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
ビンゼレックス皮下注320 mgオートインジェクター
に係る医薬品リスク管理計画書

ユーシービージャパン株式会社

（別紙様式 2）

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、ビンゼレックス皮下注 320mg オートインジェクターに係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ビンゼレックス皮下注160 mg シリンジ、ビンゼレックス皮下注160 mg オートインジェクター、ビンゼレックス皮下注320 mg オートインジェクター	有効成分	ビメキズマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	ユーシービージャパン株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和7年5月9日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な感染症	重大な心血管系事象	なし
好中球数減少	悪性腫瘍	
重篤な過敏症反応	免疫原性	
炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
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〕（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、化膿性汗腺炎）
製造販売後データベース調査〔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）
3. 有効性に関する調査・試験の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文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、ビンゼレックスによる化膿性汗腺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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：ユーシービージャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022 年 1 月 20 日	薬効分類	873999
再審査期間	8 年	承認番号	① 30400AMX00010000 ② 30400AMX00011000 ③ 30700AMX00013000
国際誕生日	2021 年 8 月 20 日		
販売名	① ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ ② ビンゼレックス皮下注 160 mg オートインジェクター ③ ビンゼレックス皮下注 320 mg オートインジェクター		
有効成分	ビメキズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	ビンゼレックス皮下注160 mgシリンジ、ビンゼレックス皮下注160 mgオートインジェクター 含量：1.0mL中160 mg含有 ビンゼレックス皮下注320 mgオートインジェクター 含量：2.0mL中320 mg含有 剤型：注射剤		
用法及び用量	ビンゼレックス皮下注160 mgシリンジ、ビンゼレックス皮下注160 mgオートインジェクター 〈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。		

	〈化膿性汗腺炎〉 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 2 週間隔で皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜 2 週間隔又は 4 週間隔を選択することができる。 ビンゼレックス皮下注 320 mg オートインジェクター 〈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。 〈化膿性汗腺炎〉 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 2 週間隔で皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。 なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜 2 週間隔又は 4 週間隔を選択することができる。
効能又は効果	ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、ビンゼレックス皮下注 160 mg オートインジェクター 既存治療で効果不十分な下記疾患 　〇尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 　〇乾癬性関節炎 　〇強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 化膿性汗腺炎 ビンゼレックス皮下注 320 mg オートインジェクター 既存治療で効果不十分な下記疾患 　〇尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 化膿性汗腺炎
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。
備考	2023 年 12 月 22 日に「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」の効能・効果で承認事項の一部変更承認を取得。 2024 年 9 月 24 日に「化膿性汗腺炎」の効能・効果で承認事項の一部変更承認を取得。 2025 年 1 月 30 日に剤形追加（ビンゼレックス皮下注 320 mg オートインジェクター）に係る承認を取得。

変更の履歴
前回提出日 令和 7 年 2 月 4 日
変更内容の概要： 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、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、ビンゼレックスによる化膿性汗腺炎治療を受けられる方へ、自己注射ガイドブック）の改訂
変更理由： 1. ビンゼレックス皮下注 320 mg オートインジェクターの販売開始および記載整備のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
重篤な感染症
重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は、インターロイキン（IL）-17A 及び IL-17F の活動を選択的に抑制する免疫グロブリン（Ig）G1 サブクラスの遺伝子組換えヒト化完全長モノクローナル抗体である。生物学的製剤による免疫調整は、感染症の潜在的リスクと関連している。IL-17A 及び IL-17F は、様々な病原体による粘膜表皮免疫に対する防御に関与しており、IL-17 の阻害により曝露期間中の感染症、特にカンジダ種に対する感受性を増加させる可能性がある（Blauvelt et al, 2015、Ishigame et al, 2009）。 ○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 成人乾癬患者を対象とした臨床試験導入期間における併合安全性解析集団（Pool S1 [PsO]）注1)では、器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」における重篤な感染症の発現は、本剤320mgを4週間隔投与群で2/670例（0.3%）報告され、エンテロウイルス感染及び肺炎が各1例（0.1%）であった。プラセボ群における重篤な感染症は報告されなかった。 成人乾癬患者を対象とした第II相及び第III相臨床試験における安全性併合解析集団（Pool S2 [PsO]）注2)において、感染症及び寄生虫症（SOC）における重篤な感染症は、25/1789例（1.4%）報告された。重篤な日和見感染は、食道カンジダ症1例（0.1%未満）が報告された。 成人乾癬患者を対象とした第III相非盲検継続投与試験（PS0014継続試験）注3)において、感染症及び寄生虫症（SOC）における重篤な感染症は、8/1286例（0.6%）報告された。このうち5例は上記Pool S2 [PsO]データに含まれており、Pool S2 [PsO]観察期間以降において重篤な感染症は、重篤な日和見感染である眼帯状疱疹1例を含む3例であった。 本剤投与被験者において、活動性結核は報告されなかった。 ○乾癬性関節炎 成人乾癬性関節炎患者を対象とした臨床試験導入期間における併合安全性解析集団（Pool SP1）注4)での重篤な感染症の発現状況は、本剤160mgを4週間隔投与群で3/698例（0.4%）であり、内訳は肺炎が2例（0.3%）、気管支炎が1例（0.1%）であった。プラセボ群（413例）で、重篤な感染症の報告はなかった。 成人乾癬性関節炎患者を対象とした第II相及び第III相臨床試験における安全性併合解析集団（Pool SP2）注5)での重篤な感染症の発現状況は、30/1413例（2.1%）であった。 乾癬性関節炎試験において、重篤な日和見感染は1例（中咽頭カンジダ症）であり、本剤投与被験者における活動性結核の報告はなかった。 ○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 成人強直性脊椎炎（AS）及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）患者を対象とした臨床試験導入期間における併合安全性解析集団（Pool SA1）注6)の重篤な感染症の発現状況は、本剤160mgを4週間隔投与群で1/349例（0.3%）であり（A型肝炎）、プラセボ群で1/237例（0.4%）（ウイルス感染）であった。 成人AS及びnr-axSpA患者を対象とした第II相及び第III相臨床試験における安全性併合解析集団（Pool SA2）注7)において、重篤な感染症の発現状況は、31/928例（3.3%）であった。 AS及びnr-axSpA試験において、重篤な日和見感染症はなく、本剤投与被験者における活動性結核の報告はなかった。 ○化膿性汗腺炎 成人化膿性汗腺炎患者を対象とした臨床試験導入期間における併合安全性解析集団（Pool S1 [HS]）注8)での重篤な感染症の発現状況は、本剤群（320mgを2週間隔投与群及び4週間隔投与群の統合）で

1/861例（0.1%）であり、内訳は蜂巣炎であった。プラセボ群（146例）で、重篤な感染症の報告はなかった。
成人化膿性汗腺炎患者を対象とした第II相及び第III相臨床試験における安全性併合解析集団（Pool S3 [HS]）[注9)]での、本剤投与群における重篤な感染症の発現状況は、22/1041例（2.1%）であった。
化膿性汗腺炎試験において、重篤な日和見感染は2例（性器カンジダ症、中咽頭カンジダ症）であり、本剤投与被験者における活動性結核の報告はなかった。

治療対象の患者集団と比較し、本剤投与による重篤な感染症リスクの明らかな上昇は認められないが、本剤の作用機序により感染症の発現が想定されることから、重篤な感染症を重要な特定されたリスクとした。

※ Blauvelt A, Lebwohl MG, Bissonnette R. IL-23/IL-17A Dysfunction Phenotypes Inform Possible Clinical Effects from Anti-IL-17A Therapies. J Invest Dermatol. 2015 Aug; 135(8):1946-1953. Doi: 10.1038/jid.2015.144.
Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al. Differential Roles of Interleukin-17A and -17F in Host Defense against Mucoepithelial Bacterial Infection and Allergic Responses. Immunity. 2009;30(1):108-19.

注1) Pool S1 [PsO]：成人乾癬患者を対象とした第III相二重盲検プラセボ対照試験（PS0009試験及びPS0013試験）における導入期間（投与開始から16週目まで）の本剤及びプラセボ投与群における安全性併合解析集団

注2) Pool S2 [PsO]：成人乾癬患者を対象としたすべての第II相及び第III相臨床試験（PS0010試験、PS0011試験、PS0016試験、PS0018試験、PS0008試験、PS0009試験、PS0013試験及びPS0014試験）安全性併合解析集団

注3) PS0014継続試験：先行する第III相臨床試験（PS0008試験、PS0009試験及びPS0013試験）のうちいずれか1試験を完了した成人乾癬患者を対象に、本剤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第III相非盲検継続投与試験

注4) Pool SP1：成人の乾癬性関節炎患者を対象とした第III相プラセボ対照試験（PA0010試験及びPA0011試験）における導入期間（投与開始から16 週目まで）の本剤及びプラセボ投与群における安全性併合解析集団

注5) Pool SP2：成人の乾癬性関節炎患者を対象とした、第II相及び第III相臨床試験（PA0008試験、PA0009試験、PA0010試験、PA0011試験及びPA0012試験）における安全性併合解析集団

注6) Pool SA1：成人のAS及びnr-axSpA患者を対象とした第III相プラセボ対照試験（AS0010試験及びAS0011試験）における導入期間（投与開始から16 週目まで）の本剤及びプラセボ投与群における安全性併合解析集団

注7) Pool SA2：成人のAS及びnr-axSpA患者を対象とした、第II相及び第III相臨床試験（AS0008試験、AS0009試験、AS0010試験、AS0011試験、AS0013試験及びAS0014試験）における安全性併合解析集団

注8) Pool S1 [HS]：成人化膿性汗腺炎患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（HS0003 試験及びHS0004 試験）における導入期間（投与開始から 16 週目まで）の本剤及びプラセボ投与群における安全性併合解析集団

注9) Pool S3 [HS]：成人化膿性汗腺炎患者を対象とした、第II相及び第III相臨床試験（HS0001試験、HS0003試験、HS0004試験及びHS0005試験）における安全性併合解析集団

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 製造販売後データベース調査（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、化膿性汗腺炎）

【選択理由】
製造販売後の使用実態下において、本剤における重篤な感染症の発現状況と、類薬による重篤な感染症の発現状況を比較し、本剤の投与と重篤な感染症の発現との関連を定量的に評価する必要があるため。
本剤の使用、当該事象の発生、検討対象となる患者集団に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1.警告」、「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として以下を行う。
  - 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炎治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる化膿性汗腺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

【選択理由】
重篤な感染症に関する情報を医療関係者及び患者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促す。

好中球数減少

重要な特定されたリスクとした理由：
IL-17 は、リンパ球の動員及び産生の調整に大きく関与している。末梢好中球数の減少は、IL-17A の関与に基づく全身的な IL-17A 阻害の薬力学的作用である可能性がある（Medzhitov, 2007、Weaver et al, 2007、Stark et al, 2005）。
○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
Pool S1 [PsO]において、好中球減少関連事象は、本剤 320mg を 4 週間隔投与群で 5/670 例（0.7%）報告された。プラセボ群において、好中球減少関連事象は報告されなかった。治験薬投与後に発現した好中球数低値の顕著な異常（1.0×10^9/L 未満）の発現率は、本剤 320mg を 4 週間隔投与群（4/670 例、0.6%） 及び プラセボ群（1/169 例、0.6%）で同程度であった。
Pool S2 [PsO]において、好中球減少関連事象は、22/1789 例（1.2%）報告され、いずれの事象も非重篤であった。
PS0014 継続試験において、好中球減少関連事象は 3/1286 例（0.2%）報告され、いずれの事象も非重篤であった。
本剤投与群における好中球数減少の有害事象発現率は、Pool S1 [PsO]及びPool S2 [PsO]で同程度であり、曝露期間の延長に伴う発現率の上昇は認められないことが示されている。

○乾癬性関節炎
Pool SP1において、好中球減少関連事象は、本剤160mgを4週間隔投与群で9/698例（1.3%）、プラセボ群で1/413例（0.2%）に報告され、いずれも重篤な事象ではなかった。治験薬投与後に発現した好中球数低値の顕著な異常（1.0×10^9/L 未満）の発現率は、本剤160mgを4週間隔投与群で0.7%（5/698例）、プラセボ群で0.2%（1/411例）であった。
Pool SP2において、本剤投与群における好中球減少関連事象は36/1413例（2.5%）に報告され、重篤な事象はなかった。好中球減少症の大部分は一過性であり、重篤な感染症を伴うものはなかった。治験薬投与後に発現した好中球数低値の顕著な異常（1.0×10^9/L 未満）の発現率は、本剤投与群で2.5%（36/1412例）であった。

○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
Pool SA1 において、好中球減少関連事象は、本剤160mgを4週間隔投与群で2/349例（0.6%）に報告され、重篤な事象はなかった。プラセボ群（237例）での報告はなかった。治験薬投与後に発現した好中球数低値の顕著な異常（1.0×10^9/L 未満）の発現率は、本剤160mgを4週間隔投与群では0.0%（0/349例）、プラセボ群では0.4%（1/236例）であった。
Pool SA2において、本剤投与群における好中球減少関連事象は12/928例（1.3%）に報告され、重篤な事象はなかった。治験薬投与後に発現した好中球数低値の顕著な異常（1.0×10^9/L 未満）の発現率は、本剤投与群で1.5%（14/927例）であった。

○化膿性汗腺炎
Pool S1 [HS]において、好中球減少関連事象の報告はなかった。治験薬投与後に発現した好中球数低値の顕著な異常（1.0×10^9/L 未満）の発現率は、本剤群（320mgを2週間隔投与群及び4週間隔投与群の統合）では0.1%（1/854例）、プラセボ群では0.7%（1/144例）であった。
Pool S3 [HS]において、本剤投与群における好中球減少関連事象は2/1041例（0.2%）に報告され、重篤な事象はなかった。治験薬投与後に発現した好中球数低値の顕著な異常（1.0×10^9/L 未満）の発現率は、本剤投与群で0.8%（8/1034例）であった。

しかしながら、本剤の作用機序により好中球数が減少する可能性があり、本剤投与群で好中球数減少が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

※ Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature. 2007;449(7164):819-26.
Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu. Rev. Immunol. 2007;25:821-52.
Stark MA, Huo Y, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. Immunity. 2005;22(3):285-94.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】
下記リスク最小化活動下における好中球数減少頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として以下を行う。
  - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）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

【選択理由】
好中球数減少に関する情報を医療関係者及び患者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促す。

重篤な過敏症反応

重要な特定されたリスクとした理由：
○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
Pool S1 [PsO]において重篤な過敏症反応の報告はなかった。Pool S2 [PsO]では、重篤な過敏症反応が3/1789 例（0.2%）報告された（アナフィラキシーショック、アトピー性皮膚炎、循環虚脱各 1 例）。本剤によるものと考えられる症例はなかった。
PS0014継続試験において、重篤な過敏症反応は4/1286例（0.3%）報告された。このうち2例は上記Pool S2 [PsO]データに含まれており、Pool S2 [PsO]観察期間以降において重篤な過敏症反応は2例報告され

	た。本剤による過敏症反応と考えられる症例はなかった。 ○乾癬性関節炎 Pool SP1では、重篤な過敏症反応は認められなかった。 Pool SP2における重篤な過敏症反応は、本剤投与群の1/1413例（0.1%未満）で皮膚炎を発症したが、本剤との関連はないと判断された。 ○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 Pool SA1及びSA2において、重篤な過敏症反応の報告はなかった。 ○化膿性汗腺炎 Pool S1 [HS]では、重篤な過敏症反応は認められなかった。 Pool S3 [HS]における重篤な過敏症反応は、本剤投与群の1/1041例（0.1%未満）で膿疱性皮疹を発症し、本剤との関連はありと判断された。 全てのモノクローナル抗体において、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象を含めた過敏症反応との関連の可能性がある。重篤な過敏症反応においては、迅速な医療処置及び入院を要する可能性を考慮し、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 下記リスク最小化活動下における重篤な過敏症反応の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2.禁忌」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として以下を行う。 ➢ 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炎治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる化膿性汗腺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 【選択理由】 重篤な過敏症反応に関する情報を医療関係者及び患者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促す。
炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）	
	重要な特定されたリスクとした理由： クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患と乾癬には、共通の遺伝経路及び炎症経路が関与している（Takeshita et al, 2017）。炎症性腸疾患患者の炎症粘膜において、IL-17A及びIL-17Fのリボ核酸転写が亢進されるデータが示されている（Galvez, 2014）。炎症性腸疾患治療のためIL-17経路の阻害が研究されているが、成果は得られていない。因果関係は十分に証明されておらず、リスクを十分に評価するためには長期の試験が必要であるものの、IL-17阻害薬の投与を受けた患者で、炎症性腸疾患の新規発症又は増悪が報告されている（Fieldhouse et al, 2020）。

○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
本適応症に関わる臨床開発プログラムでは、HLT「結腸炎（感染性を除く）」を炎症性腸疾患関連事象としてリスク評価した。
Pool S1 [PsO]では、本剤320mgを4週間隔投与群において炎症性腸疾患（PT：潰瘍性大腸炎）が1/670例（0.1%）報告された。プラセボ群において炎症性腸疾患の報告はなかった。
Pool S2 [PsO]では、上記症例以外で炎症性腸疾患は報告されなかった（1/1789例、0.1%未満）。
PS0014継続試験において、クローン病が1/1286例（0.1%）報告された。

○乾癬性関節炎
本適応症に関わる臨床開発プログラムでは、臨床試験で認められた消化管系有害事象のうち、炎症性腸疾患判定委員会によって、definite又はprobableな炎症性腸疾患関連事象として判定された事象（4段階評価：definite、probable、possible、not applicable）を炎症性腸疾患関連事象としてリスク評価した。
Pool SP1では、本剤160mgを4週間隔投与群及びプラセボ群で、definite又はprobableな炎症性腸疾患と判定された事象はなかった。
Pool SP2において、本剤投与群の7/1413例（0.5%）でdefinite又はprobableな炎症性腸疾患事象と判定された。内訳は、definiteと判定された炎症性腸疾患事象が3例（潰瘍性大腸炎2例、顕微鏡的大腸炎1例）、probableと判定された炎症性腸疾患事象が4例（クローン病1例、分類不能の炎症性腸疾患3例）であった。

○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
本適応症に関わる臨床開発プログラムでは、臨床試験で認められた消化管系有害事象のうち、炎症性腸疾患判定委員会によって、definite又はprobableな炎症性腸疾患関連事象として判定された事象（4段階評価：definite、probable、possible、not applicable）を炎症性腸疾患関連事象としてリスク評価した。
Pool SA1では、本剤160mgを4週間隔投与群の2/349例（0.6%）でdefinite又はprobableな炎症性腸疾患事象と判定（クローン病［definite］及び潰瘍性大腸炎［probable］）された。プラセボ群では1/237例（0.4%）（潰瘍性大腸炎［definite］）の報告があった。
Pool SA2において、本剤投与群の17/928例（1.8%）でdefinite又はprobableな炎症性腸疾患事象と判定された。内訳は、definiteと判定された炎症性腸疾患事象が10例（潰瘍性大腸炎5例、クローン病4例、不明2例）、probableと判定された炎症性腸疾患事象が8例（クローン病4例、潰瘍性大腸炎1例、分類不能の炎症性腸疾患3例）であった。

○化膿性汗腺炎
本適応症に関わる臨床開発プログラムでは、臨床試験で認められた消化管系有害事象のうち、炎症性腸疾患判定委員会によって、definite又はprobableな炎症性腸疾患関連事象として判定された事象（4段階評価：definite、probable、possible、not applicable）を炎症性腸疾患関連事象としてリスク評価した。
Pool S1 [HS]では、本剤群（320mgを2週間隔投与群及び4週間隔投与群の統合）の4/861例（0.5%）でdefinite又はprobableな炎症性腸疾患事象と判定された。内訳は、definiteと判定された炎症性腸疾患事象が3例（クローン病、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎が各1例）、probableと判定された炎症性腸疾患事象が1例（分類不能の炎症性腸疾患）であった。プラセボ群でdefinite又はprobableな炎症性腸疾患と判定された事象はなかった。
Pool S3 [HS]において、本剤投与群の8/1041例（0.8%）でdefinite又はprobableな炎症性腸疾患事象と判定された。内訳は、definiteと判定された炎症性腸疾患事象が7例（潰瘍性大腸炎3例、クローン病、顕微鏡的大腸炎が各2例）、probableと判定された炎症性腸疾患事象が2例（分類不能の炎症性腸疾患2例）であった。

臨床試験における症例数は限定的であり、本剤と炎症性腸疾患との因果関係は断定できない。しかし、乾癬病態においてIL-17が関与する可能性のある伝達経路を考慮すると、炎症性腸疾患のリスクが高まる可能性は否定できない。加えて、炎症性腸疾患は、関節外症状として体軸性脊椎関節炎と本質的な関連があるとされており、炎症性腸疾患と体軸性脊椎関節炎の合併はよく知られており、疫学調査でも一貫してこれらの疾患との強い関連性が示されている。
そのため、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）を重要な特定されたリスクとした。

※ Takeshita J, Grewal S, Langan S, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):377-90.
Galvez J. Role of Th17 cells in the pathogenesis of Human IBD. ISRN Inflammation.2014;2014:1-14. doi: 10.1155/2014/928461
Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, et al. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. Drugs Context. 2020;21(9):2020-2-1.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 製造販売後データベース調査（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）

【選択理由】
下記リスク最小化活動下における炎症性腸疾患の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。
製造販売後の使用実態下において、本剤における炎症性腸疾患の発現状況と、類薬及び疾患群全体における炎症性腸疾患の発現状況を比較し、本剤投与による炎症性腸疾患の発現状況の特徴を評価する必要があるため。
本剤の使用、当該事象の発生、検討対象となる患者集団に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として以下を行う。
  - 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炎治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる化膿性汗腺炎治療を受けられる方へ）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

【選択理由】
炎症性腸疾患に関する情報を医療関係者及び患者に確実に提供し、適正使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク
重大な心血管系事象
重要な潜在的リスクとした理由： 乾癬患者における心血管系リスク増加は、高脂血症、肥満、高血圧、糖尿病等の既知の心血管系リスクと関連している。さらに、乾癬患者においては既知の心血管系リスク因子に加え、血管炎症や重大な心血管系事象（心血管関連死亡、心筋梗塞又は脳卒中として規定）のリスク上昇が認められる（Egeberg et al, 2017; Gelfand et al, 2006）。脊椎関節炎及び乾癬性関節炎患者においては、心筋梗塞及び脳血管発作のリスクが顕著に高いことが報告されている（Kim and Choi, 2021）。 乾癬の背景にある炎症を緩和することで、心血管疾患リスクが低下する可能性を示すエビデンス（アテローム性動脈硬化症における IL-17 のアテローム形成の役割）があり（Lockshin et al, 2018）、観察研究でも、全身性の炎症が心血管疾患リスクを引き起こしている場合、メトトレキサートや生物学的製剤による全身治療が重大な心血管系事象のリスク上昇を抑制する可能性が示されている（Jindal and Jindal, 2018）。 一方、他の前臨床研究データでは、アテローム性動脈硬化症の進行における IL-17 の寄与に関し、相反する結果が示されている（Danzaki et al, 2012; Gisterå et al, 2013; Taleb et al, 2009）。 ○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 Pool S1 [PsO]では、本剤 320mg を 4 週間隔投与群において、重大な心血管系事象と判定された心停止が 1/670 例（0.1%）報告された。プラセボ群において重大な心血管系事象と判断された有害事象の報告はなかった。 Pool S2 [PsO]では、重大な心血管系事象と判定された有害事象が 12/1789 例（0.7%）報告された。2 例以上に認められた当該有害事象は、心筋梗塞 4 例（0.2%）、急性心筋梗塞 3 例（0.2%）、脳梗塞 2 例（0.1%）であった。 PS0014 継続試験では、重大な心血管系事象と判定された有害事象が 7/1286 例（0.5%）報告された。このうち 3 例は上記 Pool S2 [PsO]データに含まれており、Pool S2 [PsO]観察期間以降において重大な心血管系事象は 4 例報告された。 重大な心血管系事象と判定された有害事象を発症した全症例が、重大な心臓／代謝疾患の既往歴、喫煙歴及び BMI 高値といった複数の心血管系リスク因子を有しており、治験責任医師により本剤と関連ありと判断された事象はなかった。 乾癬患者集団における重大な心血管系事象の発現率は、0.28-065/100 人年と推定されている（Ogdie et al, 2015、Papp et al, 2015）。本剤投与群において重大な心血管系事象と判定された有害事象の発現は想定されたリスクの範囲内であり、乾癬患者集団におけるリスクと同程度であった。 ○乾癬性関節炎 Pool SP1では、本剤160mgを4週間隔投与群及びプラセボ群で、重大な心血管系事象と判定された事象はなかった。 Pool SP2では、本剤投与群の10/1413例（0.7%）で重大な心血管系事象と判定された事象が報告された。そのうち、2例以上に報告された事象は、虚血性脳卒中（3例、0.2%）及び急性心筋梗塞（2例、0.1%）であった。 重大な心血管系事象を発現したほとんどの患者は、複数の心血管系リスク因子（重大な心疾患／代謝異常歴、喫煙歴、高BMIなど）を有する患者であり、治験責任医師により本剤と関連ありと判断された事象は虚血性脳卒中1例であった。本剤投与群において重大な心血管系事象と判定された有害事象の発現は想定されたリスクの範囲内であり、乾癬性関節炎患者集団におけるリスクと同程度であった。

○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
Pool SA1では、本剤160mgを4週間隔投与群及びプラセボ群で、重大な心血管系事象と判定された事象はなかった。
Pool SA2において、重大な心血管系事象と判定された事象は、本剤投与群の5/928例7件（0.5%）であった。その内訳として、心停止、脳血管発作、急性心筋梗塞、冠動脈狭窄が各1例1件（0.1%）に認められ、同一患者1例に3件（心肺停止、心室細動及び呼吸困難）が認められた。
いずれの患者も複数の心血管系リスク因子（重大な心疾患／代謝異常歴、喫煙歴、高BMIなど）を有する患者であり、治験責任医師により本剤と関連ありと判断された事象はなかった。
本剤投与群において重大な心血管系事象と判定された有害事象の発現は想定されたリスクの範囲内であり、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患者集団におけるリスクと同程度であった。

○化膿性汗腺炎
Pool S1 [HS]では、本剤群（320mgを2週間隔投与群及び4週間隔投与群の統合）及びプラセボ群で、重大な心血管系事象と判定された事象はなかった。
Pool S3 [HS]において、重大な心血管系事象と判定された事象は、本剤投与群の4/1041例4件（0.4%）であった。その内訳は、うっ血性心不全、急性冠動脈症候群、脳梗塞、破裂性脳動脈瘤が各1例1件（0.1%未満）であった。
いずれの患者も複数の心血管系リスク因子（重大な心疾患／代謝異常歴、喫煙歴、高BMIなど）を有する患者であり、治験責任医師により本剤と関連ありと判断された事象はなかった。
本剤投与群において重大な心血管系事象と判定された有害事象の発現は想定されたリスクの範囲内であり、化膿性汗腺炎患者集団におけるリスクと同程度であった。

以上より重大な心血管系事象を重要な潜在的リスクとした。

※ Egeberg A, Skov L, Gislason G, Thyssen J, Mallbris L. Incidence and prevalence of psoriasis in Denmark. Acta Derm Venereol. 2017;97(6-7):808-12.
Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006;296:1735-41.
Kim JH, Choi IA. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with spondyloarthritis: A meta-analysis. Int J Rheum Dis. 2021;24(4):477–86.
Lockshin B, Balagula Y, Merola J. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2018;79(2):345-52.
Jindal S, Jindal N. Psoriasis and Cardiovascular Diseases: A Literature Review to Determine the Causal Relationship. Cureus. 2018;10(2).
Danzaki K, Matsui Y, Ikesue M, et al. Interleukin-17A Deficiency Accelerates Unstable Atherosclerotic Plaque Formation in Apolipoprotein E-Deficient Mice. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2012;32(2):273-280.
Gisterå A, Robertson A, Andersson J, et al. Transforming Growth Factor–β Signaling in T Cells Promotes Stabilization of Atherosclerotic Plaques Through an Interleukin-17–Dependent Pathway. Science Translational Medicine. 2013;5(196):196ra100-196ra100.
Taleb S, Romain M, Ramkhelawon B, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. The Journal of Experimental Medicine. 2009;206(10):2067-2077.
Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):326-32.
Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Drugs Dermatol. 2015;14(7):706-14.

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 重大な心血管系事象の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点で特段の注意喚起内容はなく、製造販売後の当該事象発現状況に応じて、注意喚起の要否を検討することが妥当と考えられたため。
悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 炎症誘発性を有するIL-17は、悪性腫瘍に対し、おそらく放出元の細胞種依存的に促進的にも抑制的にも関与し得る可能性がある（Murugaiyan and Saha, 2009; Zou and Restifo, 2010; Yang et al, 2014; Fabre et al, 2016; Wilke et al, 2011）。カニクイザルを用いた本剤の8週及び26週間の反復毒性試験では、発がん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。また、乾癬においては、免疫調整薬投与や紫外線暴露により、特に皮膚がんのような特定の悪性腫瘍を発症するリスクが高まる可能性がある。 ○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 Pool S1 [PsO]における悪性腫瘍の発現は、本剤320mgを4週間隔投与群において基底細胞癌が1/670例（0.1%）、プラセボ群において食道腺癌が1/169例（0.6%）であった。 Pool S2 [PsO]における悪性腫瘍の発現は、15/1789 例（0.8%）であり、基底細胞癌 7 例（0.4%）、結腸癌 2 例（0.1%）、胃癌、肛門扁平上皮癌、急性骨髄性白血病、扁平上皮癌（基底細胞癌の 1 例と同一症例）、肺扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマが各 1 例（各 0.1%未満）報告された。 PS0014 継続試験においては、悪性腫瘍の発現が 10/1286 例（0.8%）報告された。このうち 3 例は上記 Pool S2 [PsO]データに含まれており、Pool S2 [PsO]観察期間以降において悪性腫瘍は 7 例（結腸癌 2 例、遠隔転移を伴う気管支癌、膀胱移行上皮癌、遠隔転移を伴う結腸直腸癌、皮膚有棘細胞癌、遠隔転移を伴う結腸癌各 1 例）報告された。 報告された悪性腫瘍のうち、治験責任医師により本剤との因果関係が示された症例はなかった。悪性腫瘍の発現率はどの治療群においても低く、Pool S2 [PsO]全体で 0.8/100 人年であった。 ○乾癬性関節炎 Pool SP1における悪性腫瘍の発現は、本剤160mgを4週間隔投与群で1/698例（0.1%）（基底細胞癌）、プラセボ群で2/413例（0.5%）（乳癌第 1 期及び基底細胞癌）に認められた。Pool SP1で報告された悪性腫瘍のうち、治験責任医師により本剤との因果関係が示された症例はなかった。 Pool SP2における悪性腫瘍の発現は、本剤投与群で17/1413例（1.2%）に認められ、その内訳は基底細胞癌が5例（0.4%）、乳癌、結腸癌、子宮内膜癌第 1 期、再発胃癌、慢性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病第 0 期、扁平上皮癌、卵巣癌、前立腺癌、表皮内悪性黒色腫、甲状腺乳頭癌及び子宮癌が各1例（0.1%未満）であった。Pool SP2で報告された悪性腫瘍のうち、3例（表皮内悪性黒色腫、慢性リンパ性白血病第 0 期及び卵巣癌）は、治験責任医師により本剤との因果関係がありと評価された。 ○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 Pool SA1では、本剤160mgを4週間隔投与群及びプラセボ群で悪性腫瘍の報告はなかった。 Pool SA2における悪性腫瘍の発現は、本剤投与群で6/928例（0.6%）であり、その内訳は乳癌、腎明細胞癌、肺の悪性新生物、表在拡大型黒色腫第 1 期、基底細胞癌及び精巣（純粋）セミノーマが各1例（0.1%）であった。Pool SA2で報告された悪性腫瘍のうち、治験責任医師により本剤との因果関係が示された

症例はなかった。

○化膿性汗腺炎
Pool S1 [HS]では、本剤群（320mgを2週間隔投与群及び4週間隔投与群の統合）で1/861例（0.1%）の乳癌を認めたが、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。プラセボ群では悪性腫瘍の報告はなかった。
Pool S3 [HS]における悪性腫瘍の発現は、本剤投与群で9/1041例（0.9%）であり、その内訳は副腎癌、乳癌、乳管内増殖性病変、ホジキン病、舌扁平上皮癌、腎明細胞癌、基底細胞癌、ケラトアカントーマ、甲状腺乳頭癌が各1例（0.1%未満）であった。Pool S3 [HS]で報告された悪性腫瘍のうち、治験責任医師により本剤との因果関係が関連ありと評価された症例は1例（舌扁平上皮癌）であった。

悪性腫瘍を副作用として検出するための曝露期間を考慮すると臨床データは限定的であるため、悪性腫瘍を他の IL-17 阻害薬及び免疫調節薬同様、本剤においても重要な潜在的リスクとした。

※ Murugaiyan G. and Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. J Immunol.2009;183:4169-4175.
Zou W, Restifo NP. TH 17 cells in tumor immunity and immunotherapy. Nat Rev Immunol.2010;10:248-56. (Erratum. Nature Reviews Immunology.11(8)565,2011).
Yang B., Kang H., Fung A., Zhao H., Wang T., Ma D. The role of interleukin 17 in tumour proliferation, angiogenesis, and metastasis. Mediators Inflamm. 2014;doi.org/10.1155/2014/623759.
Fabre J, Giustiniani J, Garbar C, Antonicelli F, Merrouche Y, Bensussan A, et al. Targeting the tumor microenvironment: the protumor effects of IL-17 related to cancer type. Int. J. Mol. Sci.2016;17:1433; doi:10.3390/ijms17091433
Wilke CM., Kryczek I., Wei S., Zhao E., Wu K., Wang G., et al. Th17 cells in cancer: help or hindrance? Carcinogenesis. 2011;32:643–649.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 製造販売後データベース調査（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）

【選択理由】
製造販売後の悪性腫瘍の発現状況を把握する。
本剤の使用と悪性腫瘍の発現との関連を明らかにするために、本剤処方後の悪性腫瘍の発現頻度と、類薬処方後の悪性腫瘍の発現頻度を比較することができ、またこの検討に必要な情報の取得が可能と考えられるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」「15. その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として以下を行う。
  - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】
悪性腫瘍の発現状況等の情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促す。

免疫原性

重要な潜在的リスクとした理由：
モノクローナル抗体は蛋白質であるため、免疫原性は重要な懸念の一つとして挙げられる（Picard and Galvao, 2017）。免疫原性は、抗薬物抗体の形成、特に中和抗体の形成が特徴であり、薬物の薬物動態、有効性及び／又は安全性に影響を及ぼし、潜在的に過敏症反応の原因となる可能性がある。

本剤はヒト化抗体であり、その標的が溶解性の性質であることから、免疫原性リスクは低いと考えられる。
○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
第III相臨床試験における併合解析集団（Pool S2A）[注10)]では、本剤320mgを16週目以降に4週から8週間隔に変更した患者の抗ビメキズマブ抗体発現は116/257例（45.1%）であった。
Pool S2Aでは、本剤320mgを16週目以降に4週から8週間隔に変更した患者の中和抗体発現は、40/257例（15.6%）であった。
Pool S2Aの抗ビメキズマブ抗体の発現状況別の有害事象発現率は、抗ビメキズマブ抗体の初回発現前で168/286例（58.7%）、抗ビメキズマブ抗体の初回発現時又は初回発現後で183/286例（64.0%）及び抗ビメキズマブ抗体常時陰性で726/926例（78.4%）であった。過敏症及び薬物過敏症は、抗ビメキズマブ抗体常時陰性の患者でのみ報告され、発現率はそれぞれ3/926例（0.3%）及び1/926例（0.1%）であった。
抗ビメキズマブ抗体陽性による注射部位反応への影響はなく、すべての注射部位反応が、抗ビメキズマブ抗体の初回発現前又は抗ビメキズマブ抗体常時陰性の患者に認められた。注射部位反応の発現率は、注射部位反応の発現後に抗ビメキズマブ抗体陽性が確認された患者で7/286例（2.4%）であり、抗ビメキズマブ抗体常時陰性の患者27/926例（2.9%）と同程度であった。

○乾癬性関節炎
Pool SP2において、本剤160mgを4週間隔投与で52週まで投与した患者の中で、抗ビメキズマブ抗体の発現は46.6%（201/431例）であり、中和抗体の発現は17.9%（77/431例）であった。
Pool SP2の抗ビメキズマブ抗体の発現状況別の有害事象の発現率は、抗ビメキズマブ抗体の初回発現前で52.4%（304/580例）、抗ビメキズマブ抗体の初回発現時又は初回発現後で72.0%（440/611例）、抗ビメキズマブ抗体常時陰性で82.4%（393/477例）であった。
過敏症反応の発現率は、抗ビメキズマブ抗体の初回発現前で4.3%（25/580例）、抗ビメキズマブ抗体の初回発現時又は初回発現後で7.7%（47/611例）、抗ビメキズマブ抗体常時陰性で9.9%（47/477例）であった。
注射部位反応の発現率は、抗ビメキズマブ抗体の初回発現前で1.6%（9/580例）、抗ビメキズマブ抗体の初回発現時又は初回発現後で1.3%（8/611例）、抗ビメキズマブ抗体常時陰性で2.3%（11/477例）であった。

○強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
Pool SA2において、本剤160mgを4週間隔投与で52週まで投与した患者の中で、抗ビメキズマブ抗体の発現は49.2%（154/313例）であり、中和抗体の発現は21.7%（68/313例）であった。
Pool SA2の抗ビメキズマブ抗体の発現状況別の有害事象の発現率は、抗ビメキズマブ抗体の初回発現前で53.1%（110/207例）、抗ビメキズマブ抗体の初回発現時又は初回発現後で59.2%（138/233例）、抗ビメキズマブ抗体常時陰性で70.5%（198/281例）であった。
過敏症反応の発現率は、抗ビメキズマブ抗体の初回発現前で4.3%（9/207例）、抗ビメキズマブ抗体の初回発現時又は初回発現後で9.9%（23/233例）、抗ビメキズマブ抗体常時陰性で6.0%（17/281例）であった。
注射部位反応の発現率は、抗ビメキズマブ抗体の初回発現前で3.4%（7/207例）、抗ビメキズマブ抗体の初回発現時又は初回発現後で3.0%（7/233例）、抗ビメキズマブ抗体常時陰性で2.5%（7/281例）であった。

○化膿性汗腺炎
第III相臨床試験における併合解析集団（Pool S2 [HS]）[注11)]で、本剤320mgを16週目までは2週間隔投与、それ以降は4週間隔投与で48週まで投与した患者の抗ビメキズマブ抗体の発現は58.8%（171/291例）であり、中和抗体の発現は37.1%（108/291例）であった。

	Pool S2 [HS]の抗ビメキズマブ抗体の発現状況別の有害事象の発現率は、抗ビメキズマブ抗体の初回発現前で53.2%（286/538例）、抗ビメキズマブ抗体の初回発現時又は初回発現後で72.5%（413/570例）、抗ビメキズマブ抗体常時陰性で85.8%（260/303例）であった。 過敏症反応の発現率は、抗ビメキズマブ抗体の初回発現前で5.8%（31/538例）、抗ビメキズマブ抗体の初回発現時又は初回発現後で16.3%（93/570例）、抗ビメキズマブ抗体常時陰性で19.8%（60/303例）であった。 注射部位反応の発現率は、抗ビメキズマブ抗体の初回発現前で3.7%（20/538例）、抗ビメキズマブ抗体の初回発現時又は初回発現後で3.2%（18/570例）、抗ビメキズマブ抗体常時陰性で5.6%（17/303例）であった。 以上より、臨床試験において抗ビメキズマブ抗体発現の有無で過敏症等の有害事象の発現割合に差は認められなかったが、抗ビメキズマブ抗体が認められていることから、重要な潜在的リスクとした。 ※ Picard M, Galvão VR. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):600-9. 注10) Pool S2A：成人乾癬患者を対象とした第III相臨床試験であるPS0008、PS0009、PS0013の導入及び維持期間の52又は56週までの統合解析集団 注11) Pool S2 [HS]：成人化膿性汗腺炎患者を対象とした第III相臨床試験であるHS0003、HS0004の導入及び維持期間の48週までの統合解析集団
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 抗ビメキズマブ抗体の発現と関連する有害事象の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15. その他の注意」に記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動：該当なし 【選択理由】 製造販売後の当該事象の集積状況に応じ、適切な安全確保措置をとる。

重要な不足情報
該当なし

1.2　有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 　該当なし
	有効性に関する調査・試験の名称： 　該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 　該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
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〕（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、化膿性汗腺炎）
【安全性検討事項】 重篤な感染症 【目的】 本剤処方後の重篤な感染症の発現頻度と、類薬処方後の重篤な感染症の発現頻度を比較し、本剤の使用と重篤な感染症の発現との関連を評価する。 【実施計画案】 データベース：MDV データベース データ期間：2008 年 4 月 1 日から 2028 年 12 月 31 日 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎及び化膿性汗腺炎患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：本剤以外の生物学的製剤使用患者 想定患者数：曝露群 145 例、対照群 145 例（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） アウトカム定義に用いるデータ項目： ・重篤な感染症： ①傷病名 ②診療行為 【実施計画の根拠】 ・調査の方法： 本剤の使用と当該事象の発生に関する情報が取得可能なデータベースが存在し、発生リスクの定量的な評価が可能と想定されるため。 ・調査デザイン： 本剤の使用と重篤な感染症の発現との関連について比較対照をおいて評価するため、本剤と臨床的位置付けが同様の類薬である本剤以外の生物学的製剤（TNF 阻害薬、IL-12/23 阻害薬、IL-23 阻害薬）を対照群としたコホートデザインを用いる。 ・想定患者数： データ期間から想定される取得可能な曝露群は約 720 例である。 効果指標をリスク比とし、曝露群と対照群の人数の比を 1 対 1、コホート全体における重篤な感染症の新規発現率を 47.19／1000 人年、重篤な感染症のリスクを対照群の 3 倍と仮定した場合、有意水準両側 5%、検出力 70%で統計学的に有意に推定するために最低限必要な症例数は曝露群 145 例、対照群 145 例である。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：調査進捗状況の確認のために、承認後 2～6 年に集積状況を確認し、安全性定期報告にて結果を報告する。なお、検出力 70%を達成した段階で比較解析を行い報告する。 ・報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、承認後 7 年に解析を実施し、報告書を作成する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 当該調査の結果を踏まえ、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。

製造販売後データベース調査〔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）
【安全性検討事項】 悪性腫瘍 【目的】 本剤処方後の悪性腫瘍の発現頻度と、類薬処方後の悪性腫瘍の発現頻度を比較し、本剤の使用と悪性腫瘍の発現との関連を評価する。 【実施計画案】 データベース：MDV データベース 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び乾癬性関節炎患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：本剤以外の生物学的製剤使用患者 想定患者数：検討中 アウトカム定義に用いるデータ項目： ICD10 コード、診療行為、治療薬等を組み合わせたイベント定義を検討し用いる（なお、アウトカム定義の詳細は承認後の疫学相談を踏まえ検討する）。 【実施計画の根拠】 本剤の使用と当該事象の発生に関する情報が取得可能なデータベースが存在し、発生リスクの定量的な評価が可能と想定されるため。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 集積されている症例数の報告時期、解析時期及び報告書の作成時期の詳細については、承認後の疫学相談を踏まえ検討する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 当該調査の結果を踏まえ、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。
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）
【安全性検討事項】 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎） 【目的】 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おける炎症性腸疾患の合併状況及び本剤処方後の炎症性腸疾患発現頻度の信頼区間を求め、本剤の使用による炎症性腸疾患の発現状況を確認する。参考として類薬処方後の炎症性腸疾患発現頻度の信頼区間を求め、類薬使用による炎症性腸疾患の発現状況を確認する。 【実施計画案】 データベース：MDV データベース 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：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 曝露群：本剤処方患者 参照群：本剤以外の生物学的製剤使用患者 想定患者数：検討中 アウトカム定義に用いるデータ項目： ICD10 コード、診療行為、治療薬等を組み合わせたイベント定義を検討し用いる（なお、アウトカム定義の詳細は承認後の疫学相談を踏まえ検討する）。 【実施計画の根拠】 本剤の使用と当該事象の発生に関する情報が取得可能なデータベースが存在し、発生リスクの定量

	的な評価が可能と想定されるため。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 集積されている症例数の報告時期、解析時期及び報告書の作成時期の詳細については、承認後の疫学相談を踏まえ検討する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 当該調査の結果を踏まえ、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文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
【安全性検討事項】 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）、悪性腫瘍 【目的】 • 本剤の包括的な情報、適正な患者の選択、投与期間中の注意事項等についての情報を提供する。 【具体的な方法】 • 納入時に本資材を提供、説明する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性があるさらなる措置】 安全性定期報告、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。
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炎治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる化膿性汗腺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
【安全性検討事項】 重篤な感染症（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炎治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる化膿性汗腺炎治療を受けられる方へ、自己注射ガイドブック） 重篤な過敏症反応（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炎治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる化膿性汗腺炎治療を受けられる方へ、自己注射ガイドブック） 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）（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炎治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる化膿性汗腺炎治療を受けられる方へ） 【目的】 • 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炎治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる化膿性汗腺炎治療を受けられる方へ ➢ 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状等について、患者の理解を促す。 • 自己注射ガイドブック ➢ 自己注射の方法と実施時の注意事項について情報を提供する。 【具体的な方法】 • 納入時に本資材を提供、説明し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性があるさらなる措置】 安全性定期報告、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。
適正使用に関する納入前の確実な情報提供
【安全性検討事項】 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）、悪性腫瘍、免疫原性

	【目的】 • 本剤の包括的な安全管理情報の提供を行う。 【具体的な方法】 • 本剤の初回納入前に納入予定医療機関に対し、本剤は緊急時の対応が十分可能な医療施設において、本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応についての十分な知識と各適応症の治療経験をもつ医師が使用することの重要性を説明し理解を得る。 • 本剤の納入前に以下の資材を活用し本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応、また適正な患者選択の情報提供を行う。 ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド） ➢ 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炎治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる化膿性汗腺炎治療を受けられる方へ） 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性があるさらなる措置】 該当なし

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査 （適応症：尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	該当せず	販売開始から 6ヶ月後	終了	作成済（2022年12月提出）
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）	該当せず	承認事項一部変更承認後から 6ヶ月後	終了	作成済（2024年8月提出）
製造販売後 データベース調査 〔重篤な感染症〕 （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、化膿性汗腺炎）	曝露群145例 対照群145例 （尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） 機構との疫学調査相談を通じて確定する （乾癬性関節炎、化膿性汗腺炎）	・安全性定期報告時（承認後2～6年の集積状況確認時） ・報告書作成時	実施中 （尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） 計画中 （乾癬性関節炎、化膿性汗腺炎）	2029年11月予定
製造販売後 データベース調査 〔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）	機構との疫学調査相談を通じて確定する	機構との疫学調査相談を通じて決定する	計画中	機構との疫学調査相談を通じて確定する
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）	機構との疫学調査相談を通じて確定する	機構との疫学調査相談を通じて決定する	計画中	機構との疫学調査相談を通じて確定する

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（適応症：尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	実施期間：販売開始後6ヶ月間 評価の予定時期：調査終了から2ヶ月以内 報告の予定時期：調査終了から2ヶ月以内	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告提出時	実施中
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炎治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる化膿性汗腺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	安全性定期報告提出時	実施中
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	該当なし	実施中
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）	実施期間：承認事項一部変更承認後6ヶ月間 評価の予定時期：調査終了から2ヶ月以内 報告の予定時期：調査終了から2ヶ月以内	終了