に増加した。アダリムマブ併用投与群の動物では、ビメキズマブ特異的 ADA が産生された結果、ビメキズマブの曝露量は単剤投与より概ね低値であった。アダリムマブ併用投与群のうち、20mg/kg/週投与群において IgG 産生の低下が認められた。単剤、アダリムマブ併用を問わず、対照群及び低用量群の動物と比較して盲腸及び結腸でやや多数の原虫 ( <i>Balantidium coli</i> ) が観察された。
カニクイザル	皮下	26 週間 (週 1 回) (休業期間 21 週間)	0、50、200	概して忍容性は良好であったが、50mg/kg/週投与群で継続的な消化管感染症に起因する死亡例がみられた。11 週目から軽度の臨床所見として発現した表在性皮膚炎、及びそれと関連した皮膚細菌負荷 (主に <i>Staphylococcus aureus</i> 等のグラム陽性球菌) の増加がみられた。これらの病変は、投与量と共に発現頻度及び重篤度が増加した (50mg/kg/週を投与した動物の 2/3、及び 200mg/kg/週を投与した動物のほぼ全例で病変を確認)。ビメキズマブが体内から消失した結果、皮膚所見の回復傾向が認められた。

a: 特に記載のない場合、反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量を示す。

### (3) 遺伝毒性試験

ICH S6 (R1) ガイドラインに従って、ビメキズマブの遺伝毒性評価は必要ないと判断した。ビメキズマブは抗体であることから、細胞内に入ることは考えられず、抗体がデオキシリボ核酸や他の染色体成分と直接作用することは予想されないことから、標準的な遺伝毒性試験を用いてたん白質を評価することは適切ではないと考えられる。

### (4) がん原性試験

標準的ながん原性試験は、一般にバイオテクノロジー応用医薬品には適切ではない。カニクイザルの 8 週間及び 26 週間反復投与毒性試験の結果で、がん原性を示す病理組織学的又は血液学的変化は認められなかった。

以下の理由からビメキズマブには従来のがん原性試験は適切ではないと考えられる。

1) IgG1 の化学構造自体は発がんリスクを示すものではない、2) カニクイザルでがん原性試験を実施することはできない、3) ビメキズマブはげっ歯類で薬理作用を示さない、4) IL-17F はげっ歯類でヒトと同じ機能を示さない、及び 5) げっ歯類の抗 IL-17A/IL-17F モノクローナル抗体は利用できない等。

これまでに得られた非臨床モデルに関する文献のエビデンスの重要度に基づき、IL-17A の中和は腫瘍発現リスクの増大を示唆するものではないと考えられる。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能に関する試験

受胎能については、ICH S6(R1)ガイドラインに従って、性成熟したサルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において受胎能エンドポイントを評価した。ビメキズマブの投与により雌で月経周期の変調はみられず、雄では精巣重量又は精子の品質に影響がなく、生殖器官の病理組織学的検査でも変化は認められなかった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 2) 胚・胎児発生に関する試験 [39]

雌カニクイザルを用いて実施した ePPND 試験の一部として胚・胎児発生毒性を評価した。

動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg) <sup>a</sup>	試験結果
カニクイザル	皮下	妊娠 20 日～分娩 (週 1 回)	0、20、 <u>50</u>	生後 7 日に、ビメキズマブの血漿中濃度は母動物と出生児で同程度であり、妊娠初期の重要な子宮内曝露を示唆していた。母動物及び出生児の血漿中濃度は共に、単一指数関数的に減少した。 母動物において、被験物質と関連する可能性のある唯一の所見として、皮膚の変色及び魚鱗状/痂皮状の皮膚等、軽微～軽度で有害ではない皮膚の変化が全身の様々な部位で観察され、50mg/kg を投与した動物でわずかに高頻度であった。 出生児の生存率、成長及び体重増加、一般状態観察、外表異常、形態学的測定、神経行動学における一連の試験、握力試験、骨格発育、血液学的検査、凝固能検査、臨床生化学的検査、血液及び組織イムノフェノタイピング、並びに抗原に対する免疫反応に影響がみられないことで示されるように、6 ヶ月間の観察期間において、ビメキズマブにより出生児の発育は有害な影響を受けなかった。 出生児の肉眼的検査及び病理組織学的検査で被験物質と関連する所見は認められず、母動物へのビメキズマブの投与によって出生児の器官重量は影響を受けなかった。

ePPND 試験＝拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験

a：特に記載のない場合、反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量を示す。

### (6) 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた 8 週間及び 26 週間反復投与毒性試験の一部として、ビメキズマブを静脈内又は皮下投与した後の局所刺激性を評価した。投与期間終了後に、注射部位で肉眼的変化は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザル組織におけるビメキズマブの組織交差反応性の免疫組織化学的検討 (*in vitro*)

健康成人 3 例及びカニクイザル 3 例から採取した 37 組織の凍結切片を用い、フルオレセインイソチオシアネート (FITC) 標識ビメキズマブを使用して (FITC-ビメキズマブ：抗体比=1.5 : 1)、濃度 0.1～5µg/mL で組織交差反応性試験を実施した。IL-17A 及び IL-17F を結合したセファロースビーズを肺組織に埋め込んだ検体を陽性対照検体とした。アルブミンを結合したセファロースビーズを肺組織に埋め込んだ検体を陰性対照検体とした。また、FITC-ビメキズマブに対して FITC-アイソタイプコントロール抗体を陰性対照抗体とした。ヒト及びカニクイザルの組織で特異的又は非特異的な染色は認められず、特異的及び非特異的な結合がないことが示唆された。

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 2) 溶血性試験

#### ビメキズマブの溶血性に関するヒト及びカニクイザルの全血を用いた *in vitro* 試験

ビメキズマブの溶血性作用を *in vitro* 試験で評価した。抗凝固剤としてリチウムヘパリンを使用して採取した血液(カニクイザルのプールした血液3試料及び3例のヒト血液)を、調製用緩衝液、被験物質(濃度 9mg/mL)、サポニン又は 0.9%塩化ナトリウムと共に 37°C で 1 時間インキュベートした(被験物質/対照溶液と血液の比=1:19)。遠心分離した後、(溶血の結果生じた)上清中のヘモグロビンの量を分光光度法で測定した。濃度 9mg/mL のビメキズマブ、調製用緩衝液(溶媒)及び 0.9%塩化ナトリウム(陰性対照)は、ヒト又はカニクイザルの血液に溶血性作用を示さなかった。一方、陽性対照物質のサポニンは強い溶血作用を示した。

### 3) 免疫毒性

免疫機能に関するエンドポイントは反復投与毒性試験で評価していることから、独立した免疫毒性試験は実施していない。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ  
ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ビメキズマブ（遺伝子組換え）  
生物由来成分、劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて、冷蔵庫で保管すること。25℃以下で保管する場合には、30日以内に使用すること。

20.2 本剤は外箱にいれた状態で遮光保存すること。

（「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「ビンゼレックスによる乾癬治療を受けられる方へ」（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）

「I. 概要 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一有効成分薬：なし

同効薬：セクキズマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブ

### 7. 国際誕生年月日

2021年8月20日（EU）



## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ	2022年 1月20日	30400AMX00010000	2022年 4月20日	2022年 4月20日
ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター	2022年 1月20日	30400AMX00011000	2022年 4月20日	2022年 4月20日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2023年12月22日

既存治療で効果不十分な下記疾患

○乾癬性関節炎

○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8年（2022年1月20日～2030年1月19日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ	3999464G1020	3999464G1020	199153601	629915301
ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター	3999464G2026	3999464G2026	199154301	629915401

### 14. 保険給付上の注意

揭示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について

ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ及び同皮下注160mgオートインジェクター

## X. 管理的事項に関する項目

---

- ① 本製剤の自己注射は4週間に1回投与する場合に限ること。
- ② 本製剤はビメキズマブ（遺伝子組換え）製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ③ 本製剤は針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

## 1. 引用文献

1. Glatt S, et al. : Ann Rheum Dis. 2018 ; 77 : 523-532 (PMID : 29275332) .
2. 社内資料：国際共同第Ⅱb相二重盲検用量設定試験成績 PS0010 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.2)
3. 社内資料：国際共同第Ⅱb相二重盲検継続投与試験成績 PS0011 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.3) .
4. 社内資料：臨床薬理試験成績 UP0042 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.3.1) .
5. 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PS0008 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.4)
6. 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PS0009 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.5)
7. 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PS0013 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.6)
8. 社内資料：国際共同第Ⅲ相非盲検試験成績 PS0014 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.7.2)
9. 社内資料：自己注射試験成績 DV0006 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.7.4)
10. 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PA0010 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-PsA.1.2)
11. 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PA0011 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-PsA.1.3)
12. 社内資料：国際共同第Ⅲ相非盲検試験成績 PA0012 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-PsA.2.2)
13. 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 AS0010 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-axSpA.2.2)
14. 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 AS0011 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-axSpA.2.3)
15. 社内資料：ビメキズマブのIL-17A及びIL-17Fに対する選択的結合 (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.3)
16. 社内資料：IL-17AとIL-17Fの中和作用 (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
17. 社内資料：国際共同第Ⅱa相二重盲検用量設定試験成績 PA0008 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-PsA.1.1)
18. 社内資料：国際共同第Ⅱ相非盲検試験成績 PA0009 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-PsA.2.1)
19. 社内資料：国際共同第Ⅱb相二重盲検用量設定試験成績 AS0008 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-axSpA.2.1)
20. 社内資料：国際共同第Ⅱ相非盲検試験成績 AS0009 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-axSpA.3.1) .
21. 社内資料：国際共同第Ⅲ相非盲検試験成績 AS0014 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-axSpA.3.2)
22. 社内資料：国際共同第Ⅱa相二重盲検用量設定試験成績 PS0016 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.1)
23. 社内資料：国際共同第Ⅲb相二重盲検比較試験成績 PS0015 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.7)
24. 審査報告書.
25. 社内資料：第Ⅰ相試験成績 UP0008 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.4.1)
26. 社内資料：国際共同第Ⅰ相試験成績 PA0007 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.4.2)
27. 社内資料：単回投与薬物動態試験成績 RA0124 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.1.1) .
28. 社内資料：単回投与薬物動態試験成績 UP0031 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2.1)
29. 社内資料：生物学的同等性試験成績 UP0033 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2.2)
30. 社内資料：インフルエンザワクチンに対する影響の評価 UP0034 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.5.1)
31. 社内資料：国際共同第Ⅱ相非盲検試験成績 PS0018 試験 (2022年1月20日承認、

## XI. 文献

---

- CTD2.7.6.7.1) .
32. 社内資料:国際共同第Ⅱ相非盲検試験成績 PA0009 試験(2023年12月22日承認、CTD2.7.6-PsA.2.1)
  33. 社内資料:自己注射試験成績 DV0004 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-PSA 2.3)
  34. 社内資料:自己注射試験成績 DV0004 試験 (2023年12月22日承認、CTD2.7.6-PSA 2.3)
  35. 社内資料: In vitro における炎症性遺伝子発現に対する影響 (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
  36. 社内資料: In vitro における好中球及び単球の遊走に対する阻害作用 (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.5)
  37. 社内資料:母集団薬物動態解析結果 CL0485 (2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2.5)
  38. 社内資料:母集団薬物動態解析結果 CL0538 (2023年12月22日承認、CTD2.7.2.2.2.5.1)
  39. 社内資料:母集団薬物動態解析結果 CL0453 (2022年1月20日承認、CTD2.7.1.2.3) .
  40. 社内資料:カニクイザルを用いた ePPND 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.6.6.6.1)
  41. Brady K, et al. : Adv Pharmacol. 2012 ; 63 : 257-277 (PMID : 22776644)
  42. Lobo ED, et al. : J Pharm Sci. 2004 ; 93 : 2645-2668 (PMID : 15389672)
  43. Braekman R, : Pharmaceutical Biotechnology. 1997 ; 101-122.
  44. Moltó A, et al. : Front. Med. 2018;62(5):1-10

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

(1) 外国における承認状況

ビメキズマブ（遺伝子組換え）は、尋常性乾癬を適応として2021年8月に英国、欧州連合（EU）及び欧州経済領域（EEA）加盟国、2022年2月カナダ、2022年3月オーストラリア、2022年7月サウジアラビアで、2023年10月米国で承認された。2023年6月にEU及びEEA加盟国にて乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎（X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）の適応が承認された。

(2) 外国における「効能又は効果」及び「用法及び用量」

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

○乾癬性関節炎

○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

用法及び用量

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320mgを初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

米国における効能又は効果、用法及び用量（2023年10月現在）

販売名 剤形	Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled syringe Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled pen
効能又は効果	BIMZELX is a humanized interleukin-17A and F antagonist indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy.
用法及び用量	The recommended dosage of BIMZELX is 320 mg (given as 2 subcutaneous injections of 160 mg each) at Weeks 0, 4, 8, 12, and 16, then every 8 weeks thereafter. For patients weighing $\geq$ 120 kg, consider a dosage of 320 mg every 4 weeks after Week 16.

## XII. 参考資料

	If a dose is missed, administer the dose as soon as possible. Thereafter, resume dosing at the regular scheduled time.
--	--

### EUにおける効能又は効果、用法及び用量（2023年9月現在）

販売名 剤形	Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled syringe Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled pen
効能又は効果	<p><u>Plaque psoriasis</u> Bimzelx is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.</p> <p><u>Psoriatic arthritis</u> Bimzelx, alone or in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).</p> <p><u>Axial spondyloarthritis</u> <i>Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA)</i> Bimzelx is indicated for the treatment of adults with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation as indicated by elevated C-reactive protein (CRP) and/or magnetic resonance imaging (MRI) who have responded inadequately or are intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). <i>Ankylosing spondylitis (AS, radiographic axial spondyloarthritis)</i> Bimzelx is indicated for the treatment of adults with active ankylosing spondylitis who have responded inadequately or are intolerant to conventional therapy.</p>
用法及び用量	<p>Bimzelx is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Bimzelx is indicated.</p> <p><u>Posology</u> <i>Plaque psoriasis</i> The recommended dose for adult patients with plaque psoriasis is 320 mg (given as 2 subcutaneous injections of 160 mg each) at week 0, 4, 8, 12, 16 and every 8 weeks thereafter.</p> <p><i>Psoriatic arthritis</i> The recommended dose for adult patients with active psoriatic arthritis is 160 mg (given as 1 subcutaneous injection of 160 mg) every 4 weeks. For psoriatic arthritis patients with coexistent moderate to severe plaque psoriasis, the recommended dose is the same as for plaque psoriasis [320 mg (given as 2 subcutaneous injections of 160 mg each) at Week 0, 4, 8, 12, 16 and every 8 weeks thereafter]. After 16 weeks, regular assessment of efficacy is recommended and if a sufficient clinical response in joints cannot be maintained, a switch to 160 mg every 4 weeks can be considered.</p> <p><u>Axial spondyloarthritis (nr-axSpA and AS)</u> The recommended dose for adult patients with axial spondyloarthritis is 160 mg (given as 1 subcutaneous injection) every 4 weeks. For above indications, consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no improvement by 16 weeks of treatment.</p> <p><u>Special populations</u> <i>Overweight patients with plaque psoriasis</i> For some patients with plaque psoriasis (including psoriatic arthritis with coexistent moderate to severe psoriasis) and a body weight <math>\geq 120</math> kg who did not achieve complete skin clearance at week 16, 320 mg every 4 weeks after week 16 may further improve treatment response (see section 5.1). <i>Elderly (<math>\geq 65</math> years)</i></p>

	<p>No dose adjustment is required (see section 5.2).</p> <p><i>Renal or hepatic impairment</i></p> <p>Bimekizumab has not been studied in these patient populations. Dose adjustments are not considered necessary based on pharmacokinetics (see section 5.2).</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of bimekizumab in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>This medicinal product is administered by subcutaneous injection.</p> <p>Suitable areas for injection include thigh, abdomen and upper arm. Injection sites should be rotated and injections should not be given into psoriasis plaques or areas where the skin is tender, bruised, erythematous, or indurated.</p> <p>The pre-filled syringe or pre-filled pen must not be shaken. After proper training in subcutaneous injection technique, patients may self-inject Bimzelx with the pre-filled syringe or pre-filled pen if their physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary. Patients should be instructed to inject the full amount of Bimzelx according to the instructions for use provided in the package leaflet.</p>
--	---

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項は以下のとおりであり、米国及び EU の添付文書並びにオーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

#### 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。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されている。

#### 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。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。

#### 妊婦への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年10月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to BIMZELX during pregnancy. For more information, healthcare providers or patients can contact the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) AutoImmune Diseases Study at 1-877-311-8972 or visit <a href="http://mothertobaby.org/pregnancy-studies/">http://mothertobaby.org/pregnancy-studies/</a>.</p> <p><u>Risk Summary</u></p>

## XII. 参考資料

	<p>Available data from case reports on BIMZELX use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Transport of human IgG antibody across the placenta increases as pregnancy progresses and peaks during the third trimester; therefore, BIMZELX may be transmitted from the mother to the developing fetus (see Clinical Considerations). In an enhanced pre- and postnatal development study, no adverse developmental effects were observed in infants born to pregnant monkeys after subcutaneous administration of bimekizumab-bkzx during the period of organogenesis through parturition at doses up to 38 times the maximum recommended human dose (MRHD) (see Data).</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Fetal/Neonatal Adverse Reactions: Because bimekizumab-bkzx may interfere with immune response to infections, risks and benefits should be considered prior to administering live vaccines to infants exposed to BIMZELX in utero. There are no data regarding infant serum levels of bimekizumab-bkzx at birth and the duration of persistence of bimekizumab-bkzx in infant serum after birth. Although a specific timeframe to delay live virus immunizations in infants exposed in utero is unknown, a minimum of 4 months after birth may be considered because of the half-life of the product.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Animal Data: An enhanced pre- and postnatal developmental toxicity study was conducted in cynomolgus monkeys. Pregnant cynomolgus monkeys were administered subcutaneous doses of bimekizumab-bkzx of 20 or 50 mg/kg/week from gestation day 20 to parturition and the cynomolgus monkeys (mother and infants) were monitored for 6 months after delivery. No maternal toxicity was noted in this study. There were no treatment-related effects on growth and development, malformations, developmental immunotoxicology or neurobehavioral development. The no observed adverse effect level (NOAEL) for both maternal and developmental toxicity was identified as 50 mg/kg/week (38 times the MRHD, based on mg/kg comparison of 1.33 mg/kg/week administered as a 320 mg dose to a 60 kg individual once every 4 weeks).</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of bimekizumab-bkzx in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Endogenous IgG and monoclonal antibodies are transferred in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to bimekizumab-bkzx are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BIMZELX and any potential adverse effects on the breastfed infant from BIMZELX or from the underlying maternal condition.</p>
<p>EU の添付文書 (2023 年 6 月)</p>	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential should use an effective method of contraception during treatment and for at least 17 weeks after treatment.</p>



	<p><u>Pregnancy</u> There is a limited amount of data on the use of bimekizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or postnatal development. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Bimzelx during pregnancy.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether bimekizumab is excreted in human milk. A risk to the newborn/infant cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Bimzelx therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u> The effect of bimekizumab on human fertility has not been evaluated. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility.</p>
<p>オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy</p>	<p>C(2021年3月)</p> <p><b>Fertility</b> The effect of bimekizumab on human fertility has not been evaluated. In animal studies, bimekizumab did not indicate harmful effects with respect to fertility as assessed by a lack of effects on reproductive organs, menstrual cycles or sperm in sexually mature cynomolgus monkeys that received bimekizumab for 26 weeks at a weekly SC dose of 200 mg/kg (dose resulting in 109 times the human exposure at 320 mg every 4 weeks based on AUC). The monkeys were not mated to evaluate functional fertility.</p> <p><b>Pregnancy (Category C)</b> There are no adequate and well controlled studies in pregnant women to establish the safety of Bimzelx during pregnancy. Based on the mechanism of action of bimekizumab, the theoretical risk that use during pregnancy may affect neonatal immunity cannot be excluded. In an enhanced pre/postnatal development study in the cynomolgus monkey, bimekizumab showed no effects on gestation, parturition, infant survival, fetal or postnatal development when administered throughout organogenesis until parturition at a maternal dose of 50 mg/kg SC weekly resulting in 27 times the human exposure at 320 mg every 4 weeks based on AUC. At birth, serum bimekizumab concentrations in infant monkeys were comparable to those of mothers indicating placental transfer of bimekizumab. Bimzelx should be used in pregnancy only if the benefits clearly outweigh the potential risks.</p> <p><b>Lactation</b> It is not known whether bimekizumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion. As immunoglobulins can be excreted in human milk, caution should be exercised when Bimzelx is administered to a woman who is breast-feeding and a decision on whether to discontinue breast-feeding during treatment should be made.</p>

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

## XII. 参考資料

---

### (2) 小児等に関する記載

本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

#### 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。

#### 小児等への投与に関する海外情報

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年10月)	The safety and effectiveness of BIMZELX in pediatric patients have not been established.
EUの添付文書 (2023年6月)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of bimekizumab in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

・医療従事者向け資料：適正使用ガイド

・患者向け資料：ビンゼレックスによる乾癬治療を受けられる方へ

ビンゼレックスによる体軸性脊椎関節炎治療を受けられる方へ

自己注射ガイドブック

## XIII. 備考

---





製造販売元  
**ユーシービージャパン株式会社**  
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

2023年12月  
JP-BK-2300293