

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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ユーシービージャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ユーシービージャパン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ビメキズマブ (BKZ) 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。この特性により、BKZ はセクキヌマブやイキセキズマブ (選択的抗 IL-17A モノクローナル抗体)、プロダルマブ (抗 IL-17 受容体モノクローナル抗体) 等の他の IL-17 を標的とした薬剤とは異なる新規の薬剤として位置づけられる。抗 IL-17A 抗体薬では、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薬は承認されていない。なお、*in vitro* の免疫介在性疾患モデルを用いた検討では、BKZ による IL-17A と IL-17F の両方の中和が、IL-17A 単独の中和より優れていることが示されている。

UCB では BKZ の開発をグローバルに進めており、乾癬をはじめ、他の炎症性疾患 (関節症性乾癬、体軸性脊椎関節炎及び化膿性汗腺炎) を対象とした開発プログラムも並行して実施している。

グローバルにおける乾癬を対象とした BKZ の開発プログラムは、[REDACTED] 軽度～中等度の乾癬を対象とした First-in-human 試験 (UP0008 試験) と関節症性乾癬を対象とした第 IIb 相試験 (PA0007 試験)、及び乾癬を対象とした第 II 相試験 (PS0010 試験、PS0016 試験) とその継続投与試験 (PS0011 試験、PS0018 試験)、並びに BKZ とプラセボあるいは実薬対照 (アダリムマブもしくはウスチキヌマブ) を比較した3つの第 III 相有効性検証試験 (PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験) 及びその継続投与試験 (PS0014 試験) などで構成される。これら臨床試験の結果、中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬 (尋常性乾癬) 患者に対する、治療初期 (16 週まで) における BKZ 320mg 4 週間隔投与、及び維持期 (16 週以降 52 週あるいは 56 週まで) における BKZ 320mg 4 週間隔投与及び 320mg 8 週間隔投与の有効性/安全性が確認されたことから、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 2020 年 7 月に実施した (米国: 現在審査中、欧州: 2021 年 8 月承認)。

日本については、上記の乾癬を対象とした開発プログラムに対し、[REDACTED] することで、日本の承認申請に必要な臨床データを集積した。具体的には第 II 相試験の PS0010 試験とその継続投与試験 (PS0011 試験) 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) を実施し、その後、3つの第 III 相有効性検証試験のうちのひとつである PS0009 試験と、第 III 相試験の長期継続投与試験 (PS0014 試験) 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) にも参加した。なお、日本での 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 BKZ 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 BKZ の有効性/安全性データの集積を行った。また、BKZ の臨床的位置づけを補完する目的で実施中の海外第 IIIb 相試験 (PS0015 試験) について、日本での承認申請前に主要な結果が明らかになったことから、当該試験結果も承認申請資料に含めた。

今回の承認申請は、日本において乾癬領域での BKZ の使用を可能にすべく、「尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」での適応取得を目的とした医薬品製造販売承認申請である。表 1-1 に今回の承認申請の概要を示す。

表 1-1 今回の医薬品製造販売承認申請の概要

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
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品
効能・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
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。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯に記載すべき事項については、当該内容を主に第 2 部（5）に記載することで、第 1 部での記載を省略した。表 1-2 に第 2 部での記載箇所を示し、図 1-1 に BKZ の開発の経緯を示した。

表 1-2 CTD 第 1 部（5）の内容の記載箇所

CTD 第 1 部（5）の内容	CTD 第 2 部における記載箇所
起原又は発見の経緯	2.5.1.3 目標適応症に対する本剤開発の意義
乾癬の病態及び疫学	2.5.1.1 目標適応症（乾癬）の背景
乾癬の治療の現状	2.5.1.2 目標適応症に対する現在の治療法及び本剤開発の意義
品質に関する試験の経緯	2.3 品質に関する概括資料
非臨床試験の経緯	2.4 非臨床に関する概括評価
臨床開発の経緯、及び承認申請に用いる臨床データパッケージ	2.5.1.4 乾癬を対象とした第 III 相臨床開発プログラムの概略 2.5.1.7 規制当局との治験相談に関わる経緯
申請効能・効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

図 1-1 ビメキズマブの開発経緯図

年		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
品質に関する試験	構造決定、物性並びに規格及び試験方法															
	製法開発															
	承認申請に係る安定性試験	原薬														
		製剤														
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験														
		副次的薬理試験														
	薬物動態試験															
	毒性試験	単回投与														
		反復投与														
		がん原性														
		生殖発生														
		その他														

年			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
臨床試験	臨床薬理試験	UP0042(日本)																
		UP0034(海外)																
	生物学的同等性試験	RA0124(海外)																
		UP0031(海外)																
		UP0033(海外)																
	第I相試験	UP0008(海外)																
		PA0007(海外)																
	第II相試験	PS0010(国際共同)																
		PS0016(海外)																
	第III相試験	プラセボ 対照試験	PS0009(国際共同)															
			PS0013(海外)															
		実薬 対照試験	PS0008(海外)															
			実薬対照 Phase3b試験															PS0015(海外)
	長期投与試験	PS0011(国際共同)																
		PS0018(海外)																
		PS0014(国際共同)																
		DV0002(海外)																
		DV0006(国際共同)																
	治験相談	■■■■■相談(■■■■■)																
		■■■■■相談(■■■■■)																
		■■■■■相談(■■■■■)																
		■■■■■相談(■■■■■)																
	承認申請時期	米国															申請:7■■	
		欧州連合(EU)															申請:7■■	承認:8■■
日本																申請:2■■		

■■■■■：試験実施期間(数字Iは月を示す)、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ビメキズマブの外国における承認状況を表 1-1 に示す。その他資料として、欧州連合（EU）における製品特性概要（原文及び和訳）及び企業中核データシート（CCDS）を提示した。

表 1-1 外国における承認状況（2021 年 9 月現在）

国又は地域	承認状況
EU 及び EEA 加盟国 ^a	2021 年 8 月
英国	2021 年 8 月
米国	承認審査中（2020 年 7 月申請）
カナダ	承認審査中（2021 年 1 月申請）
オーストラリア	承認審査中（2021 年 2 月申請）
スイス	承認審査中（2021 年 6 月申請）

- a. EU 加盟 27 カ国：アイルランド、イタリア、エストニア、オーストリア、オランダ、キプロス、ギリシャ、クロアチア、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニア、チェコ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、フィンランド、フランス、ブルガリア、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、マルタ、ラトビア、リトアニア、ルーマニア、ルクセンブルク、EEA（欧州経済領域）加盟 3 カ国：アイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェー）

1.6.1 EU における製品特性概要

1.6.1.1 EU における製品特性概要 原文

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled syringe
Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled syringe

Each pre-filled syringe contains 160 mg of bimekizumab in 1 mL.

Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled pen

Each pre-filled pen contains 160 mg of bimekizumab in 1 mL.

Bimekizumab is a humanised IgG1 monoclonal antibody produced in a genetically engineered Chinese hamster ovary (CHO) cell line by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)
The solution is clear to slightly opalescent and pale brownish-yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Bimzelx is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.

4.2 Posology and method of administration

Bimzelx is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of plaque psoriasis.

Posology

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.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no improvement by 16 weeks of treatment.

Special populations

Overweight patients

For some patients with a body weight ≥ 120 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).

Elderly (≥ 65 years)

No dose adjustment is required (see section 5.2).

Renal or hepatic impairment

Bimekizumab has not been studied in these patient populations. Dose adjustments are not considered necessary based on pharmacokinetics (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of bimekizumab in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

This medicinal product is administered by subcutaneous injection.

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.

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.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Clinically important active infections (e.g. active tuberculosis, see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Infections

Bimekizumab may increase the risk of infections such as upper respiratory tract infections and oral candidiasis (see section 4.8).

Caution should be exercised when considering the use of bimekizumab in patients with a chronic infection or a history of recurrent infection. Treatment with bimekizumab must not be initiated in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated (see section 4.3).

Patients treated with bimekizumab should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms suggestive of an infection occur. If a patient develops a clinically important infection or is not responding to standard therapy, the patient should be monitored carefully and bimekizumab should not be administered until the infection resolves.

Pre-treatment evaluation for tuberculosis (TB)

Prior to initiating treatment with bimekizumab, patients should be evaluated for TB infection. Bimekizumab should not be given in patients with active TB (see section 4.3). Patients receiving bimekizumab should be monitored for signs and symptoms of active TB. Anti-TB therapy should be considered prior to initiating bimekizumab in patients with a past history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed.

Inflammatory bowel disease

Cases of new or exacerbations of inflammatory bowel disease have been reported with bimekizumab (see section 4.8). Bimekizumab is not recommended in patients with inflammatory bowel disease. If a patient develops signs and symptoms of inflammatory bowel disease or experiences an exacerbation of pre-existing inflammatory bowel disease, bimekizumab should be discontinued and appropriate medical management should be initiated.

Hypersensitivity

Serious hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions have been observed with IL-17 inhibitors. If a serious hypersensitivity reaction occurs, administration of bimekizumab should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Vaccinations

Prior to initiating therapy with bimekizumab, completion of all age appropriate immunizations according to current immunization guidelines should be considered.

Live vaccines should not be given in patients treated with bimekizumab.

Patients treated with bimekizumab may receive inactivated or non-live vaccinations. Healthy individuals who received a single 320 mg dose of bimekizumab two weeks prior to vaccination with an inactivated seasonal influenza vaccine had similar antibody responses compared to individuals who did not receive bimekizumab prior to vaccination.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose, that is to say essentially “sodium free”.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

There is no direct evidence for the role of IL-17A or IL-17F in the expression of CYP450 enzymes. The formation of some CYP450 enzymes is suppressed by increased levels of cytokines during chronic inflammation. Thus, anti-inflammatory treatments, such as with the IL-17A and IL-17F inhibitor bimekizumab, may result in normalisation of CYP450 levels with accompanying lower exposure of CYP450-metabolised medicinal products. Therefore, a clinically relevant effect on CYP450 substrates with a narrow therapeutic index, in which the dose is individually adjusted (e.g. warfarin) cannot be excluded. On initiation of bimekizumab therapy in patients being treated with these types of medicinal products, therapeutic monitoring should be considered.

Live vaccines should not be given concurrently with bimekizumab (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use an effective method of contraception during treatment and for at least 17 weeks after treatment.

Pregnancy

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 (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Bimzelx during pregnancy.

Breast-feeding

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.

Fertility

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 (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Bimzelx has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions were upper respiratory tract infections (14.5%) (most frequently nasopharyngitis) and oral candidiasis (7.3%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions from clinical studies (Table 1) are classified by MedDRA System Organ Class and frequency, using the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: List of adverse reactions

System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Very common	Upper respiratory tract infections
	Common	Oral candidiasis, Tinea infections, Ear infections, Herpes simplex infections, Oropharyngeal candidiasis, Gastroenteritis, Folliculitis
	Uncommon	Mucosal and cutaneous candidiasis (including oesophageal candidiasis), Conjunctivitis
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Neutropenia
Nervous System disorders	Common	Headache
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Inflammatory bowel disease
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Dermatitis and eczema, Acne
General disorders and administration site conditions	Common	Injection site reactions ^a , Fatigue

^{a)} Includes: injection site erythema, reaction, oedema, pain, swelling.

Description of selected adverse reactions

Infections

In the placebo-controlled period of Phase III clinical studies in plaque psoriasis, infections were reported in 36.0% of patients treated with bimekizumab for up to 16 weeks compared with 22.5% of patients treated with placebo. Serious infections occurred in 0.3% of patients treated with bimekizumab and 0% treated with placebo.

The majority of infections consisted of non-serious mild to moderate upper respiratory tract infections such as nasopharyngitis. There were higher rates of oral and oropharyngeal candidiasis in patients treated with bimekizumab consistent with the mechanism of action (7.3% and 1.2% respectively compared to 0% for placebo-treated patients). More than 98% of cases were non-serious, mild or moderate in severity, and did not require treatment discontinuation. A slightly higher incidence of oral candidiasis was reported in patients < 70 kg (8.5% *versus* 7.0% in patients ≥ 70 kg).

Over the entire treatment period of Phase III studies in plaque psoriasis, infections were reported in 63.2% of patients treated with bimekizumab (120.4 per 100 patient-years). Serious infections were reported in 1.5% of patients treated with bimekizumab (1.6 per 100 patient-years) (see section 4.4).

Neutropenia

Neutropenia was observed with bimekizumab in phase III clinical studies in plaque psoriasis. Over the entire treatment period of Phase III studies, neutropenia grade 3/4 were observed in 1% of patients treated with bimekizumab. Most cases were transient and did not require treatment discontinuation. No serious infections were associated with neutropenia.

Hypersensitivity

Serious hypersensitivity reactions including anaphylactic reactions have been observed with IL-17 inhibitors.

Immunogenicity

Approximately 45% of plaque psoriasis patients treated with bimekizumab up to 56 weeks at the recommended dosing regimen (320 mg every 4 weeks up to week 16 and 320 mg every 8 weeks thereafter) developed anti-drug antibodies. Of the patients who developed anti-drug antibodies, approximately 34% (16% of all patients treated with bimekizumab) had antibodies that were classified as neutralising. No evidence of altered clinical response, or significantly altered safety profile was associated with anti-bimekizumab antibodies development.

Elderly patients (≥65 years)

Elderly patients may be more likely to experience certain adverse reactions such as oral candidiasis, dermatitis and eczema when using bimekizumab. In the placebo-controlled period of Phase III clinical studies in plaque psoriasis, oral candidiasis was observed in 18.2% of patients ≥65 years *versus* 6.3 % in <65 years, dermatitis and eczema in 7.3% of patients ≥65 years *versus* 2.8% in <65 years.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system** listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Single doses of 640 mg intravenously or 640 mg subcutaneously, followed by 320 mg subcutaneously every two weeks for five doses have been administered in clinical studies without dose-limiting toxicity. In the event of overdose, it is recommended that the patient be monitored for any signs and symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, interleukin inhibitors, ATC code: L04AC21

Mechanism of action

Bimekizumab is a humanised IgG1/κ monoclonal antibody that selectively binds with high affinity to IL-17A, IL-17F and IL-17AF cytokines, blocking their interaction with the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. Elevated concentrations of IL-17A and IL-17F have been implicated in the pathogenesis of several immune-mediated inflammatory diseases including plaque psoriasis. Bimekizumab inhibits these proinflammatory cytokines, resulting in the normalization of skin inflammation and as a consequence improvement in clinical symptoms associated with psoriasis. From

in vitro models, bimekizumab was shown to inhibit psoriasis-related gene expression and cytokine production to a greater extent than inhibition of IL-17A alone.

Clinical efficacy and safety

The safety and efficacy of bimekizumab was evaluated in 1,480 patients with moderate to severe plaque psoriasis in three Phase 3 multicenter, randomised, placebo and/or active comparator-controlled studies. Patients were at least 18 years of age, had a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥ 12 and Body Surface Area (BSA) affected by psoriasis (PSO) $\geq 10\%$, an Investigators Global Assessment (IGA) score ≥ 3 on a 5-point scale and were candidates for systemic psoriasis therapy and/or phototherapy. The efficacy and safety of bimekizumab were evaluated *versus* placebo and ustekinumab (BE VIVID – PS0009), *versus* placebo (BE READY – PS0013) and *versus* adalimumab (BE SURE - PS0008).

The BE VIVID study evaluated 567 patients for 52 weeks where patients were randomised to receive either bimekizumab 320 mg every 4 weeks, ustekinumab (45 mg or 90 mg, depending on patient weight, at baseline and week 4 and then every 12 weeks), or placebo for an initial 16 weeks, followed by bimekizumab 320 mg every 4 weeks.

The BE READY study evaluated 435 patients for 56 weeks. Patients were randomised to receive bimekizumab 320 mg every 4 weeks or placebo. At week 16, patients who achieved a PASI 90 response entered the 40-week randomised withdrawal period. Patients initially randomised to bimekizumab 320 mg every 4 weeks were re-randomised to either bimekizumab 320 mg every 4 weeks or bimekizumab 320 mg every 8 weeks or placebo (i.e. withdrawal of bimekizumab). Patients initially randomised to placebo continued to receive placebo provided they were PASI 90 responders. Patients who did not achieve a PASI 90 response at week 16 entered an open-label escape arm and received bimekizumab 320 mg every 4 weeks for 12 weeks. Patients who relapsed (did not achieve PASI 75 response) during the randomised withdrawal period also entered the 12-week escape arm.

The BE SURE study evaluated 478 patients for 56 weeks. Patients were randomised to receive either bimekizumab 320 mg every 4 weeks through week 56, bimekizumab 320 mg every 4 weeks through week 16 followed by bimekizumab 320 mg every 8 weeks through week 56 or adalimumab as per labeling recommendation through Week 24 followed by bimekizumab 320 mg every 4 weeks through week 56.

Baseline characteristics were consistent across all 3 studies: patients were predominantly male (70.7%) and white (84.1%), with a mean age of 45.2 years (18 to 83 years), and 8.9% were ≥ 65 years of age. The median baseline BSA was 20%, the median baseline PASI score was 18 and the baseline IGA score was severe in 33% of patients. The median baseline scores for Patient Symptoms Diary (PSD) pain, itch and scaling items ranged between 6 and 7 on a 0-10 points scale and the median baseline Dermatology Life Quality Index (DLQI) total score was 9.

Across all 3 studies, 38% of patients had received a prior biologic therapy; 23% had received at least one anti-IL17 agent (primary anti-IL17 failures were excluded) and 13% had received at least one TNF-antagonist. Twenty-two percent were naïve to any systemic therapy (including non-biologic and biologic) and 39% of patients had received prior phototherapy or photochemotherapy.

The efficacy of bimekizumab was evaluated with respect to impact on skin disease overall, specific body locations (scalp, nails, palms and soles), patient reported symptoms and impact on quality of life. The two co-primary endpoints in all 3 studies were the proportion of patients who achieved 1) a PASI 90 response and 2) an IGA “clear or almost clear” (IGA 0/1 with at least two points improvement from baseline) response at week 16. PASI 100, IGA 0 response at week 16 and PASI 75 response at week 4 were secondary endpoints in all 3 studies.

Skin disease overall

Treatment with bimekizumab resulted in significant improvement across efficacy endpoints compared to placebo, ustekinumab or adalimumab at week 16. The main efficacy results are shown in Table 2.

Table 2: Summary of clinical responses in BE VIVID, BE READY and BE SURE

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N= 83) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 321) n (%)	Ustekinumab (N=163) n (%)	Placebo (N= 86) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 349) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 319) n (%)	Adalimumab (N= 159) n (%)
PASI 100 Week 16	0 (0.0)	188 (58.6) ^a	34 (20.9)	1 (1.2)	238 (68.2) ^a	194 (60.8) ^a	38 (23.9)
PASI 90 Week 16	4 (4.8)	273 (85.0) ^{a, b}	81 (49.7)	1 (1.2)	317 (90.8) ^a	275 (86.2) ^a	75 (47.2)
PASI 75 Week 4	2 (2.4)	247 (76.9) ^{a, b}	25 (15.3)	1 (1.2)	265 (75.9) ^a	244 (76.5) ^a	50 (31.4)
PASI 75 Week 16	6 (7.2)	296 (92.2)	119 (73.0)	2 (2.3)	333 (95.4)	295 (92.5)	110 (69.2)
IGA 0 Week 16	0 (0.0)	188 (58.6) ^a	36 (22.1)	1 (1.2)	243 (69.6) ^a	197 (61.8)	39 (24.5)
IGA 0/1 Week 16	4 (4.8)	270 (84.1) ^{a, b}	87 (53.4)	1 (1.2)	323 (92.6) ^a	272 (85.3) ^a	91 (57.2)
Absolute PASI ≤ 2 Week 16	3 (3.6)	273 (85.0)	84 (51.5)	1 (1.2)	315 (90.3)	280 (87.8)	86 (54.1)
PSD Pain improvement ≥4 (N) Week 16	(N=48) 5 (10.4)	(N=190) 140 (73.7)	(N=90) 54 (60.0)	(N=49) 0 (0.0)	(N=209) 148 (70.8)	(N=222) 143 (64.4)	(N=92) 43 (46.7)
PSD Itch improvement ≥4 (N) Week 16	(N=53) 6 (11.3)	(N=222) 151 (68.0)	(N=104) 57 (54.8)	(N=60) 0 (0.0)	(N=244) 161 (66.0)	(N=248) 153 (61.7)	(N=107) 42 (39.3)
PSD Scaling improvement ≥4 (N) Week 16	(N=56) 6 (10.7)	(N=225) 171 (76.0)	(N=104) 59 (56.7)	(N=65) 1 (1.5)	(N=262) 198 (75.6)	(N=251) 170 (67.7)	(N= 109) 42 (38.5)

Bimekizumab 320 mg Q4W= bimekizumab every 4 weeks. Non-Responder Imputation (NRI) is used.

IGA 0/1 response was defined as Clear (0) or Almost Clear (1) with at least a 2-category improvement from Baseline at week 16. IGA 0 response was defined as Clear (0) with at least a 2-category improvement from Baseline at week 16.

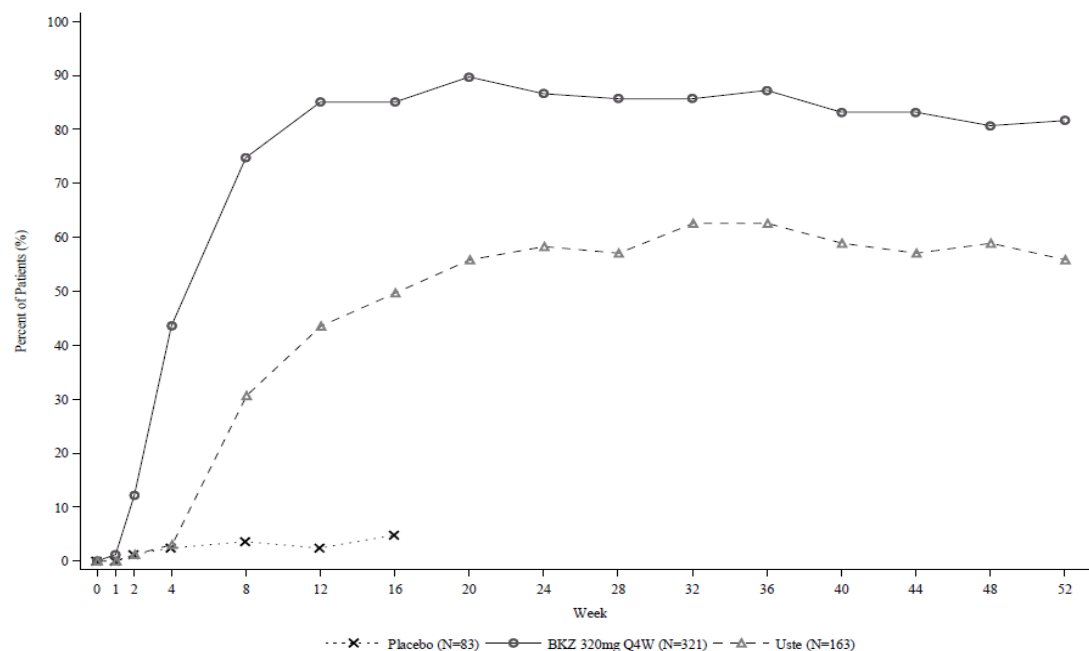
PSD is a Patient Symptoms Diary, also referred to as Psoriasis Symptoms and Impacts Measure (P-SIM), measuring psoriasis symptom severity on a scale from 0 (no symptoms) to 10 (very severe symptoms). Response is defined as a decrease ≥4 from baseline to week 16 for pain, itch and scaling on a scale from 0 to 10.

a) p<0.001 versus placebo (BE VIVID and BE READY), versus adalimumab (BE SURE), adjusted for multiplicity.

b) p<0.001 versus ustekinumab (BE VIVID), adjusted for multiplicity.

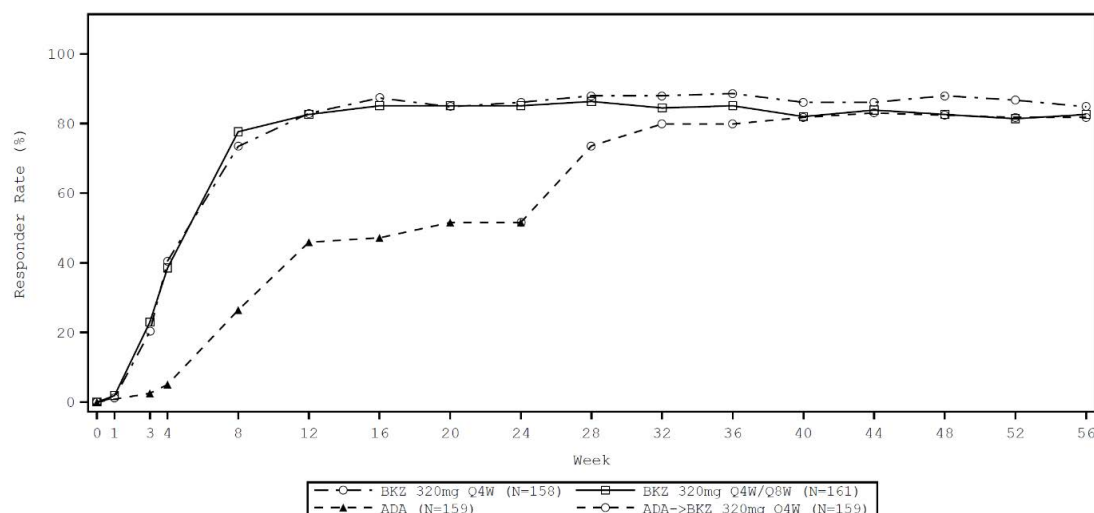
Bimekizumab was associated with a rapid onset of efficacy. In BE VIVID, at week 2 and week 4, PASI 90 response rates were significantly higher for bimekizumab-treated patients (12.1% and 43.6% respectively) compared to placebo (1.2% and 2.4% respectively) and ustekinumab (1.2% and 3.1% respectively).

In the BE VIVID study, at week 52, bimekizumab-treated patients (every 4 weeks) achieved significantly higher response rates than the ustekinumab-treated patients on the endpoints of PASI 90 (81.9% bimekizumab vs 55.8% ustekinumab, p<0.001), IGA 0/1 (78.2% bimekizumab vs 60.7% ustekinumab, p<0.001) and PASI 100 (64.5% bimekizumab vs 38.0% ustekinumab).

Figure 1: PASI 90 responder rates over time in BE VIVID

BKZ 320 mg Q4W=bimekizumab every 4 weeks; Uste=ustekinumab. NRI is used.

In the BE SURE study at week 24, a significantly higher percentage of patients treated with bimekizumab (Q4W/Q4W and Q4W/Q8W combined dosing arms) achieved PASI 90 and IGA 0/1 responses as compared with adalimumab (85.6% and 86.5% respectively vs 51.6% and 57.9% respectively, $p < 0.001$). At week 56, 70.2% of patients treated with bimekizumab Q8W achieved a PASI 100 response. Among the 65 adalimumab non-responders at week 24 ($< \text{PASI } 90$), 78.5% achieved a PASI 90 response after 16 weeks of treatment with bimekizumab. The safety profile observed in patients who switched from adalimumab to bimekizumab without a wash-out period was similar to patients who initiated bimekizumab after wash out of prior systemic therapies.

Figure 2: PASI 90 responder rates over time in BE SURE

BKZ 320 mg Q4W = bimekizumab every 4 weeks; BKZ 320 mg Q8W = bimekizumab every 8 weeks; ADA= adalimumab. Patients in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at week 16. Patients in the ADA/BKZ 320 mg Q4W group switched from ADA to BKZ Q4W at week 24. NRI is used.

The efficacy of bimekizumab was demonstrated regardless of age, gender, race, disease duration, body weight, PASI baseline severity and previous treatment with a biologic. Bimekizumab was efficacious in prior biologic exposed patients, including anti-TNF / anti IL-17 and in systemic treatment-naïve patients. Efficacy in patients with primary failure to anti-IL17 has not been investigated.

Based on population PK/ PD analysis and supported by clinical data, patients with higher body weight (≥ 120 kg) who did not achieve complete skin clearance at week 16 benefited from continued bimekizumab 320 mg every four weeks (Q4W) after the initial 16 weeks of treatment. In the BE SURE study, patients received bimekizumab 320 mg Q4W through week 16, followed by either Q4W or every eight weeks (Q8W) dosing through week 56, regardless of responder status at week 16. Patients in the ≥ 120 kg group (N=37) on the Q4W maintenance regimen showed greater improvement in PASI100 between week 16 (23.5%) and week 56 (70.6%) compared to those on the Q8W maintenance regimen (week 16: 45.0% vs week 56: 60.0%).

Improvements were observed in psoriasis involving the scalp, nails, palms and soles in patients treated with bimekizumab at week 16 (see Table 3).

Table 3: Scalp, palmoplantar and nail responses in BE VIVID, BE READY and BE SURE at week 16

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo	Bimekizumab 320 mg Q4W	Ustekinumab	Placebo	Bimekizumab 320 mg Q4W	Bimekizumab 320 mg Q4W	Adalimumab
Scalp IGA (N)^a	(72)	(285)	(146)	(74)	(310)	(296)	(138)
Scalp IGA 0/1, n (%)	11 (15.3)	240 (84.2) ^b	103 (70.5)	5 (6.8)	286 (92.3) ^b	256 (86.5)	93 (67.4)
pp-IGA (N)^a	(29)	(105)	(47)	(31)	(97)	(90)	(34)
pp-IGA 0/1, n (%)	7 (24.1)	85 (81.0)	39 (83.0)	10 (32.3)	91 (93.8)	75 (83.3)	24 (70.6)
mNAPSI 100 (N)^a	(51)	(194)	(109)	(50)	(210)	(181)	(95)
mNAPSI 100, n (%)	4 (7.8)	57 (29.4)	15 (13.8)	3 (6.0)	73 (34.8)	54 (29.8)	21 (22.1)

Bimekizumab 320 mg Q4W= bimekizumab every 4 weeks. Non responder imputation (NRI) is used.

Scalp IGA 0/1 and pp-IGA 0/1 responses were defined as Clear (0) or Almost Clear (1) with ≥ 2 category improvement relative to Baseline.

^a) Include only patients with a scalp Investigator Global Assessment (IGA) of 2 or greater, a palmoplantar IGA of 2 or greater and a modified Nail Psoriasis and Severity Index (mNAPSI) score > 0 at baseline.

^b) $p < 0.001$ versus placebo, adjusted for multiplicity

Scalp IGA and palmoplantar IGA responses in bimekizumab-treated patients were maintained through week 52 / 56. Nail psoriasis continued to improve beyond week 16. In BE VIVID, at week 52, 60.3% of patients treated with bimekizumab 320 mg every 4 weeks achieved complete nail clearance (mNAPSI 100). In BE READY, at week 56, 67.7% and 69.8% of week 16 PASI 90 responders achieved complete nail clearance with bimekizumab 320 mg every 8 weeks and bimekizumab 320 mg every 4 weeks respectively.

Maintenance of response

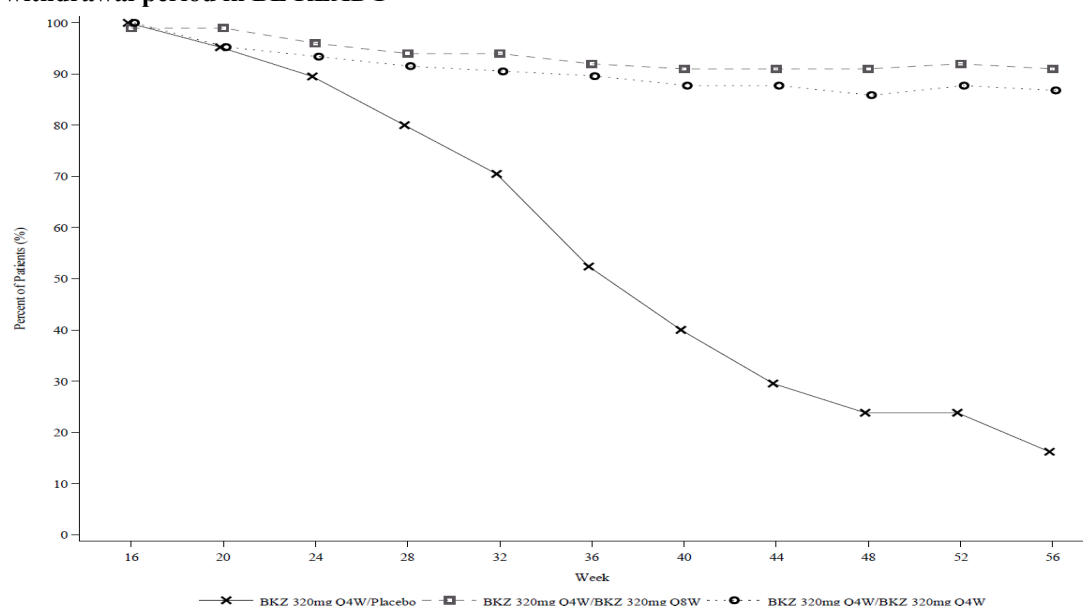
Table 4: Maintenance of responses with bimekizumab at week 52 in PASI100, PASI90, IGA 0/1 and Absolute PASI ≤ 2 responders at week 16*

PASI 100		PASI 90		IGA 0/1		Absolute PASI ≤ 2	
320mg Q4W (N=355)	320mg Q8W (N=182)	320mg Q4W (N=516)	320mg Q8W (N=237)	320mg Q4W (N=511)	320mg Q8W (N=234)	320mg Q4W (N=511)	320mg Q8W (N=238)
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
295 (83.1)	161 (88.5)	464 (89.9)	214 (90.3)	447 (87.5)	214 (91.5)	460 (90.0)	215 (90.3)

* Integrated analysis of BE VIVID, BE READY and BE SURE. NRI is used.

320 mg Q4W: bimekizumab 320 mg every 4 weeks followed by bimekizumab 320 mg every 4 weeks from week 16.

320 mg Q8W: bimekizumab 320 mg every 4 weeks followed by bimekizumab 320 mg every 8 weeks from week 16.

*Durability of response (after bimekizumab discontinuation)***Figure 3: PASI 90 responder rates over time for PASI 90 responders at week 16 – Randomized withdrawal period in BE READY**

NRI is used.

At week 16, 105 study participants started the Randomized-Withdrawal Period in the bimekizumab 320 mg Q4W/placebo group, 100 in the bimekizumab 320 mg Q4W/Q8W group, and 106 in the bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W group.

In BE READY, for PASI 90 responders at week 16 who were re-randomised to placebo and withdrawn from bimekizumab, the median time to relapse, defined as loss of PASI 75, was approximately 28 weeks (32 weeks after the last bimekizumab dose). Among these patients, 88.1% regained a PASI 90 response within 12 weeks of restarting treatment with bimekizumab 320 mg every 4 weeks.

Health-related Quality of Life / Patient reported outcomes

Across all 3 studies, a greater proportion of patients treated with bimekizumab experienced no impact of psoriasis on their quality of life as measured by the Dermatology Life Quality Index (DLQI) compared to placebo and active comparator-treated patients at week 16 (Table 5).

Table 5: Quality of life in study BE VIVID, BE READY and BE SURE

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N= 83) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 321) n (%)	Ustekinumab (N= 163) n (%)	Placebo (N= 86) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 349) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 319) n (%)	Adalimumab (N= 159) n (%)
DLQI 0/1^a							
Baseline	3 (3.6)	16 (5.0)	5 (3.1)	4 (4.7)	11 (3.2)	10 (3.1)	13 (8.2)
DLQI 0/1^a							
Week 16	10 (12.0)	216 (67.3)	69 (42.3)	5 (5.8)	264 (75.6)	201 (63.0)	74 (46.5)

^{a)} DLQI absolute score of 0 or 1 indicates no impact of the disease on health-related quality of life. NRI is used.

DLQI 0/1 responses continued to increase beyond week 16 and then were maintained through week 52 / 56. In BE VIVID, DLQI 0/1 response rate at week 52 was 74.8% in patients treated with bimekizumab 320 mg every 4 weeks. In BE SURE at week 56, 78.9% and 74.1% of patients had a DLQI 0/1 with bimekizumab 320 mg every 8 weeks and bimekizumab 320 mg every 4 weeks, respectively.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Bimzelx in one or more subsets of the paediatric population in psoriasis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Based on population pharmacokinetic analysis, following a single subcutaneous dose of 320 mg in plaque psoriasis patients, bimekizumab reached a median (2.5th and 97.5th percentile) peak plasma concentration of 25 (12 -50) µg/mL, between 3 and 4 days post dose.

Population pharmacokinetic analysis showed that bimekizumab was absorbed with an average absolute bioavailability of 70.1% in healthy volunteers.

Based on simulated data, the median (2.5th and 97.5th percentile) peak and trough concentration at steady-state following subcutaneous administration of 320 mg every 4 weeks are 43 (20-91) µg/mL and 20 (7-50) µg/mL respectively and steady-state is reached after approximately 16 weeks with every 4 weeks dosing regimen. Compared with exposure after a single dose, the population pharmacokinetic analysis showed that patients exhibited a 1.74-fold increase in peak plasma concentrations and area under the curve (AUC) following repeated four weekly dosing.

After switching from the 320 mg every 4 weeks dosing regimen to 320 mg every 8 weeks dosing regimen at week 16, steady-state is achieved approximately 16 weeks after the switch. Median (2.5th and 97.5th percentile) peak and trough plasma concentrations are 30 (14 -60) µg/mL and 5 (1-16) µg/mL respectively.

Distribution

Based on population pharmacokinetic analyses, the median (coefficient of variation %) volume of distribution (V/F) at steady state was 11.2 (30.5%) L in plaque psoriasis patients.

Biotransformation

Bimekizumab is a monoclonal antibody and is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous immunoglobulins.

Elimination

Based on population pharmacokinetic analyses, the median (coefficient of variation %) apparent clearance (CL/F) of bimekizumab was 0.337 L/day (32.7%) and the mean terminal elimination half-life of bimekizumab was 23 days in clinical studies in patients with plaque psoriasis.

Linearity/non-linearity

Bimekizumab exhibited dose-proportional pharmacokinetics in patients with plaque psoriasis over a dose range from 64 mg to 480 mg following multiple subcutaneous administrations, with apparent clearance (CL/F) being independent of dose.

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic relationship

A population pharmacokinetic/pharmacodynamic model was developed using all available data in moderate to severe plaque psoriasis patients. The analysis showed that higher bimekizumab concentrations are related to better Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and Investigators Global Assessment (IGA) response. A dose of 320 mg every 4 weeks was shown to be an appropriate dose for

the initial treatment period and 320 mg every 8 weeks thereafter is appropriate for the maintenance period for the majority of moderate to severe plaque psoriasis patients (see Special Populations, Body weight).

Special populations

Body weight

Population pharmacokinetic modelling indicated that exposure decreased as body weight increased. The average plasma concentration in adult patients weighing ≥ 120 kg following a 320 mg subcutaneous injection was predicted to be at least 30% lower than in adult patients weighing 90 kg. Dose adjustment may be appropriate in some patients (see section 4.2).

Elderly

Based on population pharmacokinetic analysis with a limited number of elderly patients (n=110 for age ≥ 65 years and n= 14 for age ≥ 75 years), apparent clearance (CL/F) in elderly patients and patients less than 65 years of age was similar. No dose adjustment is required (see section 4.2).

Renal impairment or hepatic impairment

No specific studies have been conducted to determine the effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of bimekizumab. The renal elimination of intact bimekizumab, an IgG monoclonal antibody, is expected to be low and of minor importance. Similarly, IgGs are mainly eliminated via intracellular catabolism and hepatic impairment is not expected to influence clearance of bimekizumab. Based on population pharmacokinetic analyses, hepatic function markers (ALT/bilirubin) did not have any impact on bimekizumab clearance in patients with plaque psoriasis.

Race

No clinically meaningful differences in bimekizumab exposure were observed in Japanese subjects compared to Caucasian subjects in a clinical pharmacokinetic study. No dose adjustment is required.

Gender

Population pharmacokinetic modelling indicated females may have 10% faster apparent clearance (CL/F) compared to males and it is not clinically meaningful. No dose adjustment is required.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on tissue cross-reactivity testing, repeat-dose toxicity studies (including safety pharmacology endpoints and assessment of fertility-related endpoints) and evaluation of pre- and postnatal development in the cynomolgus monkey.

In cynomolgus monkeys, bimekizumab-related effects were limited to mucocutaneous changes consistent with pharmacologic modulation of commensal microflora.

No mutagenicity or carcinogenicity studies were conducted with bimekizumab. However monoclonal antibodies are not expected to damage DNA or chromosomes. In a 26-week chronic toxicology study in cynomolgus monkeys there were no pre-neoplastic or neoplastic lesions observed at a dose resulting in 109 times the human exposure at 320 mg every 4 weeks.

In a peri- and postnatal development study in the cynomolgus monkey, bimekizumab showed no effects on gestation, parturition, infant survival, foetal and postnatal development when administered throughout organogenesis until parturition at a dose 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.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glycine
Sodium acetate trihydrate
Glacial acetic acid
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled syringe

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

The pre-filled syringe may be stored at room temperature (up to 25°C) for a single period of maximum 25 days with protection from light. Once removed from the refrigerator and stored under these conditions, discard after 25 days or by the expiry date printed on the container, whichever occurs first. A field for the date is provided on the carton to record the date removed from the refrigerator.

Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled pen

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.

Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

The pre-filled pen may be stored at room temperature (up to 25°C) for a single period of maximum 25 days with protection from light. Once removed from the refrigerator and stored under these conditions, discard after 25 days or by the expiry date printed on the container, whichever occurs first. A field for the date is provided on the carton to record the date removed from the refrigerator.

6.5 Nature and contents of container

Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled syringe

One mL pre-filled syringe (type I glass) with a fluoropolymer-laminated bromobutyl rubber stopper, staked 27G, ½" thin wall needle, and a polypropylene rigid needle shield assembled in a passive safety device.

Pack size of 1 pre-filled syringe.
Pack size of 2 pre-filled syringes.
Multipack containing 3 (3 packs of 1) pre-filled syringes.
Multipack containing 4 (2 packs of 2) pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled pen

One mL pre-filled pen containing a pre-filled syringe (type I glass) with a fluoropolymer-laminated bromobutyl rubber stopper, staked 27G, ½” thin wall needle, and a polypropylene rigid needle shield.

Pack size of 1 pre-filled pen.

Pack size of 2 pre-filled pens.

Multipack containing 3 (3 packs of 1) pre-filled pens.

Multipack containing 4 (2 packs of 2) pre-filled pens.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled syringe

EU/1/21/1575/001

EU/1/21/1575/002

EU/1/21/1575/003

EU/1/21/1575/004

Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled pen

EU/1/21/1575/005

EU/1/21/1575/006

EU/1/21/1575/007

EU/1/21/1575/008

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1.6.1.2 EUにおける製品特性概要 和訳

▼本薬は追加モニタリングの対象である。これにより新たな安全性情報を速やかに特定することができる。医療従事者には、副作用の疑いに関してはすべて報告することが求められる。副作用の報告方法については4.8項を参照。

1. 医薬品名

Bimzelx 注射液 160mg (プレフィルドシリンジ)

Bimzelx 注射液 160mg (プレフィルドペン)

2. 定性的・定量的組成

Bimzelx 注射液 160mg (プレフィルドシリンジ)

1mL プレフィルドシリンジ 1 本につき、ビメキズマブ 160mg を含有する。

Bimzelx 注射液 160mg (プレフィルドペン)

1mL プレフィルドペン 1 本につき、ビメキズマブ 160mg を含有する。

ビメキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞株により産生される遺伝子組換えヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。

添加剤一覧については、6.1 項を参照。

3. 剤形

注射剤溶液 (注射剤)

淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液。

4. 臨床に関する事項

4.1 効能・効果

Bimzelx は、全身療法の対象となる中等度から重度の尋常性乾癬の成人患者の治療に使用される。

4.2 用法・用量及び投与方法

Bimzelx は、尋常性乾癬の診断及び治療経験を有する医師の指導・監督のもとで使用することを目的としている。

用法・用量

成人尋常性乾癬患者での推奨用量として、320mg (160mg を 2 回皮下注) を 0、4、8、12 及び 16 週に投与し、それ以降は 8 週間隔で投与する。

16 週の治療によって症状改善がみられない患者では、治療中止を検討すること。

特別な集団

肥満の患者

16 週時に皮膚症状の完全な消失を達成しなかった体重 120kg 以上の患者では、16 週以降も 320mg を 4 週間隔で投与することにより、更に治療効果の改善がみられる可能性がある（5.1 項を参照）。

高齢者（65 歳以上）

用量調節の必要はない（5.2 項を参照）。

腎機能障害又は肝機能障害

ビメキズマブではこれらの患者集団を対象とした試験を実施していない。薬物動態に基づき、用量調節は必要ないと考えられる（5.2 項を参照）。

小児集団

18 歳未満の小児及び青少年における有効性及び安全性は確立されていない。小児に関するデータはない。

投与方法

本剤は皮下注射により投与する。

注射に適した部位は、大腿部、腹部および上腕部である。注射部位を変え、乾癬の局面又は皮膚が敏感な部位、あざ、紅斑、硬結がある部位には投与しないこと。

プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンは振とうしないこと。

皮下注射の手技について適切な訓練を受けた後、医師が適切と判断し、かつ必要に応じた医学的なフォローアップのもとで、患者はプレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンにより Bimzelx の自己注射を行うことができる。患者に対しては、添付文書に記載されている使用説明書に従って、Bimzelx の全量を注射するよう指導すること。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載した添加剤のいずれかに対する過敏症。

臨床的に重要な活動性の感染症（例えば、活動性結核。4.4 項を参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを向上させるため、投与した製剤の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

感染症

ビメキズマブは、上気道感染、口腔カンジダ症等の感染症のリスクを増大させる可能性がある（4.8 項を参照）。

慢性感染症や反復性感染の既往を有する患者にビメキズマブの投与を検討する際には注意を払うこと。臨床的に重要な活動性の感染症を有する患者では、感染症が回復する又は適切に治療されるまで、ビメキズマブの投与を開始しないこと（4.3 項を参照）。

ビメキズマブによる治療中に感染症を示唆する徴候又は症状が現れた場合、医師の助言を受けるよう患者に指導すること。臨床的に重要な感染症を発現した場合、又は標準治療が無効な場合には、注意深くモニタリングを行い、感染症が回復するまでビメキズマブを投与しないこと。

投与前の結核（TB）評価

ビメキズマブによる治療を開始する前に、患者の TB 感染の有無を確認すること。活動性 TB 患者にビメキズマブを投与しないこと（4.3 項を参照）。ビメキズマブ投与患者では、活動性 TB の徴候及び症状をモニタリングすること。適切な治療過程を確認できない潜伏又は活動性 TB の既往を有する患者では、ビメキズマブの投与開始に先立ち、抗結核療法を検討すること。

炎症性腸疾患

ビメキズマブでは、炎症性腸疾患を発現又は増悪した症例が報告されている（4.8 項を参照）。炎症性腸疾患患者へのビメキズマブ投与は推奨されない。炎症性腸疾患の徴候及び症状が認められた場合、又は既存の炎症性腸疾患の増悪が認められた場合には、ビメキズマブの投与を中止し、適切な医学的管理を開始すること。

過敏症

IL-17 阻害剤では、アナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症反応が認められている。重篤な過敏症反応があらわれた場合には、直ちにビメキズマブの投与を中止し、適切な治療を開始すること。

ワクチン接種

ビメキズマブによる治療に先立ち、現在の予防接種ガイドラインに従って、その年代で適切なすべてのワクチン接種の完了を検討すること。

ビメキズマブによる治療を受けている患者では、生ワクチン接種は行わないこと。

ビメキズマブの投与中に不活化又は非生ワクチン接種は可能である。不活化季節性インフルエンザワクチン接種 2 週間前にビメキズマブ 320mg を単回投与した健康な被験者と、接種前にビメキズマブを投与しなかった被験者を比較した際、同様の抗体反応が認められている。

添加物

本剤に含まれるナトリウムは 1 回の用量あたり 1mmol（23mg）未満であり、本質的に“ナトリウムフリー”である。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は実施していない。

IL-17A 又は IL-17F が CYP450 酵素発現に果たす役割について、直接的なエビデンスはない。慢性的な炎症状態では、サイトカイン値上昇により CYP450 酵素の産出が抑制されることがある。そのため、IL-17A 及び IL-17F を阻害するビメキズマブのような抗炎症治療により、CYP450 値が正常化することで、CYP450 で代謝される薬剤の曝露が減少する可能性がある。したがって、治療域が狭く個別に用量調節される CYP450 代謝薬（ワルファリン等）への臨床的に重要な影響を否定でき

ない。これらのタイプの薬剤を投与されている患者に対し、ビメキズマブでの治療を開始する際には、治療観察の実施を検討すること。

ビメキズマブ投与中に生ワクチン接種は行わないこと（4.4 項を参照）。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊娠の可能性のある女性

妊娠する可能性のある女性は、投与期間中及び投与終了後少なくとも 7 週間は、有効な避妊法を実施すること。

妊娠

妊婦におけるビメキズマブの使用に関するデータ量は限られている。動物試験では、妊娠、胚／胎児発生、出産及び生後発育への直接的又は間接的な悪影響は示唆されなかった（5.3 項を参照）。予防的措置として、妊娠中の Bimzelx の使用は避けることが望ましい。

授乳

ビメキズマブがヒト乳汁中に移行するかは不明である。新生児／乳児へのリスクは除外できない。授乳を中止するか、Bimzelx による治療を中止する／控えるかについては、子供に対する授乳のベネフィットと女性に対する治療のベネフィットを考慮して決定する必要がある。

受胎能

ヒトの受胎能に対するビメキズマブの影響は検討されていない。動物試験では、受胎能に関して直接的又は間接的な有害な影響は示されなかった（5.3 項を参照）。

4.7 自動車の運転及び機械の操作への影響

Bimzelx は、自動車の運転及び機械の操作の能力に対して、影響を与えない又は無視できる程度である。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

最もよくみられた副作用は、上気道感染（14.5%）（主に上咽頭炎）及び口腔カンジダ症（7.3%）であった。

副作用一覧表

ビメキズマブの副作用は、MedDRA 器官別大分類および頻度によって分類し、次の標記法を用いた（表 1）：Very common（ $\geq 1/10$ ）、Common（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、Uncommon（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）、rare（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1000$ ）、Very rare（ $< 1/10,000$ ）、Not known（利用可能なデータからでは予測できない）。

表 1：副作用一覧

器官別大分類	発現頻度	副作用
感染症および寄生虫症	Very common	上気道感染
	Common	口腔カンジダ症、 白癬感染、 耳感染、 単純ヘルペス感染、 中咽頭カンジダ症、 胃腸炎、 毛包炎
	Uncommon	粘膜及び皮膚のカンジダ症（食道カンジダ症含む）、 結膜炎
血液およびリンパ系障害	Uncommon	好中球減少症
神経系障害	Common	頭痛
胃腸障害	Uncommon	炎症性腸疾患
皮膚および皮下組織障害	Common	皮膚炎と湿疹、 ざ瘡
一般・全身障害および投与部位の状態	Common	注射部位反応 ^{a)} 、 疲労
^{a)} 注射部位紅斑、反応、浮腫、疼痛、腫脹を含む。		

特定の副作用に関する説明

感染症

尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験のプラセボ対照期間において、ビメキズマブを最大 16 週間投与した患者の 36.0%で感染症が報告されたのに対し、プラセボを投与した患者では 22.5%で感染症が報告された。重篤な感染症は、ビメキズマブ群 0.3%、プラセボ群 0%に認められた。

感染症の多くは、上咽頭炎等の非重篤な軽度から中等度の上気道感染であった。ビメキズマブを投与した患者では、作用機序に一致して、口腔及び中咽頭カンジダ症の発現率が高かった（それぞれ 7.3%及び 1.2%に対し、プラセボを投与した患者では 0%であった）。98%以上の症例が、非重篤、軽度又は中等度であり、投与を中止する必要はなかった。70kg 未満の患者では、口腔カンジダ症の発現率がわずかに高いことが報告された（8.5%に対し、70kg 以上の患者では 7.0%）。

尋常性乾癬を対象とした第 III 相試験の全投与期間にわたり、ビメキズマブを投与した患者の 63.2%（120.4/100 患者・年）で感染症が報告された。重篤な感染症は、ビメキズマブを投与した患者の 1.5%（1.6/100 患者・年）で報告された（4.4 項を参照）。

好中球減少症

尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験において、ビメキズマブを投与した患者に好中球減少症が認められた。第 III 相試験の全投与期間にわたり、ビメキズマブを投与した患者の 1%にグレード 3/4 の好中球減少症が認められた。ほとんどの症例は一過性であり、投与を中止する必要はなかった。

好中球減少症に関連する重篤な感染症は認められなかった。

過敏症

IL-17 阻害剤では、アナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症反応が認められている。

免疫原性

推奨用法・用量（320mg を 16 週まで 4 週間隔、その後は 320mg を 8 週間隔で投与）でビメキズマブ投与を 56 週まで受けた尋常性乾癬患者の約 45%に抗薬物抗体が発現した。抗薬物抗体が発現した患者のうち、約 34%（ビメキズマブ投与全例の 16%）が中和活性を示す抗体を有していた。抗ビメキズマブ抗体の発現に伴う、臨床効果の変化又は安全性プロファイルの重要な変化の徴候はなかった。

高齢患者（65 歳以上）

高齢患者はビメキズマブ使用中に口腔カンジダ症、皮膚炎及び湿疹のような特定の副作用が現れやすい可能性がある。尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験のプラセボ対照期間において、口腔カンジダ症は 65 歳未満の 6.3%に対し 65 歳以上で 18.2%、皮膚炎及び湿疹は 65 歳未満の 2.8%に対し 65 歳以上で 7.3%に認められた。

副作用の疑いについての報告

本剤の承認後の副作用が疑われる事象報告は重要である。これにより、本剤のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、Appendix V に示す全国報告システムを通じて、副作用が疑われるあらゆる事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

臨床試験において、640mg の静脈内単回投与、又は 640mg の皮下投与後、320mg を 2 週間隔で 5 回皮下投与した場合、用量制限毒性は認められなかった。過量投与した場合には、患者に何らかの副作用の徴候及び症状がないかモニタリングし、直ちに適切な対症療法を開始すること。

5. 薬理に関する事項

5.1 薬理作用

薬物療法的分類：免疫抑制剤、インターロイキン阻害薬、ATC コード：L04AC21

作用機序

ビメキズマブはヒト化 IgG1/κ モノクローナル抗体であり、IL-17A、IL-17F 及び IL-17AF サイトカインに強力かつ選択的に結合し、IL-17RA/IL-17RC 受容体複合体との相互作用を遮断する。IL-17A 及び IL-17F 量の上昇は、尋常性乾癬を含むいくつかの免疫介在性炎症性疾患の発症に関与している。ビメキズマブはこれら炎症性サイトカインを阻害することで、結果として、皮膚の炎症の正常化と共に、乾癬に関連する臨床症状の改善をもたらす。In vitro モデルにおいて、ビメキズマブは、IL-17A 単独の阻害よりも広い範囲で乾癬に関連する遺伝子発現及びサイトカイン産生を阻害する。

臨床的有効性及び安全性

ビメキズマブの安全性及び有効性は、3つの第3相多施設共同無作為化プラセボ及び/又は実薬対照比較試験に組み込まれた中等度から重度の尋常性乾癬患者1480例で評価された。患者は18歳以上で、乾癬面積・重症度指標（PASI）スコアが12以上、体表面積（BSA）に対する乾癬（PSO）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段階評価で3以上であり、全身乾癬療法及び/又は光線療法の対象であった。ビメキズマブの有効性及び安全性は、プラセボ及びウステクヌマブ対照（BE VIVID - PS0009 試験）、プラセボ対照（BE READY - PS0013 試験）、アダリムマブ対照（BE SURE - PS0008 試験）で評価された。

BE VIVID 試験は、567例/52週で評価された。患者は、ビメキズマブ 320mg の4週間隔投与、ウステクヌマブ投与（患者の体重に応じて45mg又は90mg、ベースライン時、4週、その後は12週間隔）、又はプラセボ16週、以後ビメキズマブ 320mg の4週間隔投与のいずれかに無作為に割り付けられた。

BE READY 試験は、435例/56週で評価された。患者は、ビメキズマブ 320mg の4週間隔投与、又はプラセボに無作為に割り付けられた。Week 16にPASI 90改善を達成した患者は、40週間の無作為化離脱期間に移行した。最初にビメキズマブ 320mg 4週間隔投与に割り付けられた患者は、ビメキズマブ 320mg 4週間隔投与、ビメキズマブ 320mg 8週間隔投与又はプラセボ（すなわち、ビメキズマブの投与中止）のいずれかに再度、無作為に割り付けられた。最初にプラセボに割り付けられた患者がPASI 90改善を達成した場合にはプラセボの投与を継続した。Week 16にPASI 90改善を達成しなかった患者は、非盲検 Escape 群として12週間、ビメキズマブ 320mg の4週間隔投与を受けた。無作為化離脱期間中に再燃した（PASI 75改善を達成しなかった）患者もこの12週間の Escape 群に組み入れられた。

BE SURE 試験は、478例/56週で評価された。患者は、56週を通じビメキズマブ 320mg の4週間隔投与、16週までビメキズマブ 320mg の4週間隔投与、以後56週までビメキズマブ 320mg の8週間隔投与、又は24週までアダリムマブを添付文書で推奨される用法・用量で投与、以後56週までビメキズマブ 320mg の4週間隔投与のいずれかに無作為に割り付けられた。

ベースライン特性は3つの試験間で同様であり、患者は主に男性（70.7%）と白人（84.1%）で、平均年齢は45.2歳（18～83歳）、8.9%が65歳以上であった。ベースラインの病変BSAの中央値は20%、ベースラインのPASIスコアの中央値は18、ベースラインのIGAスコアは33%の被験者で重度であった。患者症状日誌（PSD）の疼痛、掻痒、落屑の項目のベースラインスコアの中央値は0～10段階評価で6～7の範囲であり、皮膚疾患のQOL評価指標（DLQI）総スコアのベースラインの中央値は9であった。

3試験全体で、38%の患者が生物学的製剤の治療歴があり、23%が少なくとも1つの抗IL17製剤（抗IL-17の一次無効例は除外）による治療を受け、13%が少なくとも1つのTNF阻害薬の治療を受けていた。22%は全身療法（非生物学的製剤及び生物学的製剤を含む）の経験がなく、39%は光線療法又は光化学療法の治療歴があった。

ビメキズマブの有効性は、皮膚疾患全般、特定の身体部位（頭皮、爪、掌蹠及び足底）、患者報告症状への影響、並びにQOLへの影響について評価された。3試験すべてに用いた2つの複合主要評価項目は、16週時の1) PASI90改善、2) IGA「消失又はほぼ消失」（IGA 0/1でベースラインからの改善が2ポイント以上）改善を達成した患者の割合であった。16週時のPASI100、IGA 0改善及び4週時のPASI 75改善は、3試験すべてで重要な副次評価項目であった。

皮膚疾患全般

ビメキズマブによる治療は、16 週時の各有効性評価項目において、プラセボ、ウステキヌマブ又はアダリムマブと比較して、顕著な改善をもたらした。主な有効性結果を表 2 に示した。

表2：BE VIVID、BE READY及びBE SURE試験における臨床効果の要約

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N= 83) n (%)	Bimekizumab320 mg Q4W (N= 321) n (%)	Ustekinumab (N=163) n (%)	Placebo (N= 86) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 349) n (%)	Bimekizumab320 mg Q4W (N= 319) n (%)	Adalimumab (N= 159) n (%)
PASI 100							
Week 16	0 (0.0)	188 (58.6) ^a	34 (20.9)	1 (1.2)	238 (68.2) ^a	194 (60.8) ^a	38 (23.9)
PASI 90							
Week 16	4 (4.8)	273 (85.0) ^{a, b}	81 (49.7)	1 (1.2)	317 (90.8) ^a	275 (86.2) ^a	75 (47.2)
PASI 75							
Week 4	2 (2.4)	247 (76.9) ^{a, b}	25 (15.3)	1 (1.2)	265 (75.9) ^a	244 (76.5) ^a	50 (31.4)
Week 16	6 (7.2)	296 (92.2)	119 (73.0)	2 (2.3)	333 (95.4)	295 (92.5)	110 (69.2)
IGA 0							
Week 16	0 (0.0)	188 (58.6) ^a	36 (22.1)	1 (1.2)	243 (69.6) ^a	197 (61.8)	39 (24.5)
IGA 0/1							
Week 16	4 (4.8)	270 (84.1) ^{a, b}	87 (53.4)	1 (1.2)	323 (92.6) ^a	272 (85.3) ^a	91 (57.2)
Absolute PASI ≤2							
Week 16	3 (3.6)	273 (85.0)	84 (51.5)	1 (1.2)	315 (90.3)	280 (87.8)	86 (54.1)
PSD Pain improvement ≥4 (N)	(N=48)	(N=190)	(N=90)	(N=49)	(N=209)	(N=222)	(N=92)
Week 16	5 (10.4)	140 (73.7)	54 (60.0)	0 (0.0)	148 (70.8)	143 (64.4)	43 (46.7)
PSD Itch improvement ≥4 (N)	(N=53)	(N=222)	(N=104)	(N=60)	(N=244)	(N=248)	(N=107)
Week 16	6 (11.3)	151 (68.0)	57 (54.8)	0 (0.0)	161 (66.0)	153 (61.7)	42 (39.3)
PSD Scaling improvement ≥4 (N)	(N=56)	(N=225)	(N=104)	(N=65)	(N=262)	(N=251)	(N= 109)
Week 16	6 (10.7)	171 (76.0)	59 (56.7)	1 (1.5)	198 (75.6)	170 (67.7)	42 (38.5)

Bimekizumab 320 mg Q4W= bimekizumab every 4 weeks. Non-Responder Imputation (NRI) is used.

IGA 0/1 response was defined as Clear (0) or Almost Clear (1) with at least a 2-category improvement from Baseline at week 16. IGA 0 response was defined as Clear (0) with at least a 2-category improvement from Baseline at week 16.

PSD is a Patient Symptoms Diary, also referred to as Psoriasis Symptoms and Impacts Measure (P-SIM), measuring psoriasis symptom severity on a scale from 0 (no symptoms) to 10 (very severe symptoms). Response is defined as a decrease ≥4 from baseline to week 16 for pain, itch and scaling on a scale from 0 to 10.

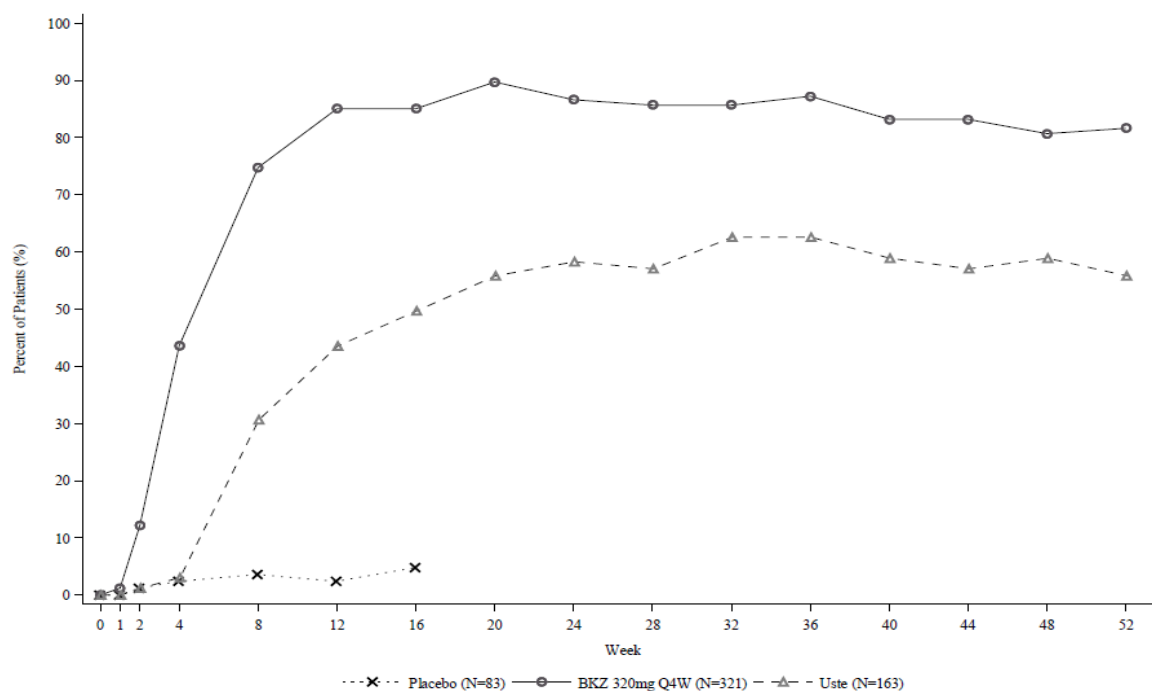
a) p<0.001 versus placebo (BE VIVID and BE READY), versus adalimumab (BE SURE), adjusted for multiplicity.

b) p<0.001 versus ustekinumab (BE VIVID), adjusted for multiplicity.

ビメキズマブでは、速やかな効果発現が示唆された。BE VIVID 試験において、2 週及び 4 週時の PASI90 改善率は、プラセボ（1.2%及び 2.4%）及びウステキヌマブ投与患者（1.2%及び 3.1%）と比較し、ビメキズマブ投与患者（12.1%及び 43.6%）で顕著に高かった。

BE VIVID 試験において、52 週時の PASI 90（ビメキズマブ 81.9% vs ウステキヌマブ 55.8%、p<0.001）、IGA 0/1（ビメキズマブ 78.2% vs ウステキヌマブ 60.7%、p<0.001）及び PASI100（ビメキズマブ 64.5% vs ウステキヌマブ 38.0%）の各評価項目において、ビメキズマブ投与患者（4 週間隔投与）は、ウステキヌマブ投与患者と比較し、顕著に高い改善率を達成した。

図1：BE VIVID試験におけるPASI 90改善率の推移



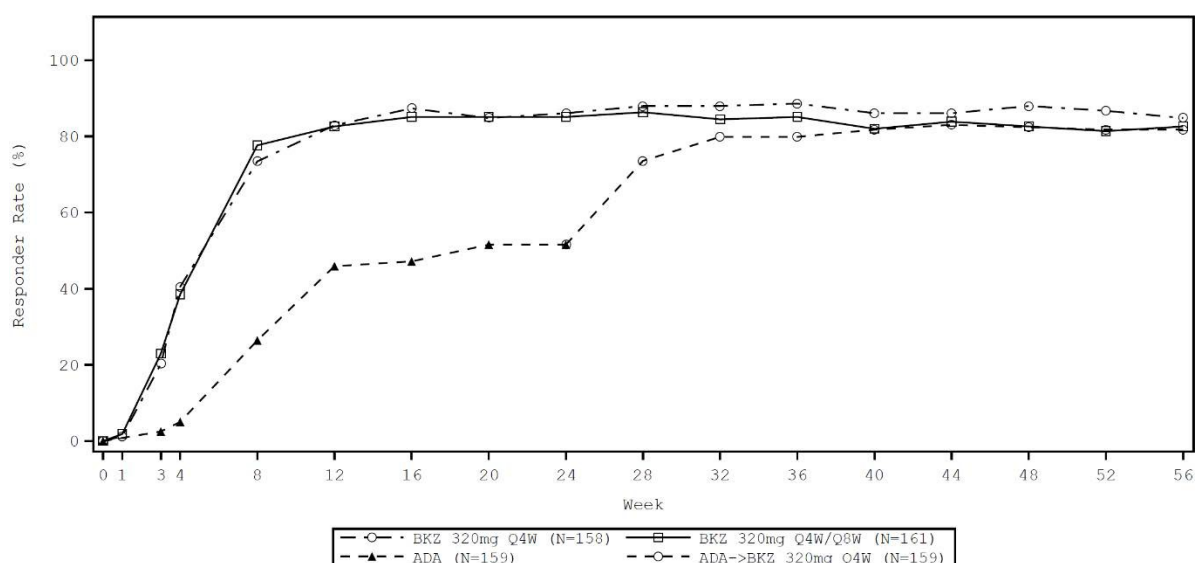
BKZ 320 mg Q4W=bimekizumab every 4 weeks; Uste=ustekinumab. NRI is used.

BE SURE 試験の 24 週時では、ビメキズマブ投与患者（4 週間隔→4 週間隔投与、4 週間隔→8 週間隔投与の併合）の PASI90 及び IGA 0/1 の改善率は、アダリムマブと比較し、顕著に高かった（85.6%及び 86.5% vs 51.6%及び 57.9%、 $p<0.001$ ）。

56 週時、ビメキズマブ 8 週間隔投与を受けた患者の 70.2%が PASI100 改善を達成した。

24 週時のアダリムマブ投与で PASI90 改善を達成しなかった患者 65 例のうち、78.5%がビメキズマブによる 16 週投与により PASI 90 改善を達成した。休薬期間なしにアダリムマブからビメキズマブに切り替えた患者の安全性プロファイルは、事前の全身療法の休薬期間後にビメキズマブを開始した患者と同様であった。

図2：BE SURE試験におけるPASI 90改善率の推移



BKZ 320 mg Q4W = bimekizumab every 4 weeks; BKZ 320 mg Q8W = bimekizumab every 8 weeks; ADA= adalimumab. Patients in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at week 16. Patients in the ADA/BKZ 320 mg Q4W group switched from ADA to BKZ Q4W at week 24. NRI is used.

ビメキズマブの有効性は、年齢、性別、人種、罹病期間、体重、PASI ベースラインの重症度、及び生物学的製剤の治療歴に関わらず、実証された。ビメキズマブは、抗 TNF/抗 IL-17 を含む生物学的製剤による治療歴のある患者及び全身療法歴無し of の患者でも有効であった。抗 IL-17 一次無効 of の患者における有効性は検討していない。

母集団 PK/PD 解析及び臨床データからの裏付けから、16 週時に皮膚症状の消失を達成しなかったより高体重 (120kg 以上) の患者では、16 週以降もビメキズマブ 320mg の 4 週間隔 (Q4W) 投与 of の継続によるベネフィットが認められた。BE SURE 試験において、患者は、16 週までビメキズマブ 320mg の Q4W 投与 of を、それ以降は 16 週時の臨床効果に関わらず、Q4W 又は 8 週間隔 (Q8W) の投与 of を受けた。

Q4W による維持投与 of を受けた体重 120kg 以上の患者集団 (N=37) の PASI100 改善率は、16 週時の 23.5% に対し 56 週時は 70.6% であり、Q8W による維持投与 (16 週 : 45.0% に対し 56 週時 : 60.0%) と比較し、より大きな改善が認められた。

16 週時において、ビメキズマブ of の投与 of を受けた患者 of の頭皮、爪、掌蹠及び足底を含む乾癬に對し、症状改善が認められた (表 3 を参照)。

表3: BE VIVID、BE READY及びBE SURE試験における16週時の頭皮、掌蹠及び爪病変に対する臨床効果

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo	Bimekizumab 320 mg Q4W	Ustekinumab	Placebo	Bimekizumab 320 mg Q4W	Bimekizumab 320 mg Q4W	Adalimumab
Scalp IGA (N) ^a Scalp IGA 0/1, n (%)	(72) 11 (15.3)	(285) 240 (84.2) ^b	(146) 103 (70.5)	(74) 5 (6.8)	(310) 286 (92.3) ^b	(296) 256 (86.5)	(138) 93 (67.4)
pp-IGA (N) ^a pp-IGA 0/1,n (%)	(29) 7 (24.1)	(105) 85 (81.0)	(47) 39 (83.0)	(31) 10 (32.3)	(97) 91 (93.8)	(90) 75 (83.3)	(34) 24 (70.6)
mNAPSI100 (N) ^a mNAPSI 100, n (%)	(51) 4 (7.8)	(194) 57 (29.4)	(109) 15 (13.8)	(50) 3 (6.0)	(210) 73 (34.8)	(181) 54 (29.8)	(95) 21 (22.1)

Bimekizumab 320 mg Q4W= bimekizumab every 4 weeks. Non responder imputation (NRI) is used.

Scalp IGA 0/1 and pp-IGA 0/1 responses were defined as Clear (0) or Almost Clear (1) with ≥ 2 category improvement relative to Baseline.

a) Include only patients with a scalp Investigator Global Assessment (IGA) of 2 or greater, a palmoplantar IGA of 2 or greater and a modified Nail Psoriasis and Severity Index (mNAPSI) score >0 at baseline.

b) $p < 0.001$ versus placebo, adjusted for multiplicity.

ビメキズマブ投与患者における頭皮 IGA 及び掌蹠 IGA 改善率は 52/56 週にわたり維持された。爪乾癬では 16 週以降も改善が継続した。BE VIVID 試験では、52 週時に、ビメキズマブ 320mg の 4 週間隔投与患者の 60.3%が爪病変の消失（mNAPSI 100）を達成した。BE READY 試験では、56 週時に、16 週時に PASI90 改善を達成した患者の 67.7%及び 69.8%が、それぞれビメキズマブ 320mg の 8 週間隔及び 4 週間隔投与で爪病変の消失を達成した。

効果の維持

表 4：16 週時に PASI100、PASI90、IGA 0/1 及び PASI スコアが 2 以下の集団における 52 週時の臨床効果の維持*

PASI 100		PASI 90		IGA 0/1		Absolute PASI ≤ 2	
320mg Q4W (N=355) n (%)	320mg Q8W (N=182) n (%)	320mg Q4W (N=516) n (%)	320mg Q8W (N=237) n (%)	320mg Q4W (N=511) n (%)	320mg Q8W (N=234) n (%)	320mg Q4W (N=511) n (%)	320mg Q8W (N= 238) n (%)
295 (83.1)	161 (88.5)	464 (89.9)	214 (90.3)	447 (87.5)	214 (91.5)	460 (90.0)	215 (90.3)

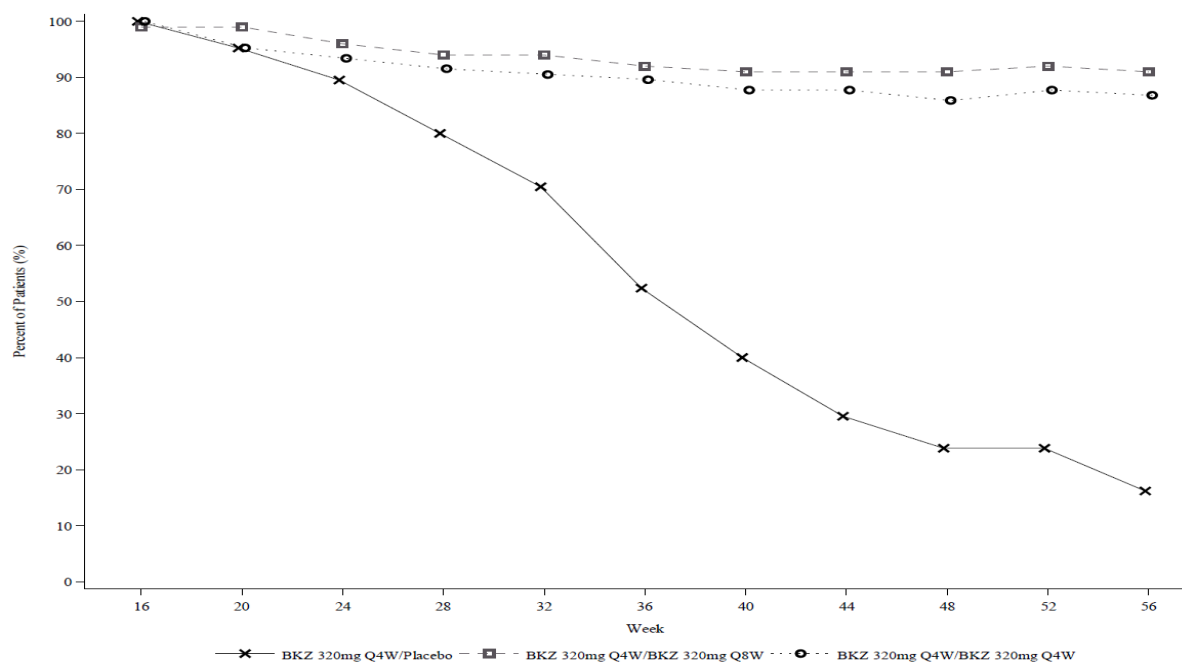
* Integrated analysis of BE VIVID, BE READY and BE SURE. NRI is used.

320 mg Q4W: bimekizumab 320 mg every 4 weeks followed by bimekizumab 320 mg every 4 weeks from week 16.

320 mg Q8W: bimekizumab 320 mg every 4 weeks followed by bimekizumab 320 mg every 8 weeks from week 16.

効果の持続性（ビメキズマブ投与中止後）

図3：16週時にPASI 90改善を達成した患者におけるPASI 90改善率の推移—BE READY試験における無作為化離脱期間



NRI is used.

At week 16, 105 study participants started the Randomized-Withdrawal Period in the bimekizumab 320 mg Q4W/placebo group, 100 in the bimekizumab 320 mg Q4W/Q8W group, and 106 in the bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W group.

BE READY 試験において、16 週時に PASI 90 改善を達成した患者では、プラセボに再割付けされ、ビメキズマブからの治療離脱が行われた。再燃（PASI75 改善を達成しなかったと定義）が認められるまでの期間の中央値は、約 28 週間（ビメキズマブ最終投与 32 週後）であった。なお、これらの患者の 88.1%がビメキズマブ 320mg の 4 週間隔投与の再開から 12 週間以内に PASI 90 改善を再び達成した。

健康関連 QOL／患者報告アウトカム

3 試験すべてにおいて、16 週時の皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）で評価した QOL について、乾癬の影響がない患者の割合は、プラセボ及び実薬投与患者と比較して、ビメキズマブ投与患者で高かった（表 5）。

表5：BE VIVID、BE READY及びBE SURE試験におけるQOL

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N= 83) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 321) n (%)	Ustekinumab (N= 163) n (%)	Placebo (N= 86) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 349) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 319) n (%)	Adalimumab (N= 159) n (%)
DLQI 0/1 ^a Baseline	3 (3.6)	16 (5.0)	5 (3.1)	4 (4.7)	11 (3.2)	10 (3.1)	13 (8.2)
DLQI 0/1 ^a Week 16	10 (12.0)	216 (67.3)	69 (42.3)	5 (5.8)	264 (75.6)	201 (63.0)	74 (46.5)

a) DLQI absolute score of 0 or 1 indicates no impact of the disease on health-related quality of life. NRI is used.

DLQI 0/1 改善は 16 週以降も続けて増加し、52/56 週にわたり、維持された。BE VIVID 試験において、52 週時の DLQI 0/1 改善率は、ビメキズマブ 320mg の 4 週間隔投与患者で 74.8%であった。BE SURE 試験の 56 週時では、ビメキズマブ 320mg の 8 週間隔投与及びビメキズマブ 320mg の 4 週間隔投与患者のうち、DLQI 0/1 となった患者はそれぞれ 78.9%及び 74.1%であった。

小児集団

欧州医薬品庁は、乾癬の小児集団のうち 1 つ以上の小集団を対象とした Bimzelx を用いた試験結果を提出することの義務を延期している（小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態

吸収

母集団薬物動態解析に基づく、尋常性乾癬患者における 320mg 単回皮下投与後、ビメキズマブは 3～4 日で 25 (12～50) $\mu\text{g/mL}$ の最高血漿中濃度 [中央値 (2.5 及び 97.5 パーセンタイル)] に達する。

母集団薬物動態解析に基づく、ビメキズマブは、健康被験者で 70.1%の絶対バイオアベイラビリティ（平均）で吸収される。

シミュレーションデータに基づく、320mg の 4 週間隔皮下投与後の定常状態におけるピーク及びトラフ濃度の中央値 (2.5 及び 97.5 パーセンタイル) は、それぞれ 43 (20～91) $\mu\text{g/mL}$ 及び 20 (7～50) $\mu\text{g/mL}$ で、4 週間隔投与では約 16 週後に定常状態に達する。母集団薬物動態解析により示された 4 週間隔投与後の最高血漿中濃度及び曲線下面積 (AUC) は、単回投与後の曝露量と比較した場合、1.74 倍の増加を示した。

320mg の 4 週間隔投与から、16 週後に 320mg の 8 週間隔投与に切り替えた場合、切替え後約 16 週で定常状態に達する。ピーク及びトラフ血漿中濃度の中央値 (2.5 及び 97.5 パーセンタイル) は、それぞれ 30 (14 -60) $\mu\text{g/mL}$ 及び 5 (1-16) $\mu\text{g/mL}$ である。

分布

母集団薬物動態解析に基づく、尋常性乾癬患者における定常状態での分布容積 (V/F) の中央値 (変動係数%) は 11.2 (30.5%) L である。

生体内変化

ビメキズマブはモノクローナル抗体であり、内因性免疫グロブリンと同様に異化経路を介して低分子ペプチドやアミノ酸に分解され则认为られる。

排泄

母集団薬物動態解析に基づく、尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験において、ビメキズマブの見かけのクリアランス (CL/F) の中央値 (変動係数%) は 0.337L/日 (32.7%)、ビメキズマブの終末相消失半減期の平均値は 23 日であった。

線形性/非線形性

ビメキズマブは、尋常性乾癬患者において、反復皮下投与後の 64mg～480mg の用量範囲で用量に比例した薬物動態を示し、見かけのクリアランス (CL/F) とは無関係であった。

薬物動態学的／薬力学的関係

中等度から重度の尋常性乾癬患者より得られた利用可能なすべてのデータを用いて、母集団薬物動態／薬力学的モデルが開発された。解析の結果、ビメキズマブ濃度が高いほど、乾癬面積・重症度指標（PASI）及び医師による全般的評価（IGA）改善が良好になることが示された。ほとんどの中等度から重度の尋常性乾癬患者において、導入期間では 320mg の 4 週間隔投与が適切な用量であり、その後の維持期間では、320mg の 8 週間隔投与が適切であることが示された（特別な集団、体重を参照）。

特別な集団

体重

母集団薬物動態モデリングにより、体重が増加するにつれて曝露量が減少することが示唆された。体重 120kg 以上の成人患者に 320mg を皮下投与した時の平均血漿中濃度は、体重 90kg の成人患者に比べて 30%以上低いと予測された。用量調節は一部の患者で適切な可能性がある（4.2 項を参照）。

高齢者

限られた高齢患者（65 歳以上：110 名、75 歳以上：14 名）を対象とした母集団薬物動態解析に基づくと、高齢患者及び 65 歳未満の患者における見かけのクリアランス（CL/F）は同様であった。用量調節の必要はない（4.2 項を参照）。

腎機能障害又は肝機能障害

腎機能障害又は肝機能障害がビメキズマブの薬物動態に及ぼす影響を明らかにするための特別な試験は実施されていない。IgG モノクローナル抗体であるビメキズマブの未変化体での腎排泄は低く、重要性も軽微と考えられる。同様に、IgG は主に細胞内異化を介して排泄され、肝機能障害はビメキズマブのクリアランスに影響しないと考えられる。母集団薬物動態解析に基づくと、肝機能マーカー（ALT／ビリルビン）は尋常性乾癬患者におけるビメキズマブのクリアランスに影響はなかった。

人種

臨床薬物動態試験において、日本人被験者と白人被験者において、ビメキズマブの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった。用量調節の必要はない。

性別

母集団薬物動態モデリングから、男性と比較して女性では見かけのクリアランス（CL/F）が 10% 速い可能性が示唆されるが、臨床的に重要ではない。用量調節の必要はない。

5.3 非臨床安全性試験

組織交差反応性試験、反復投与毒性試験（安全性薬理エンドポイント及び受胎能関連のエンドポイントを含む）及びカニクイザルを用いた出生前・出生後発生に関する評価に基づく非臨床データから、ヒトに対する特別な危険は認められなかった。

カニクイザルにおいて、ビメキズマブ関連の作用は、共生微生物叢の薬理調節と一致する粘膜皮膚の変化に限られていた。

ビメキズマブの変異原性試験及びがん原性試験は実施されなかった。しかし、モノクローナル抗体は DNA や染色体を損傷すると考えられない。カニクイザルを用いた 26 週間反復毒性試験において、320mg の 4 週間隔投与に伴うヒト曝露量の 109 倍となる用量で、前腫瘍性病変又は腫瘍性病変は認められなかった。

カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、AUC 換算で 320mg の 4 週間隔投与に伴うヒト曝露量の 27 倍となる用量を用いて、分娩までの器官形成期中に投与した時、ビメキズマブは、妊娠、分娩、乳児の生存、胎児及び出生後の発育に影響を及ぼさなかった。出生時、サルの子の血清ビメキズマブ濃度は母動物と同等であった。

6. 製剤に関する事項

6.1 添加剤の一覧

グリシン
酢酸ナトリウム水和物
氷酢酸
ポリソルベート 80
注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施していないため、本剤は、他の医薬品と混合しないこと。

6.3 有効期間

3 年

6.4 保管上の注意

Bimzelx 注射液 160mg (プレフィルドシリンジ)

冷蔵庫 (2°C~8°C) で保管すること。

凍結させてはならない。

遮光のため、プレフィルドシリンジは外箱に入れて保管すること。

プレフィルドシリンジは、室温 (最高 25°C まで) で最大 25 日間 (単一期間)、遮光下での保管が可能である。冷蔵庫から取り出し、これらの条件で保管した場合には、25 日以降、又は容器に印刷された有効期限のいずれか早い方までに廃棄する。外箱に設けられた日付欄に、冷蔵庫から取り出した日付を記録する。

Bimzelx 注射液 160mg (プレフィルドペン)

冷蔵庫 (2°C~8°C) で保管すること。

凍結させてはならない。

遮光のため、プレフィルドペンは外箱に入れて保管すること。

プレフィルドペンは、室温（最高 25℃まで）で最大 25 日間（単一期間）、遮光下での保管が可能である。冷蔵庫から取り出し、これらの条件で保管した場合には、25 日以降、又は容器に印刷された有効期限のいずれか早い方までに廃棄する。外箱に設けられた日付欄に、冷蔵庫から取り出した日付を記録する。

6.5 容器の性質及び内容物

Bimzelx 注射液 160mg（プレフィルドシリンジ）

受動的安全装置が取り付けられたフルオロポリマーラミネートプロモブチルゴムストッパー、27 ゲージ 1/2 インチ thin wall 針及びポリプロピレン硬質注射針シールド付き 1mL プレフィルドシリンジ（I 型ガラス）。

1 パック：プレフィルドシリンジ 1 本入り。

1 パック：プレフィルドシリンジ 2 本入り。

マルチパック：プレフィルドシリンジ 3 本（1 本ずつ 3 パック）入り。

マルチパック：プレフィルドシリンジ 4 本（2 本ずつ 2 パック）入り。

すべてのパックサイズを発売するとは限らない。

Bimzelx 注射液 160mg（プレフィルドペン）

フルオロポリマーラミネートプロモブチルゴムストッパー、27 ゲージ 1/2 インチ thin wall 針及びポリプロピレン硬質注射針シールド付きプレフィルドシリンジ（I 型ガラス）を組み込んだ 1mL プレフィルドペン。

1 パック：プレフィルドペン 1 本入り。

1 パック：プレフィルドペン 2 本入り。

マルチパック：プレフィルドペン 3 本（1 本ずつ 3 パック）入り。

マルチパック：プレフィルドペン 4 本（2 本ずつ 2 パック）入り。

すべてのパックサイズを発売するとは限らない。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

未使用又は使用後の本製品を処分する時は、各地域の規則に従うこと。

7. 製造販売業者

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. 販売承認番号Bimzelx 注射液 160mg (プレフィルドシリンジ)

EU/1/21/1575/001

EU/1/21/1575/002

EU/1/21/1575/003

EU/1/21/1575/004

Bimzelx 注射液 160mg (プレフィルドペン)

EU/1/21/1575/005

EU/1/21/1575/006

EU/1/21/1575/007

EU/1/21/1575/008

9. 初回承認日 / 承認変更日

初回承認日：

10. 改訂日

本製品についての詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> に記載している。

1.6.2 企業中核データシート（CCDS）

103

Bimekizumab

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品の一覧を表 1.7-1 に示すとともに、同種同効品の添付文書を添付した。

同種同効品としては、乾癬に対する効能又は効果を有する生物学的製剤のうち、本剤と同様にインターロイキン（IL）-17の生理活性を阻害する製剤として、ヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤であるコセンティクス、ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤であるトルツ、及びヒト型抗ヒト IL-17 受容体 A モノクローナル抗体製剤であるルミセフを取り上げた。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	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	コセンティクス皮下注 150mg ペン/シリンジ、 75mg シリンジ	トルツ皮下注 80mg オートインジェクター/ シリンジ	ルミセフ皮下注 210mg シリンジ
一般名	ビメキズマブ (遺伝子組換え)	セクキヌマブ (遺伝子組換え)	イキセキズマブ (遺伝子組換え)	プロダルマブ (遺伝子組換え)
製造販売元	ユーシービージャパン株 式会社	ノバルティスファーマ株式 会社	日本イーライリリー株式会 社	協和発酵キリン株式会社
効能・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	既存治療で効果不十分な 下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾 癬、膿疱性乾癬、強直性 脊椎炎、X 線基準を満た さない体軸性脊椎関節炎	既存治療で効果不十分な 下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾 癬、膿疱性乾癬、乾癬性 紅皮症、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸 性脊椎関節炎	既存治療で効果不十分な 下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾 癬、膿疱性乾癬、乾癬性 紅皮症、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸 性脊椎関節炎
添付文書 作成年月	—	2021 年 9 月改訂	2021 年 6 月改訂	2020 年 11 月改訂

※2021年9月改訂（第2版、用法及び用量変更）
 ※2020年8月改訂（第1版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
 873999

貯法：2～8℃に保存

有効期間：24ヵ月

	150mg ペン	**75mg シリンジ	150mg シリンジ
承認番号	22800AMX 00672000	30300AMX 00446000	22600AMX 01396000
販売開始	2016年11月	—	2015年2月

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）注射剤

コセンティクス®皮下注150_{mg} ペン **コセンティクス®皮下注75_{mg} シリンジ コセンティクス®皮下注150_{mg} シリンジ Cosentyx® for s.c. injection pen Cosentyx® for s.c. injection syringe

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

NOVARTIS

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。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3参照]

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、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。[8.1、8.2、9.1.1、9.1.2、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。[5.1-5.3参照]

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。〕[9.1.1参照]
- 2.2 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕[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

3. 組成・性状

**3.1 組成

販売名	コセンティクス 皮下注150mg ペン	コセンティクス 皮下注150mg シリンジ	コセンティクス 皮下注75mgシリンジ
有効成分 (1シリンジ中)	セクキヌマブ（遺伝子組換え） 150.0mg	セクキヌマブ（遺伝子組換え） 75.0mg	セクキヌマブ（遺伝子組換え） 75.0mg
添加剤 (1シリンジ中)	トレハロース水和物 75.67mg L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩 酸塩水和物 3.103mg ⁽¹⁾ L-メチオニン 0.746mg ポリソルベート80 0.200mg	トレハロース水和物 37.83mg L-ヒスチジン・L-ヒスチジン 塩酸塩水和物 1.552mg ⁽¹⁾ L-メチオニン 0.373mg ポリソルベート80 0.100mg	

本剤の有効成分であるセクキヌマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。

注）L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を、L-ヒスチジンの量として示す。

**3.2 製剤の性状

販売名	コセンティクス 皮下注150mgペン	コセンティクス 皮下注150mgシリンジ	コセンティクス 皮下注75mgシリンジ
性状	無色～微黄色の澄明又は混濁した液		
pH	5.5～6.1		
浸透圧	300～400mOsm/kg		

*4. 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、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

- 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]
- ・紫外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、関節症状又は膿疱を有する患者。

〈強直性脊椎炎〉

- 5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

- *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薬等）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]

6. 用法及び用量

**〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回300mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1回150mgを投与することができる。

通常、6歳以上の小児にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重50kg未満の患者には1回75mgを、体重50kg以上の患者には1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。なお、体重50kg以上の患者では、状態に応じて1回300mgを投与することができる。

＊〈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、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

＊ ＊ 7.3 体重60kg以下の成人患者では1回150mgの投与を考慮すること。[17.1.2参照]

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に指導すること。[1.1、1.2、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（レントゲン）検査に加えインターフェロン γ 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症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に指導すること。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、1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8.3 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、15.1.3参照]

8.4 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。

8.5 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 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の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。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1参照]

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) 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。[2.2、8.2参照]

(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。[1.1、1.2、2.2、8.2参照]

- ・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 γ 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

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

炎症性腸疾患の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。症状を悪化させるおそれがある。活動期にあるクローン病の患者を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群に比べて本剤群において活動期のクローン病の症状が悪化する傾向がみられている。[11.1.4参照]

9.1.4 ラテックス過敏症の既往歴又は可能性のある患者

アレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含む。

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が、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本薬を投与した動物実験（マウス）で乳汁中に移行することが報告されている^注。

注）代替抗体を投与した動物実験（マウス）で出生児の血清中への移行を確認した。

9.7 小児等

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

＊ ＊ 9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（1.5%）

ウイルス、細菌あるいは真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.2、8.1、8.2参照]

11.1.2 過敏症反応

アナフィラキシー（頻度不明）、蕁麻疹（1.0%）等の過敏症反応があらわれることがある。

11.1.3 好中球数減少（0.5%）

11.1.4 炎症性腸疾患（0.5%）

[9.1.3参照]

11.1.5 紅皮症（剥脱性皮膚炎）（頻度不明）

＊ ＊ 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症	上気道感染（上咽頭炎、上気道感染、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎）、カンジダ症	足部白癬、口腔ヘルペス	-
眼障害	-	-	結膜炎
呼吸器、胸部及び縦隔障害	-	鼻漏	-
胃腸障害	-	下痢	-
皮膚及び皮下組織障害	蕁麻疹	-	-
肝胆道系障害	-	肝機能検査値異常	-
神経系障害	-	-	頭痛
全身障害及び投与部位様態	-	注射部位反応	-

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

14.1.2 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。
キャップを外したら直ちに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、鱗屑、硬結、癬痕、皮膚線条等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.2 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

* 15.1.1 尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相臨床試験で、52週までに19/3,364例（0.6%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められ、うち3/3,364例（0.1%）の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった（日本人では、1/148例（0.7%）に抗セクキヌマブ抗体が認められ、その1例の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった）。日本人膿疱性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、12例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。強直性脊椎炎患者を対象として日本で実施した非盲検試験及び海外第Ⅲ相試験において、最長156週までに12/1,192例（1.0%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められたが、中和抗体ではなかった。X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国際共同試験で、543例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

15.1.2 本剤との因果関係は明確ではないが、国内の市販後において自殺既遂の死亡例が報告されている。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

15.1.3 国際共同試験及び海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤300mgが投与された患者1,410例（52週時）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.34/100人年（4/1,410例）であり、その内容は表皮内悪性黒色腫、悪性黒色腫、腎癌、新生物であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.64 [95%信頼区間：0.17, 1.63]）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.43/100人年（5/1,410例）であった。[1.1、8.3参照]

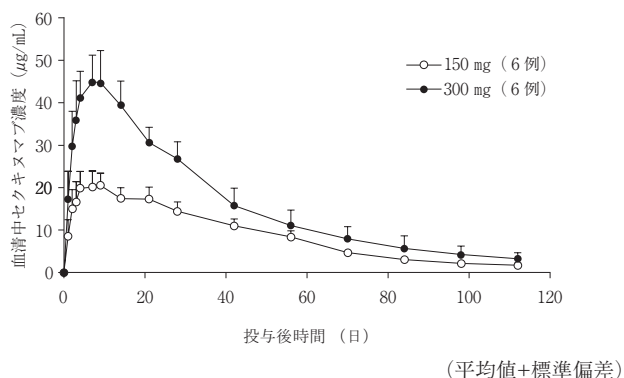
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

15.1.4 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。

16. 薬物動態

* 16.1 血中濃度

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したとき、血清中セクキヌマブ濃度は投与後8日目にCmaxを示し、消失半減期は26～30日であった。また、絶対バイオアベイラビリティは77%であった。



日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（6例）

	150mg	300mg
Cmax（ $\mu\text{g/mL}$ ）	21.1 $\pm$ 2.90	46.3 $\pm$ 7.63
AUC _{0-inf} （ $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ ）	1,070 $\pm$ 153	1,930 $\pm$ 408
Tmax（日）	8（4～21）	8（7～14）
T1/2（日）	30.0 $\pm$ 6.93	25.9 $\pm$ 5.09

平均値±標準偏差、Tmaxについては中央値（最小～最大）

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）1～10mg/kgを単回静脈内投与したときのクリアランスは0.114～0.121L/日、分布容積は4.23～5.34Lであった。

日本人乾癬患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度（平均値±標準偏差）は、150mg群では16.7 $\pm$ 6.18 $\mu\text{g/mL}$ （26例）及び17.3 $\pm$ 7.65 $\mu\text{g/mL}$ （24例）、300mg群では30.9 $\pm$ 12.4 $\mu\text{g/mL}$ （28例）及び31.9 $\pm$ 9.53 $\mu\text{g/mL}$ （27例）であった。

母集団薬物動態解析より推定した日本人尋常性乾癬患者（平均体重：73.3kg）のクリアランスは0.181L/日、中央コンパートメントの分布容積は3.25L、末梢コンパートメントの分布容積は2.53Lであった¹⁾。

日本人強直性脊椎炎患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度（平均値±標準偏差）は、20.9 $\pm$ 7.07 $\mu\text{g/mL}$ （25例）及び19.9 $\pm$ 5.25 $\mu\text{g/mL}$ （21例）であった。

日本人のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度は、12.5及び16.5 $\mu\text{g/mL}$ （2例）であった。

重症の小児尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者（日本人及び外国人）にセクキヌマブ（遺伝子組換え）を体重に応じて週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で皮下投与した時の定常状態における投与前の血清中濃度を下表に示す。なお、日本人患者1例（体重25kg以上50kg未満、150mg皮下投与）の24週目及び52週目における投与前の血清中濃度は、66.1及び56.0 $\mu\text{g/mL}$ であった。

体重	投与量	24週	52週
25kg未満	75mg	24.1, 34.6 (2)	22.2 (1)
25kg以上50kg未満	75mg	20.4 $\pm$ 7.44 (14)	18.7 $\pm$ 8.18 (14)
	150mg	30.6 $\pm$ 16.4 (10)	41.9 $\pm$ 15.4 (5)
50kg以上	150mg	24.7 $\pm$ 8.04 (7)	26.1 $\pm$ 8.87 (8)
	300mg	71.8 $\pm$ 24.6 (6)	47.7 $\pm$ 18.6 (9)

$\mu\text{g/mL}$ 、平均値±標準偏差（例数）

中等症又は重症の小児尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者（外国人）にセクキヌマブ（遺伝子組換え）を体重に応じて週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で皮下投与した時の定常状態における投与前の血清中濃度を下表に示す。

体重	投与量	24週	52週
25kg未満	75mg	33.6 $\pm$ 12.2 (6)	32.7 $\pm$ 7.10 (4)
25kg以上50kg未満	75mg	18.9 $\pm$ 6.51 (10)	22.0 $\pm$ 7.05 (10)
	150mg	32.9 $\pm$ 19.1 (9)	28.4 $\pm$ 16.7 (8)
50kg以上	150mg	28.0 $\pm$ 10.6 (29)	25.6 $\pm$ 9.52 (24)
	300mg	52.7 $\pm$ 22.2 (27)	48.9 $\pm$ 15.8 (24)

$\mu\text{g/mL}$ 、平均値±標準偏差（例数）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（A2302試験）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者737例（日本人87例含む）（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI^{註1)}スコアが12以上）を対象とした52週間プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上又は90%以上改善

した患者の割合（以下、それぞれPASI75反応率又はPASI90反応率）を次表に示す。本剤投与群における12週後のPASI75反応率は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、52週目まではほぼ一定の値で推移した²⁾。
注1) Psoriasis Area and Severity Index

		300mg	150mg	プラセボ	群間差 [95%信頼区間]、p値*	
					300mg	150mg
全体集団	PASI 75	81.6% (200/245例)	71.6% (174/243例)	4.5% (11/246例)	77.2 [70.9, 82.4] p<0.0001	67.1 [60.1, 73.3] p<0.0001
	PASI 90	59.2% (145/245例)	39.1% (95/243例)	1.2% (3/246例)	58.0 [50.3, 64.7] p<0.0001	37.9 [29.4, 46.0] p<0.0001
日本人 集団	PASI 75	82.8% (24/29例)	86.2% (25/29例)	6.9% (2/29例)	75.9 [53.4, 90.0]	79.3 [57.7, 92.2]
	PASI 90	62.1% (18/29例)	55.2% (16/29例)	0% (0/29例)	62.1 [37.2, 80.3]	55.2 [29.5, 75.0]

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。
※地域及び体重（90kg未満又は90kg以上）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

60週時点での副作用発現頻度は、本剤150mg投与群で32.2%（79/245例）及び本剤300mg投与群で27.3%（67/245例）であった。主な副作用は、本剤150mg投与群では鼻咽頭炎4.1%（10/245例）、上気道感染3.7%（9/245例）、本剤300mg投与群では上気道感染2.9%（7/245例）、そう痒症2.9%（7/245例）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（体重別：A2302、A2303、A2308及びA2309試験の併合）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験の体重別の12週後のPASI75反応率又はPASI90反応率を次表に示す。[7.3参照]

		体重	全体集団	
			300mg	150mg
PASI 75	80kg超	75.7% (289/382例)	66.3% (258/389例)	
	70～80kg	84.9% (107/126例)	73.3% (96/131例)	
	60～70kg	87.9% (102/116例)	69.2% (63/91例)	
	60kg以下	75.8% (47/62例)	76.9% (60/78例)	
PASI 90	80kg超	45.8% (175/382例)	35.7% (139/389例)	
	70～80kg	69.0% (87/126例)	42.0% (55/131例)	
	60～70kg	75.9% (88/116例)	48.4% (44/91例)	
	60kg以下	61.3% (38/62例)	57.7% (45/78例)	

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。

※ * 17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（小児：A2310試験）

重症の局面型皮疹を有する6歳以上18歳未満の小児の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者162例（日本人5例含む）（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが20以上）を対象としたプラセボ及び実薬対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）を体重25kg未満の場合は低用量群及び高用量群ともに75mg、25kg以上50kg未満の場合は低用量群は75mg、高用量群は150mg、体重50kg以上の場合は低用量群は150mg、高用量群は300mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。12週後のPASI75反応率、IGAスコアの0又は1への改善率及びPASI90反応率を次表に示す。本剤投与群における12週後のPASI75反応率及びIGAスコアの0又は1への改善率は、いずれもプラセボ群に比べて有意に高かった。その後、PASI75反応率、IGAスコアの0又は1への改善率及びPASI90反応率は、52週目まではほぼ一定の値で推移した。

		低用量群	高用量群	プラセボ群	プラセボ群に対する オッズ比 [95%信頼区間]、p値*	
					低用量群	高用量群
全体集団	PASI 75	80.1%	80.2%	14.9%	25.97 [7.31,92.22] p<0.0001	26.55 [7.57,93.09] p<0.0001
	PASI 90	71.1%	69.3%	2.5%	121.86 [14.23,1043.28]	110.14 [12.98,934.72]
	IGA0/1	69.8%	62.6%	6.3%	40.39 [8.37, 194.87] p<0.0001	28.35 [6.00, 133.92] p<0.0001

欠測値の取り扱いとして多重補完法を用いたため、反応が得られた被験者数は提示していない。

※投与群、ベースライン時の体重（25kg未満、25kg以上50kg未満、50kg以上）及び年齢（12歳未満、12歳以上）を説明変数とした正確なロジスティック回帰モデル
有意水準片側1.25%、試験全体の有意水準は片側2.5%とし、Bonferroniの方法を用いて低用量群とプラセボ群の比較、高用量群とプラセボ群の比較にそれぞれ1.25%ずつ配分することで、仮説検定の多重性を調整した。

52週時点での副作用発現頻度は、低用量群で27.5%（11/40例）及び高用量群で32.5%（13/40例）であった。主な副作用は、低用量群では上咽頭炎7.5%（3/40例）、上気道感染5.0%（2/40例）、扁桃炎5.0%（2/40例）、注射部位疼痛5.0%（2/40例）、高用量群では上咽頭炎7.5%（3/40例）、咽頭炎5.0%（2/40例）、注射部位紅斑5.0%（2/40例）、咳嗽5.0%（2/40例）であった³⁾。

※ * 17.1.4 海外第Ⅲ相試験（小児：A2311試験）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する6歳以上18歳未満の小児の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者84例（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上）を対象としたランダム化非盲検試験を実施した。

セクキヌマブ（遺伝子組換え）を体重25kg未満の場合は低用量群及び高用量群ともに75mg、25kg以上50kg未満の場合は低用量群は75mg、高用量群は150mg、体重50kg以上の場合は低用量群は150mg、高用量群は300mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。本剤投与12週後のPASI75反応率は、低用量群、高用量群のいずれも92.9%（39/42例）であり、IGAスコアの0又は1への改善率は、低用量群で78.6%（33/42例）、高用量群で83.3%（35/42例）であった。また、12週後のPASI90反応率は、低用量群で69.0%（29/42例）、高用量群で76.2%（32/42例）であった。その後、PASI75反応率、IGAスコアの0又は1への改善率及びPASI90反応率は、52週目まではほぼ一定の値で推移した。

本剤投与52週時点での副作用発現頻度は、低用量群で14.3%（6/42例）及び高用量群で23.8%（10/42例）であった。主な副作用は、低用量群では白血球減少症7.1%（3/42例）、好中球減少症4.8%（2/42例）、高用量群では上気道感染4.8%（2/42例）であった⁴⁾。

〈膿疱性乾癬〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（A1302試験）

日本人汎発型膿疱性乾癬患者12例（膿疱を伴う紅斑面積が総体表面積の10%以上を占める患者）を対象とした非盲検試験を実施した。

セクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。8週目以降はあらかじめ規定された基準に応じて300mgへの増量を可とした。16週後において、83.3%（10/12例）で奏功^{注2)}が認められた（著明改善9例、中等度改善1例）⁵⁾。
注2) 著明改善、中等度改善、又は軽度改善と判断された被験者と定義

52週時点での副作用発現頻度は、本剤投与群で33.3%（4/12例）であった。副作用は、薬物性肝障害、肝機能異常、上室性不整脈、紅色陰癬、灼熱感、腎機能障害が各8.3%（1/12例）であった。

〈関節症性乾癬〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（F2312試験）

非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）又は抗TNFα製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者397例（腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）75mg[#]、150mg又は300mgを0、1、2、3、4週に皮下投与し、その後4週間隔でプラセボ又は75mg、150mg又は300mgを皮下投与した。患者の約35%（139/397例）は抗TNFα製剤治療による効果不十分例であり、約45%

(185/397例) はメトトレキサートを併用していた。本剤(75mg群、150mg群、300mg群) の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。

300mg	150mg	75mg	プラセボ	群間差 [95%信頼区間]、p値*		
				300mg	150mg	75mg
54.0% (54/100例)	51.0% (51/100例)	29.3% (29/99例)	15.3% (15/98例)	38.7% [26.6, 50.8] p<0.0001	35.7% [23.6, 47.8] p<0.0001	14.0% [2.5, 25.4] p=0.0200

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

24週時点での副作用発現頻度は、本剤75mg投与群で24.2% (24/99例)、本剤150mg投与群で17.5% (25/143例) 及び本剤300mg投与群で29.0% (42/145例) であった。主な副作用は、本剤75mg投与群では上気道感染7.1% (7/99例)、本剤150mg投与群では鼻咽頭炎2.8% (4/143例)、上気道感染2.1% (3/143例)、本剤300mg投与群では上気道感染4.8% (7/145例)、鼻咽頭炎3.4% (5/145例) であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験 (F2306試験)

非ステロイド性抗炎症薬、DMARD又は抗TNFα製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者606例 (腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上) を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ (遺伝子組換え) 10mg/kgを0、2、4週に静脈内投与し、その後4週間隔で75mg (IV-75mg群) ‡、150mg (IV-150mg群) 又はプラセボを皮下投与した。患者の約30% (178/606例) は抗TNFα製剤治療による効果不十分例であり、約60% (368/606例) はメトトレキサートを併用していた。本剤 (IV-75mg群及びIV-150mg群) の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。

150mg	75mg	プラセボ	群間差 [95%信頼区間]、p値*	
			150mg	75mg
50.0% (101/202例)	50.5% (102/202例)	17.3% (35/202例)	32.7 [24.0, 41.3] p<0.0001	33.2 [24.5, 41.8] p<0.0001

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア (modified Total Sharp Score : mTSS) で評価した結果、セクキヌマブ (遺伝子組換え) 投与群 (IV-75mg群及びIV-150mg群) のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に小さかった。

	150mg	75mg	プラセボ
ベースライン	22.3±48.0 (185)	20.4±39.4 (181)	28.5±63.5 (179)
投与24週後	22.40±48.01 (185)	20.42±39.63 (181)	29.03±63.90 (179)
変化量	0.13±1.18 (185)	0.02±1.60 (181)	0.57±2.48 (179)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]、 p値*	-0.47 [-0.87, -0.07] p=0.0212	-0.54 [-0.96, -0.11] p=0.0132	
併合群のプラセボ 群との差 [95%信 頼区間]、p値*	-0.50 [-0.89, -0.11] p=0.0113		

※投与群及び抗TNFα製剤による治療経験の有無、体重、ベースライン値を説明変数としたノンパラメトリック共分散分析モデル

52週時点での副作用発現頻度は、本剤75mg投与群で30.5% (89/292例) 及び本剤150mg投与群で38.6% (114/295例) であった。主な副作用は、本剤75mg投与群では上気道感染6.5% (19/292例)、鼻咽頭炎3.8% (11/292例)、本剤150mg投与群では上気道感染7.8% (23/295例)、鼻咽頭炎3.7% (11/295例) であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.8 海外第Ⅲ相試験 (F2310試験)

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者219例 (BASDAI^{‡3)} 総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VAS^{‡4)} が4cm以上) を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較

試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ (遺伝子組換え) 75mg[#]又は150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。150mg群の16週後のASAS^{‡5)} 20反応率はプラセボ群に比べて有意に高かった。

注3) Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

注4) Visual Analogue Scale

注5) Assessment of SpondyloArthritis international Society

	150mg	プラセボ	オッズ比 [95%信頼区間] p値*
ASAS 20	61.1% (44/72例)	28.4% (21/74例)	4.38 [2.14, 8.96] p<0.0001
ASAS 40	36.1% (26/72例)	10.8% (8/74例)	5.07 [2.06, 12.44]

※投与群、抗TNFα製剤による治療経験の有無 (全体集団のみ) 及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

156週での副作用発現頻度は、本剤75mg投与群で41.0% (43/105例)、本剤150mg投与群で45.9% (51/111例) であった。主な副作用は、本剤75mg投与群では上気道感染7.6% (8/105例)、鼻咽頭炎4.8% (5/105例)、下痢、気管支炎及びインフルエンザ3.8% (4/105例)、本剤150mg投与群では上気道感染及び鼻咽頭炎6.3% (7/111例)、インフルエンザ4.5% (5/111例) であった。

17.1.9 国内第Ⅲ相試験 (H1301試験)

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者30例 (BASDAI総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VASが4cm以上) を対象とした非盲検試験を実施した。セクキヌマブ (遺伝子組換え) 150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。16週後のASAS20反応率は70.0% (21/30例)、ASAS40反応率は46.7% (14/30例) であり、52週目まではほぼ一定の値で推移した。

52週での副作用発現頻度は、本剤投与群で46.7% (14/30例) であった。主な副作用は、上咽頭炎7例 (23.3%)、口内炎4例 (13.3%) 等であった⁶⁾。

* 〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験 (H2315試験)

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者555例 (BASDAI総スコアが4以上、BASDAIの脊椎痛VASが4cm以上、かつCRP高値 (基準値超) 又はMRI画像所見上の仙腸関節炎が認められる) を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ (遺伝子組換え) 150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与 (プラセボ、導入投与) 又は150mgを4週間隔^{‡6)} で皮下投与 (非導入投与^{‡)} した。主要な解析対象集団である抗TNFα製剤未治療患者において、主要評価項目である16週後のASAS40反応率は、本剤導入投与群でプラセボ群に比べて有意に高かった。

注6) 1、2及び3週後にプラセボを皮下投与

	150mg 導入投与あり	プラセボ	オッズ比 [95%信頼区間] p値*
抗TNFα製剤 未治療患者集団 ASAS 40	41.5% (68/164例)	29.2% (50/171例)	1.72 [1.09, 2.70] p=0.0197
全体集団 ASAS 40	40.0% (74/185例)	28.0% (52/186例)	1.77 [1.14, 2.74] p=0.0197

※投与群、CRP基準値超又は以下 (CRP+/-) 及びMRI画像所見による仙腸関節炎の有無 (MRI+/-) に基づく層別因子 (CRP+かつMRI+、CRP+かつMRI-、CRP-かつMRI+)、抗TNFα製剤による治療経験の有無 (全体集団での解析のみ) 及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

52週での副作用発現頻度は、本剤導入投与群で44.9% (83/185例) であった。主な副作用は、本剤導入投与群で上咽頭炎9.2% (17/185例)、上気道感

染及び尿路感染4.9%（9/185例）、頭痛3.2%（6/185例）であった⁷⁾。

本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬における承認用法及び用量は、「通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回300mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1回150mgを投与することができる。通常、6歳以上の小児にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重50kg未満の患者には1回75mgを、体重50kg以上の患者には1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。なお、体重50kg以上の患者では、状態に応じて1回300mgを投与することができる。」である。

また、本剤の強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セクキヌマブは、ヒト抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体であり、炎症性サイトカインであるIL-17Aと結合し、IL-17AのIL-17受容体への結合を阻害することにより、その活性を中和する。

18.2 *In vitro*における薬理活性

セクキヌマブは、選択的にヒトIL-17Aに結合し（解離定数：約200pM）、ヒト線維芽細胞様滑膜細胞⁸⁾及びヒト皮膚線維芽細胞⁹⁾において、ヒトIL-17Aにより誘導したIL-6産生作用を中和した。

18.3 *In vivo*における薬理活性

セクキヌマブは、ヒト遺伝子組換えIL-17Aにより誘発した関節炎モデルマウスにおいて、関節炎を誘発する24時間前及び2時間前にセクキヌマブを腹腔内投与することにより、関節の腫脹及び軟骨に対する作用を完全に抑制した¹⁰⁾。また、ヒト遺伝子組換えIL-17Aで誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を、好中球浸潤誘発前にセクキヌマブを単回腹腔内投与することにより、用量依存的に抑制した¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名称

セクキヌマブ（遺伝子組換え）（Secukinumab（Genetical Recombination））

分子量

約151,000

本質

ヒトインターロイキン-17Aに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される457個のアミノ酸残基からなる重鎖（C₂₂₆₈H₃₄₇₇N₅₉₇O₆₈₆S₁₆：分子量：50,595.50）2分子及び215個のアミノ酸残基からなる軽鎖（C₁₀₂₄H₁₅₉₄N₂₈₀O₃₃₅S₆：23,379.68）2分子で構成される糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

20.1 室温で保存する場合は、30℃を超えない場所で保存し、4日以内に使用すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査を実施すること。

**22. 包装

〈コセンティクス皮下注150mgペン〉

1本

〈コセンティクス皮下注75mgシリンジ〉

1シリンジ

〈コセンティクス皮下注150mgシリンジ〉

1シリンジ

23. 主要文献

- 社内資料：乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析（2014年12月26日承認、CTD2.7.2-2.4） [20145119]
- Ohtsuki, M. et al. : J. Dermatol. 2014 ; 41 (12) , 1039-1046 [20145357]
- * * 3) 社内資料：重症の局面型皮疹を有する小児乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A2310試験）（CTD2.7.3-3.3.3, CTD2.7.6-4.1） [20210074]
- * * 4) 社内資料：中等症又は重症の局面型皮疹を有する小児乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A2311試験）（CTD2.7.6-4.1） [20210075]
- Imafuku, S. et al. : J. Dermatol. 2016 ; 43 (9) , 1011-1017 [20160759]
- 社内資料：活動性強直性脊椎炎患者を対象としたセクキヌマブ国内第Ⅲ相試験（H1301試験）（2018年12月21日承認、CTD2.7.6-4.2.1） [20180629]
- * 7) 社内資料：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セクキヌマブ国際共同第Ⅲ相試験（H2315試験）（2020年8月21日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20200390]
- 社内資料：ヒト線維芽細胞様滑膜細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.3.1） [20145120]
- 社内資料：ヒト皮膚線維芽細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.3.3） [20145121]
- 社内資料：ヒトIL-17A産生細胞の注入によるマウス膝関節腫脹に対するセクキヌマブの抑制作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.4.1） [20145122]
- 社内資料：ヒトIL-17A産生細胞誘発によるマウス空気嚢への好中球遊走に対するセクキヌマブの抑制作用（2014年12月26日承認、CTD2.6.2-2.4.2） [20145123]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1

0120-12-2834
受付時間：月～金 9：30～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.maruho.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

26.2 販売

maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

(15)

**2021年6月改訂（第3版）
 *2020年9月改訂（第2版、効能変更）
 貯 法:2～8℃で保存
 有効期間:24ヵ月

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）注射液

日本標準商品分類番号
 87 3999

トルツ®皮下注 80mg オートインジェクター トルツ®皮下注 80mg シリンジ

Taltz® Subcutaneous Injection Autoinjectors
 Taltz® Subcutaneous Injection Syringes

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号	22800AMX00440	22800AMX00439
販売開始	2016年11月	

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を含め、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、8.5、9.1.2、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、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、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。[5.1-5.3参照]

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、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を有する患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
有効成分	1シリンジ中 イキセキズマブ (遺伝子組換え) 80mg	
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	5.11mg
	無水クエン酸	0.51mg
	塩化ナトリウム	11.69mg
	ポリソルベート80	0.30mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	トルツ皮下注80mg オートインジェクター	トルツ皮下注80mg シリンジ
性状・剤形	無色～微黄色の澄明な液(注射剤)	
pH	5.3～6.1	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1.3～1.6	

*4. 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、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
- 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

*5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、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。

- ・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、関節症状又は膿疱を有する患者

[1.3参照]

〈強直性脊椎炎〉

5.2 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]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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]

*6.用法及び用量

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。

〈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、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から20週以内に得られる。20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。

7.2 本剤と他の生物製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。

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.3 投与開始から12週以降に2週間隔投与で治療反応が得られた場

合は、4週間隔投与への変更を検討すること。なお、4週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない。

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。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、9.1.1参照]
- 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γ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 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。
- 8.5 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]
- 8.6 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に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。更に、オートインジェクター又はシリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行い、使用済みのオートインジェクター又はシリンジを廃棄する容器等を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

症状を悪化させるおそれがある。[1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する又は結核感染が疑われる患者

- (1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.2参照]
- (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。[1.1、2.2、8.2参照]
- 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γ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

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

炎症性腸疾患（クローン病や潰瘍性大腸炎）の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。症状を悪化させるおそれがある。[11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、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が、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められなかった。

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。本剤のヒトの乳汁への移行や授乳された乳児の血液中への移行の有無は不明であるが、カニクイザルでは乳汁への移行が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.4%）

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.2、2.1、9.1.1参照]

11.1.2 重篤な過敏症反応（0.1%）

アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹等）等の重篤な過敏症反応があらわれることがある。

*11.1.3 好中球数減少（0.6%）

11.1.4 炎症性腸疾患（0.4%）

[9.1.3参照]

**11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎が報告されているので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
感染症		上気道感染(鼻咽頭炎、上気道感染)、白癬感染	口腔カンジダ症、鼻炎、結膜炎、インフルエンザ
呼吸器			口腔咽頭痛
消化器			悪心
皮膚			蕁麻疹
注射部位	注射部位反応(注射部位紅斑、注射部位疼痛等)		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点に注意すること。

- 注射部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。また、皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。
- 本剤は1回使用の製剤であり、再利用しないこと。
- 160mgを投与する場合は80mgオートインジェクター又はシリンジを2本皮下投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

(1) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した12週までに患者の9.0%（103/1150例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。また、12週までイキセキズマブを投与され、レスポnder（12週時にsPGAスコアが0又は1の患者）と判断された患者のうち、再割り付け後、12週以降に80mgを4週間隔で投与した患者の17.3%（57/330例）に抗イキセキズマブ抗体が認められた。イキセキズマブを投与された患者の約1%（25/2293例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。

- (2) 日本人の乾癬患者を対象とした長期投与試験において、抗イクセキズマブ抗体は12週までには認められず、12週以降に患者の11.0% (10/91例) に認められたが、中和抗体は確認されなかった。
- (3) 乾癬患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを2週間隔で投与した52週までに患者の13.9% (84/606例) に抗イクセキズマブ抗体が認められた。イクセキズマブを投与された患者の約1% (6/606例) に中和抗体が確認され、イクセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。
- (4) 強直性脊椎炎患者を対象とした第III相臨床試験において、80mgを4週間隔で投与した16週までに患者の5.2% (10/194例) に抗イクセキズマブ抗体が認められた。1.5% (3/194例) に中和抗体が確認され、イクセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

*(5) 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第III相臨床試験において、80mgを4週間隔で投与した52週までに患者の8.9% (5/56例) に抗イクセキズマブ抗体が認められた。中和抗体は確認されなかったが、母集団薬物動態解析より、抗イクセキズマブ抗体陽性例においてイクセキズマブ血中濃度の低下傾向が認められた。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

- (1) 乾癬患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果 (延べ投与例数:4204例、総曝露期間:4729.7人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様) の発現率は、0.5/100人年 (発現割合:0.5%、23/4204例) であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率 (1.14/100人年 [95%信頼区間:1.07, 1.20]) と同程度であった¹⁾。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.5/100人年 (発現割合:0.5%、23/4204例) であった。
- (2) 強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同試験の併合解析の結果 (延べ投与例数:641例、総曝露期間:749.6人年)、本剤投与群において、悪性腫瘍の発現率は、0.4/100人年 (発現割合:0.5%、3/641例) であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率 (1.05/100人年 [95%信頼区間:0.94, 1.17]) と同程度であった²⁾。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。

*(3) 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国際共同試験の本剤投与群 (198例、総曝露期間:143.5人年) において、悪性腫瘍の発現は認められなかった。
[1.1、8.5参照]

15.1.3 尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症において、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す。外国人乾癬患者に本剤160mgを皮下投与したとき、血中イクセキズマブ濃度は約4日で最高値に達した³⁾。

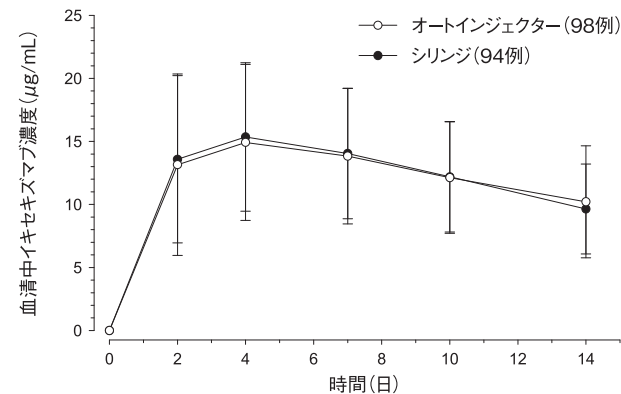


図1) 外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血中濃度推移 (平均値±標準偏差)

表1) 外国人乾癬患者にイクセキズマブ160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	オートインジェクター	シリンジ
例数	98	94
C _{max} (µg/mL)	14.8 (46)	15.0 (45)
C _{14days} (µg/mL)	9.22 (51)	8.98 (40)
t _{max} ^{注1)} (day)	4.00 (1.88-14.01)	3.97 (1.88-13.96)
AUC _(0-14days) (µg・day/mL)	154 (44)	157 (41)

幾何平均値 (変動係数%)

注1) 中央値 (最小値-最大値)

*16.1.2 反復投与

日本人乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔、12週以降、80mgを4週間隔で皮下投与したときのトラフ濃度は表2のとおりであった⁴⁾。

表2) 日本人乾癬患者におけるイクセキズマブ濃度

		2週C _{pre}	12週C _{pre}	52週C _{pre}
乾癬の病型	全体集団	8.69 (46.7)[24]	9.35 (44.6)[26]	2.57 (66.2)[12]
	尋常性乾癬 (関節症性乾癬を含む)	8.18 (47.7)[19]	9.43 (41.0)[20]	2.57 (70.2)[11]
	関節症性乾癬	4.94 (41.0)[5]	8.04 (40.6)[6]	2.23 (－)[2]
	膿疱性乾癬	13.3 (－)[2]	13.4 (－)[2]	－
	乾癬性紅皮症	9.67 (32.7)[3]	7.49 (66.9)[4]	2.60 (－)[1]

C_{pre}:投与前値 (µg/mL)

幾何平均値 (変動係数%) [例数]

日本人乾癬患者 (9例) に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの定常状態 (投与24週時) のトラフ濃度の幾何平均値 (変動係数%) は11.4 µg/mL (61%) であった⁵⁾。

強直性脊椎炎患者 (42例) に本剤80mgを4週間隔で皮下投与したときの定常状態 (投与16週時) のトラフ濃度の幾何平均値 (変動係数%) は3.48 µg/mL (57%) であった⁶⁾。

日本人のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者3例に本剤80mgを4週間隔で皮下投与したときの定常状態 (投与16週時) のトラフ濃度の幾何平均値 (変動係数%) は2.50 µg/mL (42%) であった⁷⁾。

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より局面型皮疹を有する乾癬患者のクリアランスは0.0161L/hr、分布容積は7.11L、半減期は約13日と推定された⁸⁾。局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤の160mgを開始用量とし、2週目より80mgを2週間隔で皮下投与したときの、母集団薬物動態解析に基づく投与10～12週時の薬物動態パラメータの推定値は、表3のとおりであった⁹⁾。

表3) 母集団薬物動態解析から得られた推定値

	国際共同試験		国内臨床試験
	日本人	外国人	日本人
例数	9	424	91
C _{max} (µg/mL)	14.9 (25.4)	14.4 (34.0)	17.1 (27.8)
AUC _(0-14days) (µg・day/mL)	164 (27.7)	164 (41.5)	195 (31.5)
C _{trough} (µg/mL)	8.04 (34.8)	8.49 (59.3)	10.1 (39.1)
t _{1/2} ^{注2)} (days)	11.4 (6.40-13.4)	13.2 (0.410-44.0)	12.2 (5.58-28.5)

幾何平均値 (変動係数%)

注2) 中央値 (最小値-最大値)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.1 国際共同第III相二重盲検比較試験 (UNCOVER-1)

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1296例 (局面型皮疹の病変が体表面積 (BSA) の10%以上、かつPASIスコアが12以上。日本人33例、うち尋常性乾癬30例、関節症性乾癬患者3例を含む) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイクセキズマブ (遺伝子組換え) 160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔^{注4)} で皮下投与した (導入投与期間:0～12週時)。導入投与期間 (0～12週時) でイクセキズマブを投与され、レスポnder (12週時にsPGAスコアが0又は1の被験者) と判断された患者を、12週時にイクセキズマブ80mg 4週間隔投与群、80mg 12週間隔投与群^{注4)}、プラセボ投与群のいずれかに1:1:1の比率で再無作為化し投与した (維持投与期間:12～60週時)。12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上又は100%改善した患者の割合 (以下、それぞれPASI 75、PASI 90、PASI 100) を表1に示す。本剤投与群における12週後のPASI 75、PASI 90及びPASI 100は、プラセボ投与群に比べて統計的に有意に高かった。再割り付け群の60週後のPASI 75、PASI 90及びPASI 100についても、同様の結果が認められた (表2参照) ^{10),11)}。

表1) 12週後のPASI 75、90、100達成率^{注1)}

		本剤2週 間隔投与	本剤4週 間隔投与 ^{注4)}	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^{注2)}	
					2週間隔 投与	4週間隔 投与
全体 集団	PASI 75	89.1% (386/433例)	82.6% (357/432例)	3.9% (17/431例)	85.2% [81.7%, 88.7%] <0.001	78.7% [74.7%, 82.7%] <0.001
	PASI 90	70.9% (307/433例)	64.6% (279/432例)	0.5% (2/431例)	70.4% [66.1%, 74.8%] <0.001	64.1% [59.6%, 68.7%] <0.001
	PASI 100	35.3% (153/433例)	33.6% (145/432例)	0% (0/431例)	35.3% [30.8%, 39.8%] <0.001 ^{注3)}	33.6% [29.1%, 38.0%] <0.001 ^{注3)}
日本 人集団	PASI 75	100% (8/8例)	75.0% (9/12例)	0% (0/13例)	100% [100%, 100%] —	75.0% [50.5%, 99.5%] —
	PASI 90	75.0% (6/8例)	58.3% (7/12例)	0% (0/13例)	75.0% [45.0%, 100%] —	58.3% [30.4%, 86.2%] —
	PASI 100	37.5% (3/8例)	33.3% (4/12例)	0% (0/13例)	37.5% [4.0%, 71.0%] —	33.3% [6.7%, 60.0%] —

- 注1) PASIにおける欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った（Non-responder imputation, NRI）。
- 注2) 投与群、地域、生物製剤以外の全身療法による治療歴（効果不十分、不耐又は禁忌となった治療が3種類以上・3種類未満）及び体重（100kg以上・100kg未満）を説明変数としたロジスティック回帰モデル（全体集団のみ）
- 注3) ロジスティック回帰モデルでp値が計算不能であったため、Fisherの直接確率計算を用いた。
- 注4) 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。」である。

表2) 60週後のPASI 75、90、100達成率^{注5)}

		本剤4週 間隔投与	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間]
				4週間隔投与
全体 集団	PASI 75	77.7% (178/229例)	8.8% (20/226例)	68.9% [62.3%, 75.4%]
	PASI 90	70.7% (162/229例)	4.4% (10/226例)	66.3% [59.8%, 72.8%]
	PASI 100	52.0% (119/229例)	2.7% (6/226例)	49.3% [42.5%, 56.1%]
日本 人集団	PASI 75	100% (5/5例)	16.7% (1/6例)	83.3% [53.5%, 100%]
	PASI 90	100% (5/5例)	16.7% (1/6例)	83.3% [53.5%, 100%]
	PASI 100	60.0% (3/5例)	0% (0/6例)	60.0% [17.1%, 100%]

- 注5) PASIにおける欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った（Non-responder imputation, NRI）。
- 導入投与期間における有害事象の発現頻度は、本剤2週間隔投与及びプラセボでそれぞれ59.4%及び48.7%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ1.4%及び1.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ2.3%及び1.4%であった。本剤2週間隔投与における主な副作用は、注射部位反応40例（9.2%）、注射部位紅斑27例（6.2%）であった。

表3) 導入投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤2週 間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	59.4% (257/433例)	48.7% (210/431例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.4% (6/433例)	1.2% (5/431例)
治験薬投与中止に至った 有害事象の発現頻度	2.3% (10/433例)	1.4% (6/431例)

維持投与期間における本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与の有害事象の発現頻度は79.8%、重篤な有害事象の発現頻度は5.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.4%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎7例（5.9%）、注射部位反応4例（3.4%）であった。

表4) 維持投与期間における有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	79.8% (95/119例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.9% (7/119例)
治験薬投与中止に至った 有害事象の発現頻度	3.4% (4/119例)

17.1.2 国際共同第III相二重盲検比較試験（IXORA-P）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者1227例（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASIスコアが12以上。うち、関節症性乾癬患者210例、日本人乾癬患者16例を含む）を対象とした二重盲検比較試験を実施した。イキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔、4週間隔、又は2週間隔への投与間隔短縮が可能な4週間隔で皮下投与した（治験薬投与期間:0～52週時）。

本剤2週間隔投与群における52週後のsPGAスコアが0又は1である患者の割合（以下、sPGA（0又は1））、PASI 75、PASI 90及びPASI 100を表5に示す¹²⁾。

表5) 52週後の各評価指標の達成率^{注6)}

	sPGA(0又は1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
本剤2週 間隔投与	78.6% (480/611例)	85.9% (525/611例)	79.5% (486/611例)	59.7% (365/611例)

注6) sPGA（0又は1）、PASIにおける欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った（Non-responder imputation, NRI）。

12週時でノンレスポンドー（sPGAスコアが2以上の被験者）と判断された患者の本剤2週間隔投与群におけるsPGA（0又は1）、PASI 75、PASI 90及びPASI 100達成率を表6に示す¹³⁾。

表6) 12週時でノンレスポンドーと判断された患者の各評価指標の達成率（本剤2週間隔投与）^{注7)}

	sPGA(0又は1)	PASI 75	PASI 90	PASI 100
12週	0% (0/96例)	61.5% (59/96例)	15.6% (15/96例)	0% (0/96例)
16週	43.8% (42/96例)	75.0% (72/96例)	41.7% (40/96例)	4.2% (4/96例)
52週	63.5% (61/96例)	81.3% (78/96例)	63.5% (61/96例)	31.3% (30/96例)

注7) sPGA（0又は1）、PASIにおける欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った（Non-responder imputation, NRI）。

本剤2週間隔投与群における52週までの有害事象の発現頻度は74.2%、重篤な有害事象の発現頻度は5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.1%であった。主な副作用は、注射部位反応46例（7.6%）、注射部位紅斑18例（3.0%）であった。

表7) 52週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与	本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	74.2% (452/609例)	79.7% (247/310例)
重篤な有害事象の発現頻度	5.3% (32/609例)	5.2% (16/310例)
治験薬投与中止に至った 有害事象の発現頻度	3.1% (19/609例)	1.9% (6/310例)

17.1.3 国内第III相非盲検長期投与試験（UNCOVER-J）

中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬を含む）、乾癬性紅皮症患者及び膿疱性乾癬（汎発性）患者計91例を対象とした52週間非盲検長期投与試験を実施した。イキセキズマブ（遺伝子組換え）160mg初回投与後、80mgを12週まで2週間隔で投与し、12週以降52週まで4週間隔で投与した。乾癬性紅皮症及び膿疱性乾癬患者における12週後の全般改善度が「消失」又は「改善」の割合はそれぞれ100%（8/8例）、100%（5/5例）であった。その効果は52週後まで持続し、それぞれ100%（8/8例）、100%（5/5例）であった。関節症性乾癬患者における12週後及び52週後のACR20改善率^{注8)}は、それぞれ80.0%（4/5例）、100.0%（5/5例）であった^{14)、15)}。

注8) ACR20における欠測値は、ノンレスポンドーとして取り扱った（Non-responder imputation, NRI）。

52週までの有害事象の発現頻度は86.8%、重篤な有害事象の発現頻度は3.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は3.3%であった。主な副作用は、鼻咽頭炎8例（8.8%）、注射部位反応7例（7.7%）であった。

表8) 52週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週間隔投与/本剤4週間隔投与
有害事象の発現頻度	86.8% (79/91例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.3% (3/91例)
治験薬投与中止に至った 有害事象の発現頻度	3.3% (3/91例)

17.1.4 国際共同第III相二重盲検比較試験（SPIRIT-P1）

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者417例（腫脹関節及び疼痛関節数がそれぞれ3関節以上。日本人12例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）160mgを初回に投与し、その後は80mgを2週間隔又は4週間隔^[12] で24週まで皮下投与した。本剤投与群における12週後及び24週後のACR20改善率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった¹⁶⁾。

表9) 12週後及び24週後のACR20改善率^[9]

	本剤2週 間隔投与 ^[注12]	本剤4週 間隔投与 ^[注12]	プラセボ	プラセボとの差 [95%信頼区間] p値 ^[注10]	
				2週間隔 投与	4週間隔 投与
12 週	60.2% (62/103例)	57.0% (61/107例)	31.1% (33/106例)	29.1% [16.1%, 42.0%] <0.001	25.9% [13.0%, 38.7%] <0.001
24 週	62.1% (64/103例)	57.9% (62/107例)	30.2% (32/106例)	31.9% [19.1%, 44.8%] <0.001	27.8% [15.0%, 40.6%] <0.001

注9) ACR20における欠測値は、ノンレスポnderとして取り扱った（Non-responder imputation, NRI）。

注10) 投与群、地域及び従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴（治療歴なし・過去に使用・現在使用中）を説明変数としたロジスティック回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score、mTSS）で評価した結果、イキセキズマブ投与群（2週間隔投与群及び4週間隔投与群）のベースラインからの変化量はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に小さかった。

表10) 24週後のmTSSにおけるベースラインからの変化量

	2週間隔投与 ^[注12]	4週間隔投与 ^[注12]	プラセボ
ベースライン(平均値±標準偏差) (例数)	15.2±28.85 (98)	19.2±32.68 (100)	17.6±28.62 (94)
24週(平均値±標準偏差) (例数)	14.4±30.71 (80)	16.7±28.65 (76)	17.2±24.53 (59)
変化量(平均値±標準偏差) (例数)	0.1±0.57 (85)	0.1±0.85 (82)	0.5±1.10 (61)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]、p値 ^[注11]	-0.41 [-0.63, -0.19] <0.001	-0.33 [-0.55, -0.10] 0.004	—

注11) 投与群、地域、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴（治療歴なし・過去に使用・現在使用中）、来院及び来院と投与群の交互作用及びベースラインスコアを説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

24週までの有害事象の発現頻度は、本剤2週間隔投与、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ65.7%、66.4%及び47.2%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ2.9%、5.6%及び1.9%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ3.9%、1.9%及び1.9%であった。主な副作用は、本剤2週間隔投与では注射部位反応15例（14.7%）、注射部位紅斑13例（12.7%）、本剤4週間隔投与では注射部位反応12例（11.2%）、注射部位紅斑7例（6.5%）であった。

表11) 24週までの有害事象の発現頻度

	本剤2週 間隔投与 ^[注12]	本剤4週 間隔投与 ^[注12]	プラセボ
有害事象の発現頻度	65.7% (67/102例)	66.4% (71/107例)	47.2% (50/106例)
重篤な有害事象の発現頻度	2.9% (3/102例)	5.6% (6/107例)	1.9% (2/106例)
治験薬投与中止に至った 有害事象の発現頻度	3.9% (4/102例)	1.9% (2/107例)	1.9% (2/106例)

注12) 本剤の尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80mgを4週間隔で皮下投与する。なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80mgを2週間隔で皮下投与できる。」である。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.5 国際共同第III相二重盲検比較試験（COAST-V）

非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs:NSAIDs）治療で効果不十分又は不忍容であった生物製剤による治療歴のない強直性脊椎炎患者341例（日本人7例を含む）を対象とした実薬及びプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）80mg又は160mg^[注13]を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔^[注13]又は4週間隔で16週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群（初回投与80mgと160mgの併合）における16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった¹⁷⁾。

注13) 本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表12) 16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率（ITT集団、NRI）

	本剤4週 間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比 ^[注14] [95%信頼区間] 調整p値 ^[注14],注15]
ASAS40	48.1% (39/81例)	18.4% (16/87例)	4.45 [2.20, 9.03] p<0.001
ASAS20	64.2% (52/81例)	40.2% (35/87例)	2.78 [1.48, 5.24]

注14) 投与群、地域、ベースライン時の CRP を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注15) 試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された（Biom. J. 2011; 53: 894-913, Stat. Med. 2014; 33: 693-713）。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率及びASAS20反応率は、それぞれ55.1%（43/78例）及び67.9%（53/78例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ42.0%及び39.5%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ1.2%及び0%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はともに0%であった。主な副作用は、注射部位紅斑2例（2.5%）、上気道感染1例（1.2%）であった。

表13) 16週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週 間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	42.0% (34/81例)	39.5% (34/86例)
重篤な有害事象の発現頻度	1.2% (1/81例)	0% (0/86例)
治験薬投与中止に至った 有害事象の発現頻度	0% (0/81例)	0% (0/86例)

52週までの本剤4週間隔投与による有害事象の発現頻度は71.6%、重篤な有害事象の発現頻度は6.2%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は1.2% であった。主な副作用は、注射部位紅斑3例（3.7%）、注射部位反応3例（3.7%）、上咽頭炎3例（3.7%）であった。

17.1.6 外国第III相二重盲検比較試験（COAST-W）

NSAIDs及びTNF阻害薬治療で効果不十分又は不忍容であった外国人強直性脊椎炎患者316例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイキセキズマブ（遺伝子組換え）80mg又は160mg^[注16]を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔^[注16]又は4週間隔で16週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群における16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった¹⁸⁾。

注16) 本剤の強直性脊椎炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイキセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表14) 16週後のASAS40反応率及びASAS20反応率（ITT 集団、NRI）

	本剤4週 間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比 ^[注17] [95%信頼区間] 調整p値 ^[注17],注18]
ASAS40	25.4% (29/114例)	12.5% (13/104例)	2.41 [1.17, 4.95] p=0.017
ASAS20	48.2% (55/114例)	29.8% (31/104例)	2.20 [1.26, 3.84]

注17) 投与群、地域、ベースライン時のCRP、過去に使用したTNF 阻害薬の数を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注18) 試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された（Biom. J. 2011; 53: 894-913, Stat. Med. 2014; 33: 693-713）。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率及びASAS20反応率は、それぞれ39.8%（39/98例）及び61.2%（60/98例）であり、長期投与による有効性の維持が示された。

16週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ64.0%及び49.0%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ3.5%及び4.8%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ8.8%及び1.9%であった。主な副作用は、上気道感染6例（5.3%）、注射部位疼痛4例（3.5%）であった。

表15) 16週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週 間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	64.0% (73/114例)	49.0% (51/104例)
重篤な有害事象の発現頻度	3.5% (4/114例)	4.8% (5/104例)
治験薬投与中止に至った 有害事象の発現頻度	8.8% (10/114例)	1.9% (2/104例)

52週までの本剤4週間隔投与による有害事象の発現頻度は86.0%、重篤な有害事象の発現頻度は5.3%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は12.3% であった。主な副作用は、上気道感染10例（8.8%）、注射部位疼痛4例（3.5%）、上咽頭炎4例（3.5%）であった。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

＊17.1.7 国際共同第III相二重盲検比較試験（COAST-X）

生物製剤による治療歴がなく、NSAIDs治療で効果不十分又は不耐容であったX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者303例（日本人16例を含む）（BASDAI総スコアが4以上、全般背部痛のNRSスコアが4以上、かつCRP5mg/L超又はMRI画像所見上の仙腸関節炎が認められる）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又はイクセキズマブ（遺伝子組換え）80mg又は160mg^{注19）}を初回に投与し、その後は80mgを2週間隔^{注19）}又は4週間隔で52週まで皮下投与した。本剤4週間隔投与群（初回投与80mgと160mgの併合）における16週後のASAS40反応率はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった^{19）}。

注19）本剤のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎における承認用法及び用量は、「通常、成人にはイクセキズマブ（遺伝子組換え）として1回80mgを4週間隔で皮下投与する。」である。

表16）16週後のASAS40反応率（ITT集団、NRI）

本剤4週間隔投与	プラセボ	プラセボに対するオッズ比 ^{注20)} [95%信頼区間] 調整p値 ^{注20),注21)}
35.4% (34/96例)	19.0% (20/105例)	2.36 [1.23, 4.51] p=0.010

注20）投与群、地域、MRI画像所見による仙腸関節炎の有無及びCRP値の状態を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注21）試験全体の有意水準は両側 5%。グラフィカルアプローチにより、仮説検定の多重性が調整された（Biom J 2011; 53: 894-913、Stat Med 2014; 33: 693-713）。

本剤4週間隔投与を16週以降継続したときの52週時ASAS40反応率は30.2%（29/96例）であり、長期投与による有効性の維持が示された^{19）}。

52週までの有害事象の発現頻度は、本剤4週間隔投与及びプラセボでそれぞれ65.6%及び57.7%、重篤な有害事象の発現頻度はそれぞれ2.1%及び1.0%、治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ1.0%及び1.9%であった。主な副作用は、注射部位反応10例（10.4%）、注射部位紅斑3例（3.1%）であった。

表17）52週までの有害事象の発現頻度

	本剤4週間隔投与	プラセボ
有害事象の発現頻度	65.6% (63/96例)	57.7% (60/104例)
重篤な有害事象の発現頻度	2.1% (2/96例)	1.0% (1/104例)
治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度	1.0% (1/96例)	1.9% (2/104例)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、炎症性サイトカインであるインターロイキン（IL）-17Aに対するヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、自己免疫疾患の発症に関与していると考えられるIL-17Aに結合してIL-17Aの作用を中和すると考えられる。

18.2 IL-17Aに対する結合親和性及び特異性

本剤はヒトIL-17Aに高い親和性で結合したが^a（解離定数:3pM未満）、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E及びIL-17Fには結合しなかった（*in vitro*）^{20）}。

18.3 IL-17A誘導ケモカイン産生に対する阻害作用

*In vitro*試験及びIL-17Aを投与したマウスにおいて、本剤はIL-17Aにより誘導されるケモカイン産生を阻害した^{20）}。

18.4 薬力学

第I相臨床試験で実施した乾癬患者の皮膚生検において、1日目から43日目にかけて表皮厚並びに増殖性ケラチノサイト、T細胞及び樹状細胞数の用量依存的な減少傾向が認められた^{21）}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:イクセキズマブ（遺伝子組換え）[Ixxkizumab (Genetical Recombination)] [JAN]

本質:イクセキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-17抗体の相補鎖決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖の227番目のSer残基がProに置換され、C末端のLysは除去されている。イクセキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イクセキズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 4鎖）2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量:約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 凍結を避けること。凍結した場合は使用しないこと。
- 20.2 光の影響を防ぐために、本剤は外箱に入れた状態で遮光保存すること。
- 20.3 激しく振とうしないこと。
- 20.4 室温で保存する場合は30℃を超えない場所で保存し、5日以内に使用すること。

21. 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。

22. 包装

- 〈トルツ皮下注80mgオートインジェクター〉
1mL [1オートインジェクター]
〈トルツ皮下注80mgシリンジ〉
1mL [1シリンジ]

23. 主要文献

- 1) Kimball AB, et al.: Br. J. Dermatol. 2014; 170(2): 366-373
- 2) Moltó A, et al.: Front. Med. 2018; 62(5): 1-10
- 3) Duffin KC, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31(1): 107-113
- 4) 社内資料:乾癬患者を対象とした国内第III相試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.9)
- 5) 社内資料:乾癬患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBP試験、IXORA-P)に基づく検討)
- 6) 社内資料:強直性脊椎炎患者を対象とした薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBV試験、COAST-V)に基づく検討)
- ＊7) 社内資料: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薬物動態解析(国際共同第III相試験(RHBX試験、COAST-X)に基づく検討)
- 8) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(外国第I相、第II相試験及び国際共同第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
- 9) 社内資料:乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析(国内第III相試験に基づく検討)(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3)
- 10) Imafuku S, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(11): 1285-1290
- 11) Gordon KB, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 375(4): 345-356
- 12) Langley, R. G. et al.: Br. J. Dermatol. 2018,178(6), 1315-1323
- 13) 社内資料:中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした二重盲検比較試験(RHBP試験、IXORA-P)
- 14) Saeki H, et al.: J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29(6): 1148-1155
- 15) Saeki H, et al.: J. Dermatol. 2017; 44(4): 355-362
- 16) Mease PJ, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 79-87
- ＊17) Van der Heijde D, et al.: Lancet. 2018; 392: 2441-2451
- ＊18) Deodhar A, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2019; 71(4): 599-611
- ＊19) Deodhar A, et al.: Lancet. 2020; 395: 53-64
- 20) Liu L, et al.: J. Inflamm. Res. 2016; 9: 39-50
- 21) Krueger JG, et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 130(1): 145-154

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
0120-360-605
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
0120-316-834
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

26.2 販売提携

 鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^(注)

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)製剤

ルミセフ[®]皮下注 210mg シリンジ

LUMICEF[®] Subcutaneous Injection 210mg Syringe

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00441
販売開始	2016年9月

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患者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、本剤との因果関係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。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3参照]

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。[8.1、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。[5.1-5.3参照]

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。] [9.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者

[症状を悪化させるおそれがある。] [8.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルミセフ皮下注210mgシリンジ	
容量	1シリンジ 1.5mL	
有効成分	プロダルマブ(遺伝子組換え)	210mg
添加剤	L-グルタミン酸	6.5mg
	L-プロリン	36mg
	ポリソルベート20	0.15mg

本剤の有効成分プロダルマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ルミセフ皮下注210mgシリンジ	
色・性状	無色から淡黄色、澄明からわずかに白濁の液	
pH	4.5~5.1	
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)	

※ ※ 4. 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、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

※ ※ 5. 効能又は効果に関連する注意

(尋常性乾癬、関節症性乾癬、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、関節症状又は膿疱を有する患者。

(強直性脊椎炎)

5.2 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)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]

(X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)

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薬等)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]

6. 用法及び用量

通常、成人にはプロダルマブ(遺伝子組換え)として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

※ ※ 7. 用法及び用量に関連する注意

(効能共通)

7.1 本剤と他の生物製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。

(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12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。

(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)

7.3 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。

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に指導すること。[1.1、1.2、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γ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に指導すること。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 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、15.1.3参照]

8.4 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、生ワクチン接種を行わないこと。

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 本剤は、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開始すること。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、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器(注射針一体型)を廃棄する容器を提供すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- *9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者
- 感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.1、8.1参照]
- 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) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.2参照]
- (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。[1.1、8.2参照]
- 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γ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
- 9.1.3 うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者
- 自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。国内臨床試験において、自殺企図が177例中1例(0.6%)に報告されている。海外臨床試験において、本剤が投与された4,625例中16例(0.3%)に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3例(0.06%)が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者^{注)}を対象とした海外臨床試験において、211例中1例(0.5%)が自殺に至ったことが報告されている。(初回承認時データ)

注)関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

- 9.1.4 活動期のクローン病の患者
- クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。
- クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。
- 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。
- 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。
- 動物実験(サル)で乳汁中への移行が認められている。
- 9.7 小児等
- 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

- 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。一般に高齢者では生理機能が低下している。

11. 副作用

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

- 11.1 重大な副作用
- 11.1.1 重篤な感染症(0.8%)
- ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.2、8.1参照]
- 11.1.2 好中球数減少(0.7%)
- 11.1.3 重篤な過敏症(0.02%)
- アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。
- 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
* * 感染症	上気道感染	鼻咽頭炎、カンジダ症、咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ、気管支炎、尿路感染、ヘルペス感染	毛包炎、真菌感染、蜂巣炎、耳感染、鼻炎、結膜炎、白癬、皮膚感染、気道感染、扁桃炎、带状疱疹、肺炎、歯感染、皮膚膿瘍
* * 皮膚		そう痒症、発疹、乾癬	皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、皮膚乳頭腫、紅斑
筋・骨格		関節痛	乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛
* * 消化器		悪心・嘔吐	下痢、胃腸炎、腹痛、口腔内潰瘍、口唇炎
呼吸器			咳嗽、口腔咽頭痛
* * 肝臓		肝機能検査値異常	
* * 血液			白血球数減少
* * 精神神経系		頭痛	めまい、うつ病、錯感覚、不眠、不安
* * その他		注射部位反応(疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む)、倦怠感	高血圧、体重増加、発熱、過敏症

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤投与前の注意
- 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。
- 14.2 薬剤投与時の注意
- 14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位)、乾癬の部位には注射しないこと。
- 14.2.2 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。
- 同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。
- 14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

- * * 15.1 臨床使用に基づく情報
- 15.1.1 乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内177例中3例(1.7%)、海外4,461例中122例(2.7%)に抗プロダルマブ結合抗体を認めたが、抗プロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者^{注)}を対象とした海外臨床試験において、211例中2例(0.9%)に抗プロダルマブ中和抗体の産生が報告されている。また、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)患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤投与後148例中1例(0.7%)に抗プロダルマブ結合抗体を認めたが、抗プロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。

注)関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

15.1.2 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症において、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。

15.1.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者4,461例(5,574.01人年)について、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様)の発現

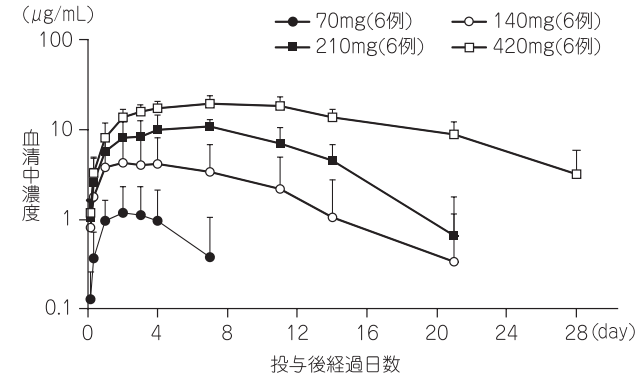
頻度は、0.4/100人年(23/4,461例)であり、その内容は前立腺癌、膀胱癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比：0.91[95%信頼区間：0.58, 1.37])。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100人年(28/4,461例)であった。体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)患者を対象とした国際共同臨床試験で、本剤が投与された患者148例(163.0人年)について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。[1.1、8.3参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤70、140、210及び420mg^{註)}を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{0-t}は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した¹⁾。



単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	t _{max} (day)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg・day/mL)
70mg	6	1.00 (1.00, 2.99)	1.30±1.10	5.40±6.24
140mg	6	2.00 (1.00, 4.00) #	4.48±3.99	53.2±47.6 #
210mg	6	4.00 (4.00, 7.00)	10.0±4.7	119±58
420mg	6	7.00 (4.00, 10.99)	21.6±5.2	349±80

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

: 5例

16.1.2 反復投与

(1) 局面型皮疹を有する乾癬患者

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として、本剤70、140及び210mg^{註)}を初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの8～10週目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

反復皮下投与したときの8～10週目の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t _{max} (day)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (μg・day/mL)
70mg	15	2.93 (1.96, 4.16)	2.34±1.71	14.3±12.9
140mg	15	3.22 (1.84, 7.02)	5.97±3.60	56.1±49.6
210mg	11	2.90 (1.90, 6.92)	27.3±11.1	319±136

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

* * (2) 体軸性脊椎関節炎患者

日本人の体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)患者を対象として、本剤210mgを初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの14～16週目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。

反復皮下投与したときの14～16週目の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t _{max} (day)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (μg・day/mL)
210mg	3	6.95 (2.84, 9.97)	26.0±24.4	331±312

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値, 最大値))

注) 本剤の承認用量は1回210mgである。

* * 16.2 吸収

母集団薬物動態解析の結果、本剤のバイオアベイラビリティは約55%と見積もられた⁴⁾。

* * 16.3 分布

母集団薬物動態解析の結果、本剤の分布容積は約6.5～8.0Lと見積もられ、血漿以外への分布は限定的であると考えられる⁴⁻⁶⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

中等度～重度の乾癬患者において、本剤(210mg単回投与)との併用により、CYP3A4の基質であるミダゾラム(2mg単回投与)のC_{max}は1.16(90%信頼区間：1.00～1.36、以下同様)倍、AUC_{0-∞}は1.24(1.12～1.38)倍となった⁷⁾(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

中等度～重度の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者(局面型皮疹の病変が体表面積(以下、BSA)の10%以上、かつPsoriasis Area and Severity Index(以下、PASI)スコアが12以上)を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤70、140又は210mg^{註1)}を0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与した。投与12週後のPASIスコア改善率及びPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上、100%改善した患者(以下、PASI 75/90/100反応)の割合を次表に示す。本剤投与群ではプラセボ群と比較して有意に高いPASIスコア改善率を示した。また、関節症性乾癬と診断され、ACR基準評価^{註2)}がベースラインから20%以上改善した患者(以下、ACR 20)の割合は、プラセボ群0%(0/5例)、210mg群100%(4/4例)であった²⁾。

	プラセボ 38例	70mg 39例	140mg 37例	210mg 37例
PASIスコア改善率(%) [#]				
平均値 ±標準偏差	9.4±45.4	37.7±46.8	82.2±28.1	96.8±7.4
プラセボとの差 (95%信頼区間)	—	28.3 (12.1, 44.5)	72.8 (56.4, 89.2)	87.3 (70.9, 103.8)
P値	—	<.001	<.001	<.001
PASI 75反応 ^{##}	7.9% (3/38例)	25.6% (10/39例)	78.4% (29/37例)	94.6% (35/37例)
PASI 90反応 ^{##}	2.6% (1/38例)	15.4% (6/39例)	64.9% (24/37例)	91.9% (34/37例)
PASI 100反応 ^{##}	0% (0/38例)	2.6% (1/39例)	35.1% (13/37例)	59.5% (22/37例)

欠損値の場合はベースライン値で補完。95%信頼区間は分散分析で算出。P値はWilliams' testで算出。

脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

副作用発現頻度は、プラセボ群で18.4%(7/38例)、70mg群で28.2%(11/39例)、140mg群で35.1%(13/37例)及び210mg群で40.5%(15/37例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、鼻咽頭炎、咽頭炎、血中ビリルビン増加、錯感覚及び皮脂欠乏症各1.8%(2/113例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者(局面型皮疹の病変がBSAの10%以上、かつPASIスコアが12以上)を対象とした無作為化プラセボ及びウステキヌマブ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤210mgを0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与し、52週まで本剤の投与を継続した。また、ウステキヌマブ(体重100kg以下は45mg、100kg超は90mg)を0、4、16、28、40週に皮下投与した。投与12週後のPASI 75/100反応割合は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群及びウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した⁸⁾。

	プラセボ	ウステキヌマブ	210mg
PASI 75反応			
	6.0% (19/315例)	69.3% (217/313例)	85.1% (531/624例)
95%信頼区間	(3.7, 9.3)	(63.9, 74.4)	(82.1, 87.8)
プラセボとの差 (95%信頼区間)、 P値 [#]	—	—	79.1% (74.4, 83.4)、 <.001
ウステキヌマブとの差 (95%信頼区間)、 P値 [#]	—	—	15.8% (9.0, 22.4)、 0.007

	プラセボ	ウステキヌマブ	210mg
PASI 100反応	0.3% (1/315例)	18.5% (58/313例)	36.7% (229/624例)
95%信頼区間	(0.0, 1.8)	(14.4, 23.3)	(32.9, 40.6)
プラセボとの差 (95%信頼区間)、 P値 [#]	－	－	36.4% (32.9, 40.6)、 <.001
ウステキヌマブとの差 (95%信頼区間)、 P値 [#]	－	－	18.2% (11.4, 24.8)、 <.001

脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

[#] P値はベースライン時の体重(100kg以下、100kg超)、生物製剤の使用歴、地域及びベースライン時のPASIスコア(中央値以下、中央値超)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定で算出。プラセボ群及びウステキヌマブ群との比較について主要評価項目及び主な副次評価項目の多重性を調整。

投与12週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で12.5%(39/313例)、ウステキヌマブ群で15.3%(48/313例)、210mg群で19.9%(124/622例)であった。210mg群で発現した主な副作用は、上気道感染2.3%(14/622例)及び関節痛1.9%(12/622例)であった。

〈関節症性乾癬〉

17.1.3 海外第Ⅱ相試験

関節症性乾癬患者(関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ3ヵ所以上)を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤140又は280mg^{注1)}を0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与し、その後、本剤280mg(すべての被験者が24週終了時点で210mgに変更)を2週間隔で継続投与した。投与12週後のACR 20の割合は、140mg群36.8%(21/57例)、280mg群39.3%(22/56例)であり、プラセボ群18.2%(10/55例)と比較して高い割合を示した⁹⁾。

副作用発現頻度は、プラセボ群で18.2%(10/55例)、140mg群で30.4%(17/56例)、280mg群で28.6%(16/56例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、上気道感染6.3%(7/112例)及び疲労4.5%(5/112例)であった。

〈膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

膿疱性乾癬患者12例及び乾癬性紅皮症患者18例を対象とした非盲検試験を実施した。本剤140mg^{注1)}を0、1及び2週、その後2週間隔で52週間皮下投与し、4週以降に効果不十分と判断された場合には210mgへの増量を可能とした。膿疱性乾癬患者について、本剤投与開始前と比較した全般改善度は、投与10週までに11例で「寛解」又は「改善」が認められ、最終評価時(52週又は中止時)には「寛解」が58.3%(7/12例)、「改善」が33.3%(4/12例)、「悪化」が8.3%(1/12例)の被験者で認められた。乾癬性紅皮症患者について、投与4週以降はすべての被験者において全般改善度の「改善」以上が認められ、最終評価時には「寛解」が66.7%(12/18例)、「改善」が33.3%(6/18例)の被験者で認められた¹⁰⁾。

副作用発現頻度は53.3%(16/30例)であった。主な副作用は、鼻咽頭炎16.7%(5/30例)、毛包炎及び蕁麻疹 各6.7%(2/30例)であった。

注1)本剤の承認用量は1回210mgである。

注2)アメリカリウマチ学会が定義する関節症状の評価基準

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

* * 17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

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)患者159例^{注3)}(日本30例、韓国44例、台湾85例)を対象とした非盲検継続投与を含む無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。二重盲検期では、プラセボ又は本剤210mgを0、1及び2週、その後2週間隔で16週間皮下投与した。16週以降は本剤210mgを52週間皮下投与した。投与16週後のAssessment of SpondyloArthritis international Society (以下、ASAS)40達成割合は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した¹¹⁾。

	プラセボ	210mg
ASAS40達成	24.1% (19/79例)	43.8% (35/80例)
95%信頼区間	(15.1, 35.0)	(32.7, 55.3)
プラセボとの差 P値 [*]	－	19.7% 0.018

評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

[#] P値はベースライン時のCRPレベル(基準範囲上限以上、基準範囲上限未満)、地域(日本、韓国、台湾)及び疾患(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定で算出。

また、本剤投与群の投与68週後^{注4)}のASAS40達成割合は56.3%(45/80例)であり、長期投与でも高い達成割合が維持された。疾患別では、強直性脊椎炎患者における投与16週後^{注4)}のASAS40達成割合は、プラセボ群で25.8%(16/62例)(95%信頼区間：

15.5, 38.5)、本剤投与群で46.0%(29/63例)(95%信頼区間：33.4, 59.1)と本剤投与群で高く、プラセボ群との差は20.2%であった。X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与16週後^{注4)}のASAS40達成割合は、プラセボ群で18.8%(3/16例)(95%信頼区間：4.0, 45.6)、本剤投与群で35.3%(6/17例)(95%信頼区間：14.2, 61.7)と本剤投与群で高く、プラセボ群との差は16.5%であった。また、本剤投与群の投与68週後^{注4)}のASAS40達成割合は、強直性脊椎炎患者で57.1%(36/63例)、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者で52.9%(9/17例)であった。

投与16週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で25.3%(20/79例)、本剤投与群で32.5%(26/80例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、上咽頭炎7.5%(6/80例)、ALT増加、AST増加及び口腔内潰瘍形成が各3.8%(3/80例)であった。

68週までの本剤投与被験者における副作用発現頻度は64.9%(96/148例)であった。主な副作用は、上咽頭炎14.2%(21/148例)、上気道感染8.1%(12/148例)及び口腔内潰瘍形成4.1%(6/148例)であった。

注3)中央測定機関で強直性脊椎炎又はX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎のいずれにも分類されなかった1例(プラセボ群)を含む。

注4)評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はヒトIL-17受容体A(IL-17RA)に対するモノクローナル抗体であり、IL-17RAに選択的に結合し、炎症性サイトカインであるIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-25(別名IL-17E)及びIL-17CのIL-17RAを介したシグナル伝達を阻害する。

18.2 IL-17RA阻害作用

18.2.1 *In vitro*試験でヒトIL-17RAに高い結合親和性を示し、ヒトIL-17Aと競合的にヒトIL-17RAに結合した^{12,13)}。

18.2.2 *In vitro*試験でヒトリンパ球、単球、顆粒球及び各種ヒト線維芽細胞の細胞表面に結合し、ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-25及びIL-17C刺激により誘導されるIL-17RAを介した生物活性を阻害した¹³⁻¹⁷⁾。

18.3 乾癬に対する作用

18.3.1 抗マウスIL-17RA抗体は、マウス乾癬モデルに腹腔内投与することにより乾癬様の皮膚症状(表皮過形成、表皮層内の好中球性膿胞及び角化異常による表皮剥離)や、病変部皮膚における各種炎症性ケモカイン及びサイトカインmRNAの発現を抑制した¹⁸⁾。

18.3.2 本剤は乾癬患者の病変部皮膚におけるIL-17A、IL-17F、IL-17C、IL-12B及びIL-23A mRNAの発現、ケラチノサイトの増殖及び表皮肥厚並びに炎症性T細胞の集積を抑制した¹⁹⁾(外国人データ)。

18.4 関節炎に対する作用

抗マウスIL-17RA抗体は、マウス炎症性関節炎モデルに腹腔内投与することにより四肢の関節炎症状(発赤及び腫脹)と、それに伴う骨破壊や関節軟骨びらんを抑制した²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

プロダルマブ(遺伝子組換え)
(Brodalumab (Genetical Recombination))

分子量

約147,000

本質

プロダルマブは、ヒトインターロイキン-17受容体Aに対するヒトIgG2モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。プロダルマブは、442個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ2鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本から構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1.5mL[1シリンジ、注射針：27ゲージ]

23. 主要文献

- Osamu N, et al. : J Dermatol Sci. 2014; 75: 201-207
- 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.7)

* * 3) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における地域間の薬物動態の比較(2020年11月27日承認、CTD2.7.2.3.3)

* * 4) Timmermann S, et al. : Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019; 125: 16-25

- * * 5) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(2020年11月27日承認、CTD2.7.2.3.2)
- 6) 社内資料：母集団薬物動態解析による民族差の検討(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3.2)
- 7) 社内資料：中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.6)
- 8) 社内資料：局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.11)
- 9) 社内資料：関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.12)
- 10) 社内資料：膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.15)
- * * 11) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2020年11月27日承認、CTD2.7.6.1)
- 12) 社内資料：ヒトIL-17RA細胞外ドメインに対する結合親和性(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 13) 社内資料：ヒトIL-17AとIL-17RAの結合に対する競合阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 14) 社内資料：ヒト全血中IL-17RA陽性白血球細胞に対する結合性(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 15) 社内資料：ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/F刺激依存的GRO α 産生に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.4)
- 16) 社内資料：ヒトIL-17C刺激依存的DEFB4 mRNA発現に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.5)
- 17) 社内資料：ヒトIL-25刺激依存的IL-5産生に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.6)
- 18) 社内資料：マウス乾癬モデルに対する作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.9)
- 19) Russell CB, et al. : J Immunol. 2014; 192: 3828-3836
- 20) 社内資料：マウス炎症性関節炎モデルに対する作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.10)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

「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」の添付文書案を次頁より示す。

20XX年XX月作成（第1版）
貯 法：2～8℃で保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
873999

	シリンジ	オートインジェクター
承認番号		
販売開始		

ヒト化抗ヒト IL-17A/IL-17F モノクローナル抗体製剤
ビメキズマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注
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

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

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。[5.参照]

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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
有効成分・含量 (1.0 mL 中)	ビメキズマブ（遺伝子組換え）160 mg	
添加剤 (1.0 mL 中)	グリシン ポリソルベート 80	16.5 mg 0.40 mg

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。

3.2 製剤の性状

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
色・性状	淡褐色を呈する澄明～微濁の液	
pH	5.1 ± 0.2	
浸透圧比	約 1	

(生理食塩液に
対する比)

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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%以上にあふ患者。
 - ・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。

6. 用法及び用量

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。

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。

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ニンγ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 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者
感染症が悪化するおそれがある。[1.1、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γ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

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。本剤の臨床試験において、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]

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]

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.5%）

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（0.5%）

11.1.3 炎症性腸疾患（0.1%未満）

[9.1.3 参照]

11.1.4 重篤な過敏症反応（頻度不明）

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（13.2%）、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）、咽頭カンジダ症、結膜炎	耳感染、胃腸炎
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

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、腹部又は大腿部が望ましい。介護者が本剤を投与する場合には、上腕部への投与も検討すること。

- 14.2.2 皮膚が敏感な部位、あざ、発赤、硬結、癬痕、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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

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、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 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^{注)}したところ、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 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。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

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]

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。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

日本人健康成人に本剤 80mg^(注)、160mg^(注) 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 1 及び表 1 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¹⁾。

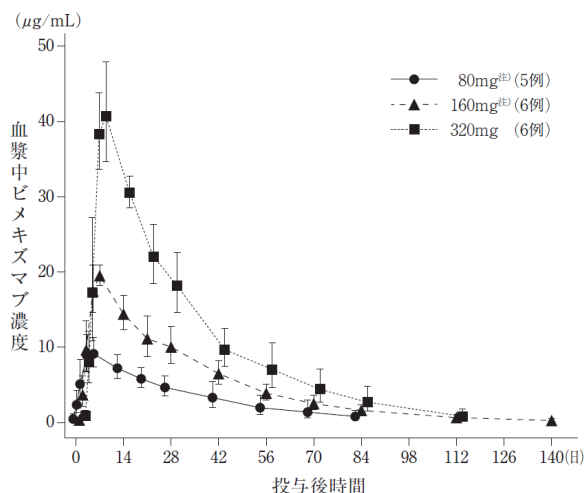


図 1 日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ビメキズマブ濃度推移（幾何平均値±95%信頼区間）

表 1 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)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day)	AUC _{0-t} (µg·day/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
80 mg ^(注)	9. 294 (17. 6)	4. 021 (4. 02-6. 05)	327. 9 (27. 4)	342. 3 (29. 6)	22. 17 (20. 3)
160 mg ^(注)	19. 80 (8. 9)	6. 038 (4. 03-6. 20)	667. 9 (18. 8)	679. 4 (19. 0)	22. 13 (8. 4)
320 mg	41. 33 (16. 0)	6. 035 (4. 01-6. 04)	1257 (16. 8)	1278 (17. 8)	19. 94 (24. 8)

C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、t_{1/2}：幾何平均値（変動係数 [%]）、t_{max}：中央値（最小値-最大値）

注）承認された 1 回用量は 320mg である。

16. 1. 2 反復投与

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 2 のとおりであった^{2), 3)}。

表 2 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] ^{a)}	15. 983 (53. 2) [4] ^{b)}	13. 617 (52. 5) [9] ^{b)}
48 週もしくは 52 週	17. 223 (86. 6) [52] ^{a)}	18. 896 (48. 0) [4] ^{b)}	16. 783 (49. 9) [6] ^{b)}
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)	17. 640 (53. 4)	18. 800 (-)

	[44] ^{b)}	[6] ^{b)}	[1] ^{b)}
48 週	4. 673 (83. 8) [39] ^{b)}	6. 734 (87. 5) [5] ^{b)}	3. 080 (-) [1] ^{b)}

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

16. 1. 3 母集団薬物動態解析

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%、尋常性乾癬患者における半減期の平均は 23 日、見かけのクリアランス及び分布容積の中央値（変動係数）は 0. 337 (32. 7%) L/day 及び 11. 2 (30. 5%) L と推定された。本剤 320 mg の皮下投与において、体重が 120 kg 以上の成人患者の平均血漿中ビメキズマブ濃度は、90 kg の成人患者より少なくとも 30%低いと推定された^{4), 5)}。

16. 3 分布

16. 3. 1 胎盤通過性

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⁶⁾。[9. 5 参照]

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬〉

17. 1. 1 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（PS0009）

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 PASI スコアが 12 以上）を対象にプラセボ及びウステクヌマブ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、ウステクヌマブ（体重 100kg 以下は 45mg、100kg 超は 90mg を 0 週、4 週、以降 16 週目より 12 週間隔）又は本剤（320mg を 4 週間隔）を投与した際の 16 週時における PASI スコアがベースラインから 90%以上、100%改善した患者の割合（以下、それぞれ PASI90、PASI100）、及び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（以下、IGA0/1）を表 1 に示す。本剤投与群の PASI90 及び IGA0/1 達成率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表 1 16 週時における PASI90、IGA0/1、PASI100 達成率

	プラセボ	ウステクヌマブ	本剤 320mg
PASI90 ^{a)}	4. 8 (4/83)	49. 7 (81/163)	85. 0 (273/321)
リスク差 (vs プラセボ群) ^{b)}			79. 9
[95%信頼区間]			[74. 0, 85. 9]
p 値 ^{c)}			< 0. 001
リスク差 (vs ウステキヌマブ群) ^{b)}			35. 2
[95%信頼区間]			[27. 0, 43. 4]
IGA0/1 ^{a)}	4. 8 (4/83)	53. 4 (87/163)	84. 1 (270/321)
リスク差 (vs プラセボ群) ^{b)}			78. 9
[95%信頼区間]			[72. 9, 84. 8]
p 値 ^{c)}			< 0. 001
リスク差 (vs ウステキヌマブ群) ^{b)}			30. 4
[95%信頼区間]			[22. 2, 38. 7]
PASI100 ^{a)}	0	20. 9 (34/163)	58. 6 (188/321)
リスク差 (vs プラセボ群) ^{b)}			58. 7
[95%信頼区間]			[53. 4, 64. 0]
リスク差 (vs ウステキヌマブ群) ^{b)}			37. 8
[95%信頼区間]			[29. 8, 45. 9]

% (n/N)

a) Non-Responder Imputation を用いて欠測値を補充

b) 地域及び過去の生物製剤の使用の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel の方法

c) Cochran-Mantel-Haenszel 検定

また、52 週時における PASI90、IGA0/1 及び PASI100 達成率は表 2 のとおりであった。

表 2 52 週時における PASI90、IGA0/1、PASI100 達成率

	ウステクヌマブ	本剤 320mg
PASI90 ^{a)}	55. 8 (91/163)	81. 6 (262/321)
IGA0/1 ^{a)}	60. 7 (99/163)	77. 9 (250/321)

PASI100 ^{a)}	38.0 (62/163)	64.2 (206/321)
-----------------------	---------------	----------------

% (n/N)

a) Non-Responder Imputation を用いて欠測値を補完

副作用発現頻度 (52 週まで) は、本剤投与群^{注1)} で 37.2% (147/395 例) であった。主な副作用は、口腔カンジダ症 12.4% (49/395 例)、鼻咽頭炎 6.3% (25/395 例) 等であった²⁾。

注1) 16 週以降、プラセボ投与から本剤 320mg 4 週間隔投与へ移行した患者を含む。

17.1.2 海外第Ⅲ相二重盲検試験 (PS0008)

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 PASI スコアが 12 以上) を対象にアダリムマブ対照二重盲検比較試験を実施した。アダリムマブ (初回 80mg、以降 1 週目より 40mg を 2 週間隔) 又は本剤 (320mg を 4 週間隔) を投与した際の 16 週時における PASI90、IGA0/1 及び PASI100 達成率を表 3 に示す。PASI90 及び IGA0/1 達成率において、アダリムマブ群に対する本剤投与群のリスク差の 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、アダリムマブ群に対する本剤の非劣性が検証された。

表 3 16 週時における PASI90、IGA0/1、PASI100 達成率

	アダリムマブ	本剤 320mg
PASI90 ^{a)}	47.2 (75/159)	86.2 (275/319)
リスク差 (vs アダリムマブ群) ^{b)} [95%信頼区間]	-	39.3 [30.9, 47.7]
IGA0/1 ^{a)}	57.2 (91/159)	85.3 (272/319)
リスク差 (vs アダリムマブ群) ^{b)} [95%信頼区間]	-	28.2 [19.7, 36.7]
PASI100 ^{a)}	23.9 (38/159)	60.8 (194/319)
リスク差 (vs アダリムマブ群) ^{b)} [95%信頼区間]	-	37.0 [28.6, 45.3]

% (n/N)

a) Non-Responder Imputation を用いて欠測値を補完

b) 地域及び過去の生物製剤の使用の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel の方法

16 週時以降、本剤 320 mg を 4 週間隔で継続投与あるいは、本剤 320 mg 8 週間隔へ移行した時、56 週時の PASI90、IGA0/1 及び PASI100 達成率は表 4 のとおりであった。

表 4 56 週時における PASI90、IGA0/1、PASI100 達成率

	本剤 320 mg 4 週間隔/ 4 週間隔投与 ^{b)}	本剤 320mg 4 週間隔/ 8 週間隔投与 ^{c)}
PASI90 ^{a)}	84.8 (134/158)	82.6 (133/161)
IGA0/1 ^{a)}	82.3 (130/158)	83.2 (134/161)
PASI100 ^{a)}	72.2 (114/158)	70.2 (113/161)

% (n/N)

a) Non-Responder Imputation を用いて欠測値を補完

b) 16 週以降本剤 320 mg 4 週間隔投与を継続した群

c) 16 週以降本剤 320 mg 8 週間隔投与へ移行した群

副作用発現頻度 (56 週まで) は、本剤投与群^{注2)} で 35.7% (167/468 例) であった。主な副作用は、口腔カンジダ症 14.3% (67/468 例)、鼻咽頭炎 5.1% (24/468 例) 等であった⁷⁾。

注2) 16 週以降、本剤 320mg 4 週間隔投与から 320mg 8 週間隔投与へ移行した患者、及び 24 週以降、アダリムマブ投与から本剤 320mg 4 週間隔投与へ移行した患者を含む。

17.1.3 海外第Ⅲ相二重盲検試験 (PS0013)

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 PASI スコアが 12 以上) を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ又は本剤 (320mg を 4 週間隔) を投与した際の 16 週時における PASI90、IGA0/1 及び PASI100 達成率を表 5 に示す。本剤投与群の PASI90 及び IGA0/1 達成率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表 5 16 週時における PASI90、IGA0/1、PASI100 達成率

	プラセボ	本剤 320mg
PASI90 ^{a)}	1.2 (1/86)	90.8 (317/349)
オッズ比 (vs プラセボ群) ^{b)} [95%信頼区間]	-	496.3 [82.8, 2975.1]
p 値 ^{c)}		< 0.001
IGA0/1 ^{a)}	1.2 (1/86)	92.6 (323/349)
オッズ比 (vs プラセボ群) ^{b)} [95%信頼区間]	-	657.3 [105.8, 4083.3]
p 値 ^{c)}		< 0.001
PASI100 ^{a)}	1.2 (1/86)	68.2 (238/349)
オッズ比 (vs プラセボ群) ^{b)} [95%信頼区間]	=	220.0 [28.8, 1683.6]

% (n/N)

a) Non-Responder Imputation を用いて欠測値を補完

b) 地域及び過去の生物製剤の使用の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel の方法

c) Cochran-Mantel-Haenszel 検定

副作用発現頻度 (56 週まで) は、本剤投与群^{注3)} で 26.9% (94/349 例) であった。主な副作用は、口腔カンジダ症 7.4% (26/349 例)、鼻咽頭炎 2.0% (7/349 例) 等であった⁸⁾。

注3) 16 週以降、本剤 320mg 4 週間隔投与から 320mg 8 週間隔投与へ移行した患者を含む。

〈膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相非盲検試験 (PS0014 日本人コホート)

膿疱性乾癬患者 10 例及び乾癬性紅皮症患者 11 例を対象に非盲検下で本剤 (320mg を 4 週間隔、16 週後から 8 週間隔。ただし、16 週時に IGA0/1 を未達成の患者は 4 週間隔を継続) を投与した際、IGA0/1 を達成した患者は 16 週時で膿疱性乾癬 10 例中 6 例、乾癬性紅皮症 11 例中 1 例、48 週時で膿疱性乾癬 9 例中 4 例 (4 例中 1 例は 16 週以降 4 週間隔投与を継続)、乾癬性紅皮症 10 例中 7 例 (7 例中 6 例は 16 週以降 4 週間隔投与を継続) であった。

副作用発現頻度 (48 週まで) は、膿疱性乾癬患者で 30.0% (3/10 例)、乾癬性紅皮症患者で 54.5% (6/11 例) であった。2 例以上で発現した副作用は膿疱性乾癬患者では認められず、乾癬性紅皮症患者では口腔カンジダ症 27.3% (3/11 例) であった³⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビメキズマブは、IL-17A 及び IL-17F に選択的に結合し、中和する⁹⁾、¹⁰⁾。

18.2 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¹⁰⁾、¹¹⁾。

18.3 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¹¹⁾、¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ビメキズマブ (遺伝子組換え) (JAN)

Bimekizumab (Genetical Recombination) (JAN)

分子量: 約 150,000

本質: ビメキズマブは、遺伝子組換えヒト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（ γ 1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

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。

21. 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。

22. 包装

〈ビンゼレックス皮下注 160 mgシリンジ〉

1.0 mL [1本]

〈ビンゼレックス皮下注 160 mgオートインジェクター〉

1.0 mL [1本]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：臨床薬理試験成績 UP0042 試験
- 2) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PS0009 試験
- 3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相非盲検試験成績 PS0014 試験
- 4) 社内資料：母集団薬物動態解析結果 CL0453
- 5) 社内資料：母集団薬物動態解析結果 CL0485
- 6) 社内資料：カニクイザルを用いた ePPND 試験
- 7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PS0008 試験
- 8) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PS0013 試験
- 9) 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
- 10) 社内資料：IL-17A と IL-17F の中和作用
- 11) 社内資料：*In vitro*における炎症性遺伝子発現に対する影響
- 12) 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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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）

26. 製造販売業者等

26.1 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

1.8.2 効能又は効果及び用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果及び用法及び用量（案）

4. 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

6. 用法及び用量

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。

1.8.2.2 効能・効果及び用法・用量（案）の設定根拠

乾癬は、皮膚の著明な炎症と肥厚化並びに鱗状の紅斑（局面型皮疹）を特徴とし、寛解と再燃を繰り返す免疫介在性の慢性炎症性角化症であり、炎症性サイトカインの作用を調整する生物学的製剤での治療が有効であると考えられる。

乾癬は、臨床症状により尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬等の病型に分類される。生物学的製剤の対象となる病型は、滴状乾癬を除く 4 病型で、かつ原則として既存治療で効果不十分な場合に限られるとされる。

今回の承認申請は、ビメキズマブ（BKZ）において「尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」での適応を取得することを目的とした初回承認申請である。なお、乾癬性関節炎については、乾癬性関節炎を対象とした第 III 相試験を別途実施中であり、今後、効能追加申請を予定している。

尋常性乾癬については、グローバルベースで策定された尋常性乾癬に関する臨床開発プログラムに日本も参加することで、日本人尋常性乾癬患者に関する臨床データも集積した。具体的には第 IIb 相試験（PS0010 試験）及びその継続投与試験（PS0011 試験）、並びに 3 つの第 III 相有効性検証試験のうちの 1 つ（PS0009 試験）、及び第 III 相試験の継続投与試験（PS0014 試験）に参加し、尋常性乾癬に対する本剤の有効性、安全性を評価した。PS0014 試験については、日本人コホートを設け、新たに尋常性乾癬患者を組み入れることで、尋常性乾癬に関する日本人長期投与データを補完した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症については、上記、PS0014 試験の日本人コホートに、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。

以下に、BKZ の「尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」に対する効能・効果及び用法・用量（案）の設定根拠を示す。

（1） 尋常性乾癬

2 つの第 II 相臨床試験（PS0010 試験及び PS0016 試験）から入手したデータ及び第 IIb 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（M2.5.3.4 項）。3 つの主要な有効性試験では、導入期間（すなわち Week 16 まで）に BKZ 320mg 4 週間隔（Q4W）投与について評価した。維持期間（Week 16～52

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。

第III相有効性試験の併合データ及び母集団 PK/PD 解析の結果から、Week 16 までの治療では、乾癬を有する患者に対する至適用量はBKZ 320mg Q4W であることが確認された。3つの主要な第III相有効性試験のすべてで、導入期間 (Week 0~16) 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。Pool E1 では、ほとんどの被験者 (88.1%) が Week 16 までに PASI90 改善を達成した (M2.5.4.3.1 項)。母集団 PK/PD 解析の結果から、導入期間にBKZ 320mg Q4W を投与することで、 C_{av} が曝露-反応曲線の最高値又はそれに近い値となった。より低い用量 (すなわち、BKZ 160mg Q4W) では、 C_{av} も臨床反応も低く、Week 16 までの導入期間にBKZ 320mg Q4W を投与することは適切であることが示された (M2.5.3.4 項)。

3つの主要な第III相有効性試験の維持期間について2つの用法・用量 (BKZ 320mg Q4W 及びBKZ 320mg Q8W) の有効性は同等であった。Pool E2 では、Week 16 にPASI90 改善を達成した被験者のほとんどで、Week 52 にPASI90 改善が維持されていた (BKZ 320mg Q4W 群 89.9%、BKZ 320mg Q8W 群 90.3%) (M2.5.4.3.2 項)。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。

概してBKZ 320mg Q4W 群でWeek 16 に改善が認められなかった被験者は少なかった。なお、Week 16 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、Week 52 まで改善が維持された。維持期間のWeek 52 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 (M2.7.3.3.2.2.2 項)。

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。BKZ 320mg Q8W 群の有害事象発現率はわずかに高かったが、様々な事象の発現が発現率の上昇につながっており、明確な傾向はなかった。一方、BKZ 320mg 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 (M2.5.5.2.7 項、M2.7.4.2.1.12 項)。

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 の被験者では C_{av} が約 30%低く、体重 200kg の被験者では 40%低くなることが示された。血漿中BKZ 濃度のトラフ値でも同様の傾向が認められた。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 (BKZ 320mg Q4W 及びBKZ 320mg Q8W) の臨床反応に差が認められた。この結果は、PASII00 改善率やIGA 0 改善率のような、患者にとって望ましく臨床的に意義のある評価項目でより顕著であり、体重 120kg 以上の一部の被験者では、Week 16 以降もBKZ 320mg 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 (M2.5.3.2 項)。

上記に加え、カンジダ感染のリスクと被験者の体重には逆相関関係が認められた。特に、体重が軽い被験者ほど口腔カンジダ症の発現率が高かった。これは、体重が軽い被験者と比較して、体重が重い被験者では血漿中BKZ 濃度が低く、BKZ 320mg Q4W を継続投与してもカンジダ感染の発現率が高くないと示唆される。維持用量としてBKZ 320mg Q4W を投与した体重 120kg 超の被験者に、有害事象に関連する予測不能な知見は認められず、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第II相及び第III相臨床試験の全体集団の安全性プロファイルと一致していた。ただし、体重 120kg 超の被験者数は少なかったため、臨床試験データに基づく明確な結論は導きだせなかった (M2.5.3.2 項)。

UP0042 試験において、日本人及び白人健康被験者の薬物動態はほぼ同様であった。 $C_{av,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及びその他の PK パラメータに対する共変量（アジア人／日本人被験者と非アジア人／非日本人被験者）の影響を評価するため、第 II 相及び第 III 相臨床試験を併合したシミュレーション（CL0485 解析）を実施した結果、その影響は臨床的に意味のあるものではなかった。また、臨床反応（PASI75/90/100 改善率及び IGA 改善率）に対する影響を評価するためシミュレーションを実施した結果、これらの共変量は臨床反応に意味のある影響をもたらさなかった。これらの全データから、人種及び民族による用量調整の必要はないと考えられる（M2.7.2.3.4.3 項）

PS0009 試験では、解析した主要評価項目及び順位付けした副次評価項目に関して、日本人集団と全体集団で一貫した結果が得られた。PS0014 試験のコホート B の結果は、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q8W 投与を用いた主要な有効性試験の結果とおおむね一致していた。PS0009 試験の日本人集団を対象とした主要評価項目及び副次評価項目の有効性解析では、PBO 群及びウスチキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で臨床的に意義のある差が認められた。PS0014 試験のコホート B で認められた有効性の結果の傾向は、3 つの主要な有効性試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）の結果と一致していた（M2.7.3.3.4.1 項）。PS0009 試験及び PS0014 試験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。日本人被験者の数は、海外で登録された被験者数と比較して相対的に少ないが、評価された尋常性乾癬を有する日本人被験者は合計 153 例であり、様々な安全性評価項目の日本人集団の結果で新たな安全性に関する懸念は認められなかった（M2.7.4.5.1 項）。2 つの BKZ 用法・用量（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）を用いた維持期間の日本人集団の有効性及び安全性の結果も、全体集団の有効性及び安全性の結果と一致していた（M2.7.3.3.4.1 項、M2.7.4.5.1 項）。

また、第 IIIb 相臨床試験である PS0015 試験の Week 48 までの結果は、3 つの主要な有効性試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）の結果と一致し、尋常性乾癬を有する患者への治療効果に関し、頑健なエビデンスを更に追加するものであった。

以上のことから、中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者において速やかな臨床反応を確保し、すべての患者で臨床反応を最大化させ、それを維持するという全般的な治療目標に沿い、尋常性乾癬を有する成人患者に対する BKZ の推奨用量は、「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。」とすることが妥当であると考えた。

（2） 膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症

本邦では、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症（関節症性乾癬を合併する被験者の登録も可とした）を含む異なる種類の乾癬を有する被験者を登録できるように、PS0014 試験に非盲検コホート（コホート B）を設定した。

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。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は、Week 16 まで BKZ 320mg を Q4W で投与した。Week 16 以降は、IGA 0/1 改善を達成した被験者は Week 48 まで BKZ 320mg を Q8W で投与し、IGA 0/1 改善を達成しなかった被験者は試験終了まで BKZ 320mg を Q4W で継続投与した。

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（M2.7.2.2.3.4.3 項）。

PS0014 試験コホート B では被験者数が限られていたものの、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。Week 16 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 の既知の安全性プロファイルから予想されたとおりであった。

結論として、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者に対し、尋常性乾癬を有する被験者と同じ用法・用量が適用できると考えられる。

1.8.3 使用上の注意（案）及び設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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. 参照]	1.1 項： 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。 1.2 項： 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。 1.3 項： 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。
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	2.1 項： 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。 2.2 項： 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。 2.3 項： 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。

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 効能又は効果に関連する注意 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。	5 項： 「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。
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。	7.1 項： 他の生物製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 項： 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。
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γ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]	8.1～8.2 項： 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、「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」及び「11.1 重大な副作用」の各項に、注意喚起を記載した。 * 最もよく報告された治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は、器官別大分類が感染症および寄生虫症である TEAE（第Ⅱ相/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%） [ISS Table 5.2.20.1]。最もよく報告された TEAE（基本語）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 項： 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）。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。

使用上の注意（案）	設定根拠
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 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。	8.4項： 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。 8.5項： 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項： 本剤は自己投与の適用が想定される薬剤であり、類薬での記載を参考に自己投与に関する留意事項を設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者 感染症が悪化するおそれがある。[1.1、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γ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 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	9.1.1 及び 9.1.2 項： 8 項に記載のとおり。 9.1.3 項： 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、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の各項に、注意喚起を記載した。

使用上の注意（案）		設定根拠									
がある。本剤の臨床試験において、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]											
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] 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。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 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。		9.5及び9.6項： 妊婦又は授乳婦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。 9.7項： 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。 9.8項： 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）の結果、高齢者に対する用量調整は不要と考えられる。									
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 重篤な感染症（0.5%） 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（0.5%） 11.1.3 炎症性腸疾患（0.1%未満） [9. 1. 3 参照] 11.1.4 重篤な過敏症反応（頻度不明） 11.2 その他の副作用 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td>口腔カンジダ症（13.2%）、上気道感染</td><td>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）、中咽頭カンジダ症、</td><td>耳感染、胃腸炎</td></tr></table>			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（13.2%）、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）、中咽頭カンジダ症、	耳感染、胃腸炎	11 項： CCDS に基づき、重大な副作用及びその他副作用を記載した。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）を参照した。 重大な副作用については、重篤な感染症、好中球数減少、炎症性腸疾患、重篤な過敏症反応を記載した。重大な副作用の設定根拠は以下のとおり。 ・重篤な感染症：8.1 項に記載のとおり。 ・好中球数減少：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。 ・炎症性腸疾患：9.1.3 項に記載のとおり。 ・重篤な過敏症反応：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。	
	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（13.2%）、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）、中咽頭カンジダ症、	耳感染、胃腸炎								

使用上の注意（案）				設定根拠
		結膜炎		
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	
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、腹部又は大腿部が望ましい。介護者が本剤を投与する場合には、上腕部への投与も検討すること。 14.2.2 皮膚が敏感な部位、あざ、発赤、硬結、瘢痕、線状皮膚委縮がある部位、乾癬の部位には投与しないこと。 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。				14 項： 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。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 免疫原性 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、45% (116/257 例) の				15.1.1 項： 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

使用上の注意（案）	設定根拠
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 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^注したところ、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 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。 15.1.2 悪性腫瘍発現頻度 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〕 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。	について明記した。 15.1.2 項： 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。 15.1.3 項： 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。

1.9 一般的名称に係る文書

(1) 日本医薬品一般的名称 (JAN)

本薬の日本医薬品一般的名称 (JAN) は、2019 年 6 月 26 日付薬生薬審発 0626 第 1 号にて、下記のとおり通知された。

登録番号：30-5-B8

JAN (日本名)：ビメキズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名)：Bimekizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

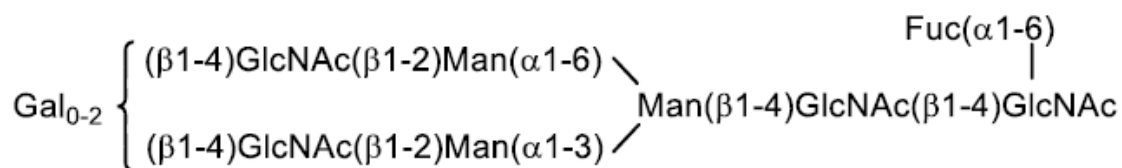
L鎖 AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRADESVR TLMHWYQQKP GKAPKLLIYL
VSNSEIGVPD RFSGSGSGTD FRLTISSLQP EDFATYYCQQ TWSDPWTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYNMAWVRQA PGKGLEWVAT
ITYEGRNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASPP
QYYEGSIYRL WFAHWGQGTI VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSST
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ
PREPQVYTLT PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL 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

主な糖鎖の推定構造



C₆₅₄₀H₁₀₀₈₂N₁₇₄₆O₂₀₃₀S₄₂ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C₂₂₃₀H₃₄₃₀N₅₉₂O₆₈₀S₁₅

L 鎖 C₁₀₄₀H₁₆₁₅N₂₈₁O₃₃₅S₆

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 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 150,000) である。

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 cells. Bimekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 455 amino acid residues each, and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

(2) 国際一般名 (INN)

本薬の国際一般名 (INN) は、WHO Recommended International Nonproprietary Names [Recommended INN List 72, p.385; WHO Drug Information, Vol.28, No.3, 2014] において、bimekizumab として収載されている。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 150,000) である。
構造式	アミノ酸配列及びジスルフィド結合 L 鎖 AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRADESVR TLMHWYQQKP GKAPKLLIYL VSNSEIGVPD RFGSGSGSTD FRLTISSLQP EDFATYYCQQ TWSDPWTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT 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 SSVVTVPSST 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 主な糖鎖の推定構造 $\text{Gal}_{0-2} \begin{cases} (\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Man}(\alpha 1-6) \\ (\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-2)\text{Man}(\alpha 1-3) \end{cases} \text{Man}(\beta 1-4)\text{GlcNAc}(\beta 1-4)\text{GlcNAc} \begin{matrix} \text{Fuc}(\alpha 1-6) \\ \\ \text{GlcNAc} \end{matrix}$ C₆₅₄₀H₁₀₀₈₂N₁₇₄₆O₂₀₃₀S₄₂ (タンパク質部分, 4 本鎖) H 鎖 C₂₂₃₀H₃₄₃₀N₅₉₂O₆₈₀S₁₅ L 鎖 C₁₀₄₀H₁₆₁₅N₂₈₁O₃₃₅S₆

効能・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						
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。						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	原体： ビメキズマブ（遺伝子組換え） 製剤： ビンゼレックス皮下注 160mg シリンジ （1 シリンジ中 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 シリンジ中 ビメキズマブ（遺伝子組換え） 160mg 含有）						
毒性	急性	概略の致死量 (mg/kg)					

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ビメキズマブ（遺伝子組換え）
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
申請者：	ユーシービージャパン株式会社
効能・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
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。
生物由来原料等の使用の有無	☒ 使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 ☐ 不使用
使用した生物由来原料等	☐ ヒト由来細胞・組織、 ☐ ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ☒ 動物由来細胞・組織、 ☐ 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料等の使用目的	☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原材料、 ☐ 製剤添加 物、 ☐ その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（ ） 別紙様式2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙2 参照
製造工程の概要（フローチャート） （不活化処理には下線を付し、 処理条件を具体的に記載）	別紙1 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称 ^{注1)} 、 ^{注2)}	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞
使用した生物由来原料等の分類	☐ ヒト血液由来成分、 ☐ ヒト細胞組織、 ☐ ヒト尿由来成分、 ☐ ヒト由来成分 (血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 ☐ 反芻動物由来成分、 ☒ 動物細胞組織、 ☐ 動物由来成分、 ☐ その他 ()
生物由来原料等の使用目的	☐ 有効成分、 ☒ 宿主細胞、 ☐ 培地添加物、 ☐ その他の製造原料等 ()、 ☐ 製剤添加物、 ☐ その他 ()
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 ^{注3)}	ビメキズマブの製造に用いる Master cell bank (MCB) 及び Working cell bank (WCB) の宿主細胞は、無血清培地に馴化した CHO 株から作製したものであり、ビメキズマブの製造に用いた MCB 及び WCB は、微生物学的評価及び ICH Q5A 「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」 (医薬審第329号平成12年2月22日) に従ってウイルスの安全性評価を行い、それらの汚染を認めなかった。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 ^{注4)}	該当なし
製造工程の概要 (フローチャート) ^{注5)} 、 ^{注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 製造工程の概要 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要 ^{注7)}	別紙2 ウイルスクリアランス試験結果の概略 参照

注1) 複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式2は当該原料等ごとに作成する。

注2) 動物種及び使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○ (共通となる原材料名) と同じ」と記載してもよい。

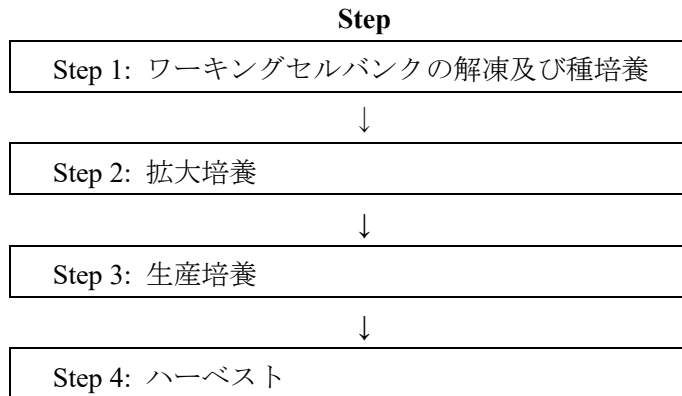
注6) 生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

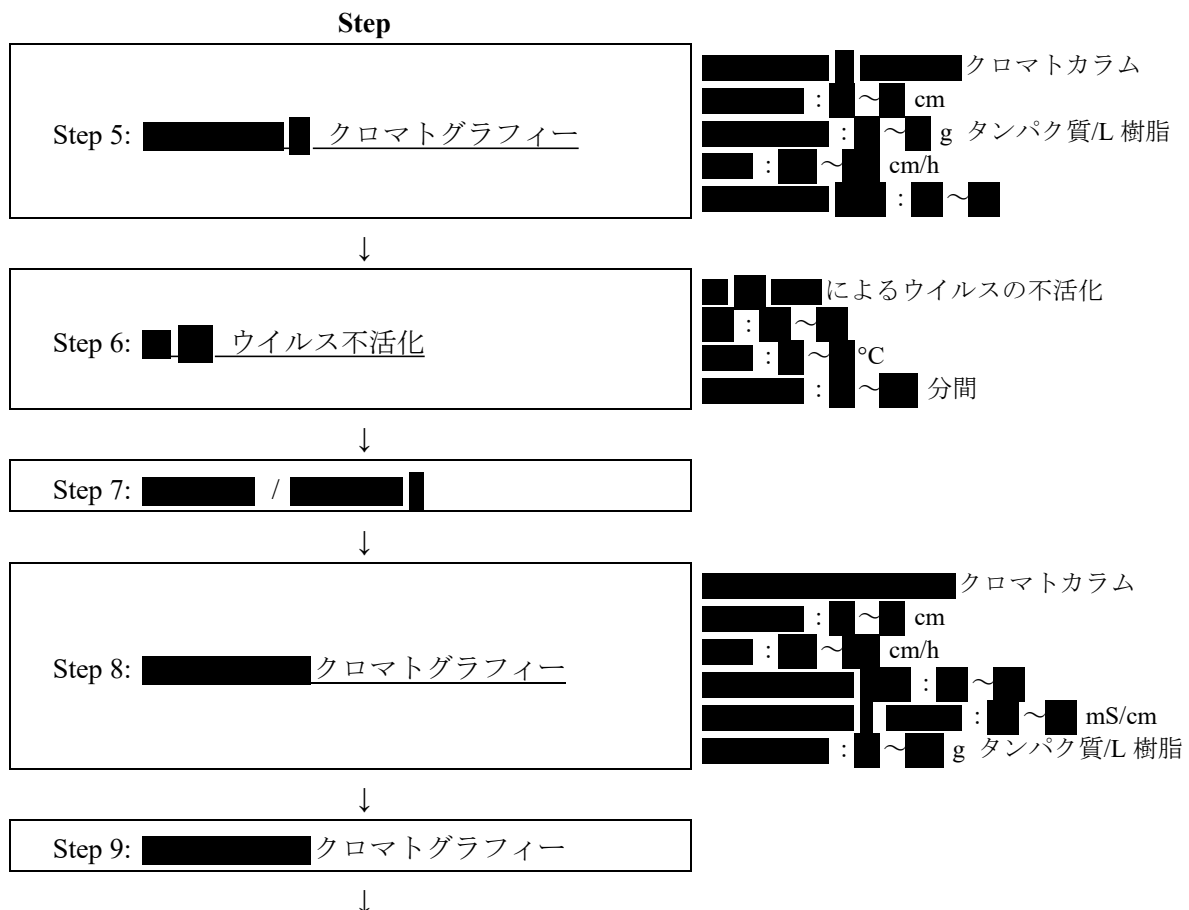
別紙 1：製造工程の概要

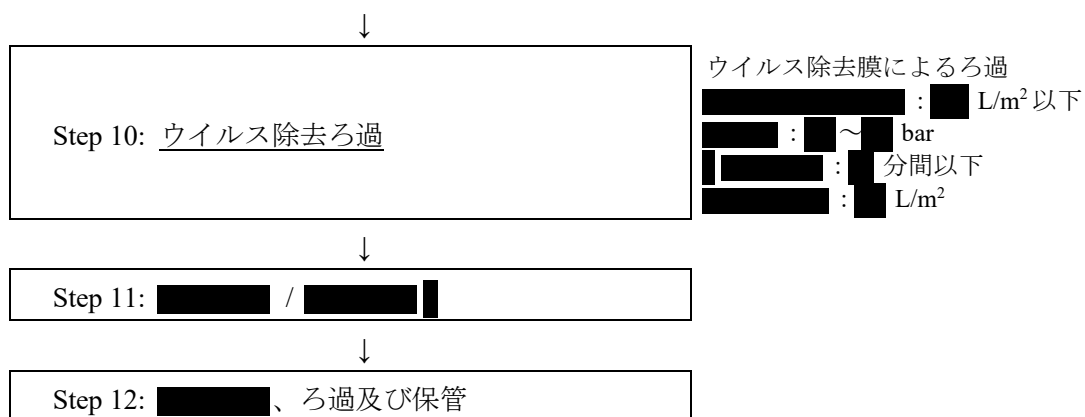
ビンゼレックス皮下注 160mg シリンジ／ビンゼレックス皮下注 160mg オートインジェクター

1. 細胞培養工程のフロー図



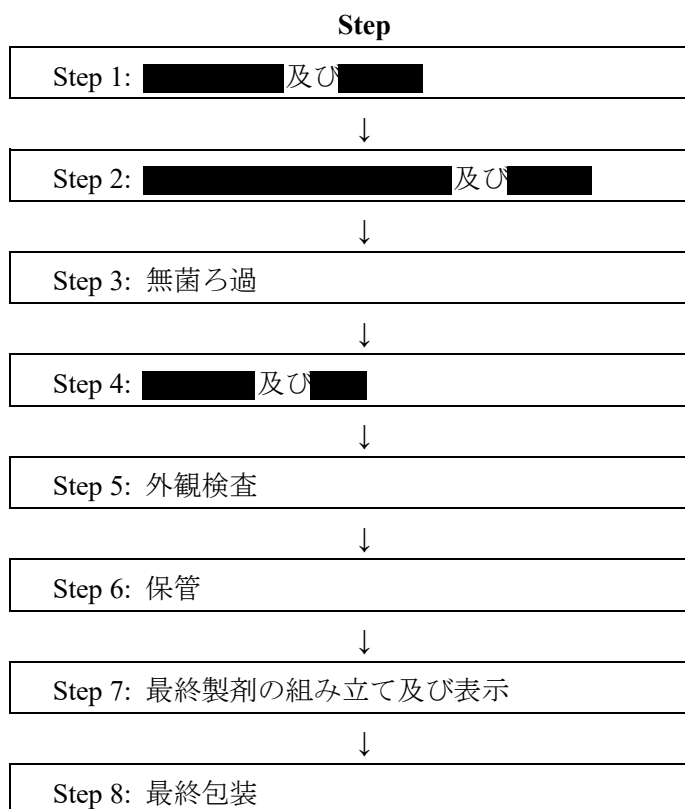
2. 精製工程のフロー図





* 不活化及び除去処理には下線を付した。

3. 製剤の製造工程フロー図



別紙 2： ウイルスクリアランス試験結果の概略

(1) まとめ

ウイルススクリアランスのバリデーション試験で得られた製造工程全体のウイルススクリアランスを表 1-1 に示す。各工程のウイルススクリアランスのバリデーション試験における対数減少値の最小値を計算に用いた。総対数減少値は、MLV で 21.36 以上、PRV で 22.14 以上、Reo3 で 16.72 以上、MMV で 14.50 であった。不活化工程と除去工程を組み合わせることで、幅広い物理的・化学的特性を持つウイルスを大幅に減少させることができた。樹脂寿命の評価により、XXXXXXXXXX クロマトグラフィーとXXXXXXXXXX クロマトグラフィーの各工程について、樹脂寿命全体を通したウイルススクリアランス能が十分であることが示された。キャリーオーバー試験の結果から、ロット間にウイルスのキャリーオーバーがないことが示された。

表 1-1： 製造工程全体のウイルススクリアランス

Virus	MLV	PRV	Reo3	MMV
Process step	LRV (log ₁₀)	LRV (log ₁₀)	LRV (log ₁₀)	LRV (log ₁₀)
XXXXXXXXXX chromatography	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX viral inactivation	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX chromatography	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
Virus filtration	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
Overall process LRV	≥21.36	≥22.14	≥16.72	14.50

LRV = Log reduction value (対数減少値)

MLV = Murine leukemia virus; PRV = Pseudorabies virus; Reo3 = Reovirus type 3; MMV = Murine minute virus

(2) レトロウイルス様粒子のウイルス安全性評価

XXXXXXXXXX L スケールの原薬製法 5 の 10 ロットについてレトロウイルス様粒子を定量した。ウイルスの安全性評価では、製造工程による MLV の除去は、レトロウイルス様粒子のスクリアランスの最も適切なモデルである。MLV の総対数減少値を製造データと組み合わせて、投与量当たりのレトロウイルス様粒子の最大個数を推定した (表 1-2)。本薬の現在予定されている最大投与量は 320 mg であるが、本評価においてはワーストケースとして 640 mg を最大投与量として算出した。

1 投与量当たりのレトロウイルス様粒子数の推定最大値は 5.7×10^{-13} 個であり、レトロウイルス様粒子 1 個当たりの最小投与回数は 1.8×10^{12} 回となる。このことから、患者に対する安全性評価として十分な安全域が得られており、本薬に関連するウイルスのリスクは無視できると考えられる。

表 1-2：投与量当たりのレトロウイルス様粒子数の計算

DS batch number	1039107	1039442	1039546	1048339	1048342	1050149	1050178	1050179	1050180	1050181
Calculation										
A: Load of retrovirus-like particles in un-processed bulk determined by TEM (particles/mL)	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
B: Volume of un-processed bulk (L)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
C: Amount of bimekizumab in the drug substance (g)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
D (=C×1000/640): Number of 640 mg doses per batch	■■■■	■■■■	■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
E (=B/D): Volume of un-processed bulk per 640 mg dose (L)	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
F: Total LRV for MLV F': (antilog of LRV) Virus reduction factor	≥ 21.36 2.29×10^{21}									
G (=A×E×1000/F'): Estimated retrovirus-like particles per dose	1.1×10^{-13}	2.0×10^{-13}	2.1×10^{-13}	1.8×10^{-13}	1.8×10^{-13}	5.7×10^{-13}	3.2×10^{-13}	3.0×10^{-13}	1.7×10^{-13}	1.1×10^{-13}
H (=1/G): Number of doses for every 1 retrovirus-like particle	8.9×10^{12}	5.1×10^{12}	4.8×10^{12}	5.6×10^{12}	5.7×10^{12}	1.8×10^{12}	3.1×10^{12}	3.3×10^{12}	6.0×10^{12}	9.3×10^{12}

LRV = Log reduction value (対数減少値)

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.	表題・施設・研究者
3.2.S.1.1	Bimekizumab 3.2.S.1.1 Nomenclature UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.1.2	Bimekizumab 3.2.S.1.2 Structure UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.1.3	Bimekizumab 3.2.S.1.3 General Properties UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.2.1	Bimekizumab 3.2.S.2.1 Manufacturer(s) UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.2.2	Bimekizumab 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.2.3	Bimekizumab 3.2.S.2.3 Control of Materials – Raw Materials UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.3 Control of Materials – Raw Materials Attachment 1: Letters of Authorization UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.3 Control of Materials – Raw Materials Attachment 2: Master File Certificates UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.3 Control of Materials – Cell Line Development UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.3 Control of Materials – Cell Banking UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.2.4	Bimekizumab 3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.2.5	Bimekizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation – Rentschler Process Performance Qualification UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation – Hold Times UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation – Resin and Membrane Reuse UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation – Reprocessing UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation – Shipping Qualification UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation – Analytical Methods UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]

3.2.S.2.6	Bimekizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Introduction UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Process Development History UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Batch History UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Critical Quality Attributes UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Process Characterization Studies UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Laboratory-scale Resin Reuse Study UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development – Control Strategy UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
3.2.S.3.1	Bimekizumab 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
3.2.S.3.2	Bimekizumab 3.2.S.3.2 Impurities UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
3.2.S.4.1	Bimekizumab 3.2.S.4.1 Specification UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
3.2.S.4.2	Bimekizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Introduction UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Relative Potency UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Protein Concentration UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Peptide Mapping UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Size-exclusion HPLC UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.2 Analytical Procedures – Non-reducing Capillary Gel Electrophoresis UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
3.2.S.4.3	Bimekizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Introduction UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Relative Potency UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Protein Concentration UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Methods – Peptide Mapping UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Size-exclusion HPLC UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Non-reducing Capillary Gel Electrophoresis UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures – Microbial Methods UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■月]

3.2.S.4.4	Bimekizumab 3.2.S.4.4 Batch Analyses UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.4.5	Bimekizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Overview UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Compendial UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Relative Potency UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Protein Concentration UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Peptide Mapping UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Size-exclusion HPLC UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.4.5 Justification of Specification – Non-reducing Capillary Gel Electrophoresis UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.5	Bimekizumab 3.2.S.5 Reference Standards or Materials UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.6	Bimekizumab 3.2.S.6 Container Closure System UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.7.1	Bimekizumab 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.7.2	Bimekizumab 3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Commitment UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.S.7.3	Bimekizumab 3.2.S.7.3 Stability Data – Process 4 UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab 3.2.S.7.3 Stability Data – Process 5 UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]

3.2.P 製剤（ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ、注射剤）

CTD No.	表題・施設・研究者
3.2.P.1	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.2.1	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.2.2	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.2 Drug Product UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.2.3	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Manufacturing Process History UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Comparability UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – CPP/IPC Definition UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Batch History UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.2.4	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.4 Container Closure System UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.2.5	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.2.6	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.6 Compatibility UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.3.1	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.1 Manufacturer(s) UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.3.2	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.2 Batch Formula UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.3.3	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.3.4	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.3.5	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Manufacturing Process UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Media Fill UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Filter Validation UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.4	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.4 Control of Excipients UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.5.1	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.1 Specification(s) UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.5.2	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Introduction UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Container Closure Integrity Test UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Break-Loose and Gliding Force UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]

3.2.P.5.3	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Introduction UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Microbial Methods UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Container Closure Integrity Test UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Break-loose and Gliding Force UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.5.4	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.4 Batch Analyses UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.5.5	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.5.6	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Overview UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Compendial UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Relative Potency UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Protein Concentration UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Peptide Mapping UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Size-Exclusion HPLC UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Non-Reducing Capillary Gel Electrophoresis UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Functional Tests UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.6	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.6 Reference Standards or Materials UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.7	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.7 Container Closure System UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Safety Syringe) – 160mg/mL Attachment 1: 3.2.P Drug Product: 3.2.P.1/P.2.3/P.2.4/P.2.5/P.2.6/P.3.3/P.3.4/P.3.5/P.5.1/P.5.2/P.5.3/P.5.4/P.5.6/P.7/P.8.1/P.8.2/P.8.3 UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Safety Syringe) – 160mg/mL Attachment 2: Summary Technical Document UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Safety Syringe) – 160mg/mL Attachment 3: Certificate of Syringe Performances UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.8.1	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.8.2	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.P.8.3	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.8.3 Stability Data UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]

3.2.P 製剤（ビンゼレックス皮下注160mgオートインジェクター、注射剤）

CTD No.	表題・施設・研究者
3.2.P.1	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.2.1	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.2.2	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.2 Drug Product UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.2.3	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Manufacturing Process History UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Comparability UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – CPP/IPC Definition UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development – Batch History UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.2.4	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.4 Container Closure System UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.2.5	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.2.6	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.2.6 Compatibility UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.3.1	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.1 Manufacturer(s) UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.3.2	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.2 Batch Formula UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.3.3	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.3.4	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.3.5	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Manufacturing Process UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Media Fill UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation – Filter Validation UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.4	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.4 Control of Excipients UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.5.1	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.1 Specification(s) UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
3.2.P.5.2	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Introduction UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Container Closure Integrity Test UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.2 Analytical Procedures – Break-Loose and Gliding Force UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]（シリンジ製剤と共通）

3.2.P.5.3	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Introduction UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Microbial Methods UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Container Closure Integrity Test UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures – Break-loose and Gliding Force UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
3.2.P.5.4	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.4 Batch Analyses UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
3.2.P.5.5	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
3.2.P.5.6	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Overview UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Compendial UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Relative Potency UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Protein Concentration UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Peptide Mapping UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Size-Exclusion HPLC UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Non-Reducing Capillary Gel Electrophoresis UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.5.6 Justification of Specifications – Functional Tests UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
3.2.P.6	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.6 Reference Standards or Materials UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
3.2.P.7	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.7 Container Closure System UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
	Bimekizumab – Solution for Injection (Auto-injector/Pre-filled Pen) – 160mg/mL Attachment 1: 3.2.P Drug Product: 3.2.P.1/P.2.3/P.2.4/P.2.5/P.2.6/P.3.3/P.3.4/P.3.5/P.5.1/P.5.2/P.5.3/P.5.4/P.5.6/P.7/P.8.1/P.8.2/P.8.3 UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Auto-injector/Pre-filled Pen) – 160mg/mL Attachment 2: Summary Technical Document UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月]
3.2.P.8.1	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
3.2.P.8.2	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)
3.2.P.8.3	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.P.8.3 Stability Data UCB S.A. 【社内資料】 [20■■年■■月] (シリンジ製剤と共通)

3.2.A その他

CTD No.	表題・施設・研究者
3.2.A.1	Bimekizumab 3.2.A.1 Facilities and Equipment – Rentschler Biopharma SE UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab 3.2.A.1 Facilities and Equipment – UCB Braine UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
3.2.A.2	Bimekizumab 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation – Drug Substance UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]
	Bimekizumab – Solution for Injection (Pre-filled Syringe) – 160mg/mL 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation – Drug Product UCB S.A. 【社内資料】 [20 年 月]

3.3 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
3.3.1	Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. <i>Front Immunol.</i> 2018;9:1682.
3.3.2	Datta-Mannan A, Wroblewski VJ. Application of FcRn binding assays to guide mAb development. <i>Drug Metab Dispos.</i> 2014;42(11):1867-72.
3.3.3	Feeney L, Carvalhal V, Yu XC, Chan B, Michels DA, Wang YJ, <i>et al.</i> Eliminating tyrosine sequence variants in CHO cell lines producing recombinant monoclonal antibodies. <i>Biotechnol. Bioeng.</i> 2013;110(4):1087-97.
3.3.4	Flintoff WF, Davidson SV, Siminovich L. Isolation and partial characterization of three methotrexate-resistant phenotypes from Chinese hamster ovary cells. <i>Somatic Cell Genet.</i> 1976;2(3):245-61.
3.3.5	Flintoff WF, Weber MK, Nagainis CR, Essani AK, Robertson D, Salser W. Overproduction of dihydrofolate reductase and gene amplification in methotrexate-resistant Chinese hamster ovary cells. <i>Mol Cell Biol.</i> 1982;2(3):275-85.
3.3.6	Giragossian C, Clark T, Piché-Nicholas N, Bowman CJ. Neonatal Fc receptor and its role in the absorption, distribution, metabolism and excretion of immunoglobulin G-based biotherapeutics. <i>Curr Drug Metab.</i> 2013;14(7):764-90.
3.3.7	Jiang XR, Song A, Bergelson S, Arroll T, Parekh B, May K, <i>et al.</i> Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies. <i>Nat Rev Drug Discov.</i> 2011;10(2):101-110.
3.3.8	Johnson CM. Differential scanning calorimetry as a tool for protein folding and stability. <i>Arch Biochem Biophys.</i> 2013;531(1-2):100-9.
3.3.9	Kabat EA, Wu TT, Reid-Miller M, Perry HM, Gottesman KS. Tabulation and analysis of amino acid and nucleic acid sequences of precursors, V-regions, C-regions, J-chain, T-cell receptor for antigen, T-cell surface antigens, b ₂ -microglobulins, major histocompatibility antigens, Thy-1, complement, C-reactive protein, thymopoietin, post-gamma globulin, and a ₂ -macroglobulin. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th ed. Washington, D.C.: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, 1987: 6-21.
3.3.10	Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. <i>Protein Cell.</i> 2018;9(1):15-32.
3.3.11	Peebles L, Norris B. Filling 'gaps' in strength data for design. <i>Appl Ergon.</i> 2003;34(1):73-88.
3.3.12	Raina M, Moghal A, Kano A, Jerums M, Schnier PD, Luo S, <i>et al.</i> Reduced amino acid specificity of mammalian tyrosyl-tRNA synthetase is associated with elevated mistranslation of Tyr codons. <i>J Biol Chem.</i> 2014;289(25):17780-90.
3.3.13	Stracke J, Emrich T, Rueger P, Schlothauer T, Kling L, Knaupp A, <i>et al.</i> A novel approach to investigate the effect of methionine oxidation on pharmacokinetic properties of therapeutic antibodies. <i>MAbs.</i> 2014;6(5):1229-42.
3.3.14	Tickle S, Adams R, Brown D, Griffuhs M, Lightwood D, Lawson A. High-throughput screening for high affinity antibodies. <i>JALA.</i> 2009;14(5):303-307.
3.3.15	Urlaub G, Käs E, Carothers AM, Chasin LA. Deletion of the diploid dihydrofolate reductase locus from cultured mammalian cells. <i>Cell.</i> 1983;33:405-12.
3.3.16	Urlaub G, Mitchell PJ, Kas E, Chasin LA, Funanage VL, Myoda TT, <i>et al.</i> Effect of gamma rays at the dihydrofolate reductase locus: deletions and inversions. <i>Somat Cell Mol Genet.</i> 1986;12(6):555-66.
3.3.17	Wang W, Vlasak J, Li Y, Pristatsky P, Fang Y, Pittman T, <i>et al.</i> Impact of methionine oxidation in human IgG1 Fc on serum half-life of monoclonal antibodies. <i>Mol Immunol.</i> 2011;48(6-7):860-6.
3.3.18	Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, <i>et al.</i> Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. <i>J Immunol.</i> 1995;155(12):5483-6.
3.3.19	Zhang Z, Shah B, Bondarenko PV. G/U and certain wobble position mismatches as possible main causes of amino acid misincorporations. <i>Biochemistry.</i> 2013;52(45):8165-76.

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No.	試験又は 報告書番号	表題・施設・著者・実施期間
4.2.1.1.1	40001882 [評価資料]	Dual inhibition of IL-17A and IL-17F with UCB4940 leads to optimal suppression of inflammatory gene signature in in vitro model of skin UCB Celltech [社内資料][実施期間:20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]
4.2.1.1.2	40001760 [評価資料]	IL-17A and IL-17F Expression in Human Tissues Assessed by Immunohistochemistry UCB Celltech [社内資料][実施期間:20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]
4.2.1.1.3	40001761 [評価資料]	Affinity of UCB4940 (CA028_00496.g3) for IL-17A and IL-17F UCB Celltech [社内資料][実施期間:20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]
4.2.1.1.4	40001887 [評価資料]	Neutralizing effect of UCB4940 on IL-6 responses by human dermal fibroblasts to IL-17A, IL-17A/F and IL-17F UCB Celltech [社内資料][実施期間:20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]
4.2.1.1.5	40001758 [評価資料]	Characterization of UCB4940 in a cell based assay UCB Celltech [社内資料][実施期間:20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]
4.2.1.1.6	40001759 [評価資料]	Inhibition by UCB4940 of natural human Th17 cell derived IL-17A and IL-17F UCB Celltech [社内資料][実施期間:20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]
4.2.1.1.7	40001876 [評価資料]	Inhibition of immune cell migration in the presence of UCB4940 UCB Celltech [社内資料][実施期間:20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]
4.2.1.1.8	40001902 [評価資料]	Lack of binding of UCB4940 to murine IL-17 isoforms UCB Celltech [社内資料][実施期間:20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]

4.2.1.2 副次的薬理試験

CTD No.	試験又は 報告書番号	表題・施設・著者・実施期間
4.2.1.2.1	40001865 [評価資料]	In vitro analysis of the Fc receptor function of UCB4940 UCB Celltech [社内資料][実施期間:20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	試験又は 報告書番号	表題・施設・著者・実施期間
4.2.2.1.1	QBR115392QB02 [評価資料]	Validation of an electrochemiluminescent immunoassay method for the determination of UCB4940 in cynomolgus monkey plasma [社内資料][実施期間: 20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]
4.2.2.1.2	2011-CDP4940- VAL-295 [評価資料]	Validation of a Ligand Binding MSD Assay for the Quantification of CDP4940 (Anti-IL-17A/F dual, 496i, UCB0718) UCB Celltech [社内資料][実施期間: 20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]
4.2.2.1.3	299825QB01 [評価資料]	Re-establishment of a previously validated assay for the determination of UCB4940 in cynomolgus monkey plasma, using the MSD platform [社内資料][実施期間: 20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]
4.2.2.1.4	299727QB10 [評価資料]	Validation of an Immunogenicity Method for the Determination of Anti-UCB4940 Antibodies in Cynomolgus Monkey Plasma [社内資料][実施期間: 20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

CTD No.	試験又は 報告書番号	表題・施設・著者・実施期間
4.2.2.7.1	NCD2259	4.2.3.1.1を参照
4.2.2.7.2	NCD2260	4.2.3.2.1を参照
4.2.2.7.3	NCD2384	4.2.3.2.2を参照
4.2.2.7.4	NCD2450	4.2.3.2.3を参照
4.2.2.7.5	NCD2676	4.2.3.5.3.1を参照

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.	試験又は 報告書番号	表題・施設・著者・実施期間
4.2.3.1.1	NCD2259 [評価資料]	A Single Dose Pharmacokinetic and Toxicity Study of CDP4940 by Subcutaneous and Intravenous Injection in Cynomolgus Monkeys [社内資料][実施期間: 20[]年[]月[]日～20[]年[]月[]日]

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・著者・実施期間
4.2.3.2.1	NCD2260 [評価資料]	An 8 Week Study of CDP4940 by Intravenous/Subcutaneous Injection in Cynomolgus Monkeys with 12 Week Recovery Period [社内資料] [実施期間: 2012年2月15日～2012年12月15日]
4.2.3.2.2	NCD2384 [評価資料]	UCB4940 and Adalimumab: 8-Week Repeat Intravenous Dose Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 12-Week Treatment-Free Period [社内資料] [実施期間: 2012年12月15日～2013年12月15日]
4.2.3.2.3	NCD2450 [評価資料]	26-Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey Followed by a 21-Week Recovery Phase [社内資料] [実施期間: 2012年12月15日～2013年12月15日]

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・著者・実施期間
4.2.3.4.3.1	bimekizumab-carcino-assessment-2020 [参考資料]	Carcinogenicity Assessment Document - Bimekizumab UCB [社内資料] [作成日: 2020年12月15日]

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・著者・実施期間
4.2.3.5.3.1	NCD2676 [評価資料]	UCB4940: Enhanced study for effects on pre- and postnatal development in Cynomolgus monkeys with a six months lactation/maturation phase [社内資料] [実施期間: 2012年12月15日～2013年12月15日]

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・著者・実施期間
4.2.3.7.7.1	NCD2258 [評価資料]	CDP4940-FITC: An Immunohistochemical Investigation of Cross-Reactivity in a Range of Human and Cynomolgus Monkey Tissues [社内資料] [実施期間: 2012年12月15日～2013年12月15日]
4.2.3.7.7.2	NCD2257 [評価資料]	Evaluation of the Haemolytic Potential of CDP4940 in Human and Cynomolgus Monkey Whole Blood In Vitro [社内資料] [実施期間: 2012年12月15日～2013年12月15日]

4.3 参考文献

項目番号	著者・表題・出典
2.4及び2.6で引用した文献	
4.3.1	Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S. Type 17 T helper cells-origins, features and possible roles in rheumatic disease. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2009; 5: 325-31.
4.3.2	Armstrong A, Paul C, Puig L, Boehncke PH, Freeman M, Torii H, et al. Safety of ixekizumab treatment for up to 5 years in adult patients with moderate-to-severe psoriasis: results from greater than 17000 patients-years of exposure. <i>Dermatol Ther</i> . 2019. Doi: 10.1007/s13555-019-00340-3.
4.3.3	Australian public assessment report for secukinumab. 2015
4.3.4	Brady K, and Webster R. Disposition of Biologics. <i>Adv Pharmacol</i> . 2012; 63:257-77.
4.3.5	Braeckman R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Peptide and Protein Drugs. <i>Pharmaceutical Biotechnology</i> .1997: 101-22.
4.3.6	Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. <i>Front Immunol</i> . 2018; 9:1682. doi: 10.3389/fimmu.2018.01682.
4.3.7	Brucklacher-Waldert V, Steinbach K, Lioznov M, Kolster M, Hölscher C, Tolosa E. Phenotypical characterization of human Th17 cells unambiguously identified by surface IL-17A expression. <i>J Immunol</i> . 2009;183:5494-5501.
4.3.8	Bruin G, Hasselberg A, Koroleva I, Milojevic J, Calonder C, Soon R, et al. Secukinumab treatment does not alter the pharmacokinetics of the cytochrome P450 3A4 substrate midazolam in patients with moderate to severe psoriasis. <i>Clin Pharmacol. Ther</i> . 2019;106 (6):1380-8.
4.3.9	Bugelski PJ, Sachs C, Cornacoff J, Martin P, Treacy G. Immunomodulatory biopharmaceuticals and risk of neoplasia. 2008. Preclinical safety evaluation of biopharmaceuticals: a science based approach. Cavignaro JA, ed. Wiley Interscience.
4.3.10	Caldarola G, Pirro F, Di Stefani A, Talamonti M, Galluzzo M, D'Adamo S et al. Clinical and histopathological characterization of eczematous eruptions occurring in course of anti IL-17 treatment : a case series and review of the literature, <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2020. DOI: 10.1080/14712598.2020.1727439.
4.3.11	Chae W-J, Bothwell ALM. IL-17F deficiency inhibits small intestinal tumorigenesis in Apc ^{Min/+} mice. <i>Biochim. Biophys. Res. Commun</i> . 2011; 414:31-6.
4.3.12	Chang SH, Dong C. IL-17F: regulation, signaling and function in inflammation. <i>Cytokine</i> . 2009;46(1):7-11.
4.3.13	Chen X-W, Zhou S-F. Inflammation, cytokines, the IL-17/IL-6/STAT3/NF-κB axis, and tumorigenesis. <i>Drug Des Devel Ther</i> . 2015;9:2941-6.
4.3.14	Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF-α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. <i>J Invest Dermatol</i> . 2011; 131(3): 677-87.
4.3.15	Clarke DO, Hilbish KG, Waters DG, Newcomb D., Chellmanb GJ. Assessment of ixekizumab, an interleukin-17A monoclonal antibody, for potential effects on reproduction and development, including immune system function, in cynomolgus monkeys. <i>Reprod Toxicol</i> . 2015;58:160-73.
4.3.16	Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, Fahmi OA, Kenny JR, Kraynov E, et al. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome P450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: A White Paper. <i>Drug Metab Dispos</i> . 2013;41:1598-609.
4.3.17	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. <i>Int J Mol Sci</i> . 2016;17:1433; doi:10.3390/ijms17091433
4.3.18	Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. <i>Ther Adv Chronic Dis</i> . 2018;9(1):5-21.
4.3.19	Fujishima S, Watanabe H, Kawaguchi M, Suzuki T, Matsukura S, Homma T, et al. Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. <i>Arch Dermatol Res</i> . 2010;302:499-505.
4.3.20	Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. <i>Nat Rev Immunol</i> . 2009;9:556-67. (Erratum, <i>Nat Rev Immunol</i> . 2009;9:747).
4.3.21	Gottlieb A, Lebwohl M, Liu C, Israel RJ, Jacobson A. Malignancy rates in brodalumab clinical studies for psoriasis. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2020. Doi: 10.1007/s40257-020-00512-4.
4.3.22	Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. <i>Lancet</i> . 2015;386(9993):541-51.
4.3.23	Hueber AJ, Asquith DL, McInnes IB, Miller AM. Embracing novel cytokines in RA – complexity grows as does opportunity. <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> . 2010;24:479-87.
4.3.24	Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiya Y, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. <i>Immunity</i> . 2009;30:108-19.
4.3.25	Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. <i>Immunity</i> . 2011;34:149-62.
4.3.26	Jackson K, Payne CD, Chua L, Yang FE, Phillips D. The effects of successfully treating plaque psoriasis with ixekizumab on the pharmacokinetics of cytochrome P450 substrates. <i>Clin Pharmacol. Ther</i> . 2019; 105 (S1):S100.
4.3.27	Jiang X-R, Song A, Bergelson S, Arroll T, Parekh B, May K, et al. Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies. <i>Nat Rev Drug Discov</i> . 2011;10:101-10
4.3.28	Johnston A, Fritz Y, Dawes SM, Diaconu D, Al-Attar PM, Guzman AM. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasisform skin inflammation. <i>J Immunol</i> . 2013; 190(5): 2252–62.
4.3.29	Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang S-K. Molecular mechanisms in allergy and clinical immunology. IL-17 cytokine family. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2004;114 (6):1265-73.
4.3.30	Kolls JK, Khader SA. The role of Th17 cytokines in primary mucosal immunity. <i>Cytokine & Growth FR</i> . 2010;21:443-8.
4.3.31	Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. <i>Immunity</i> . 2004;21:467-76.
4.3.32	Kuestner RE, Taft DW, Haran A, Brandt CS, Brender T, Lum K, et al. Identification of the IL-17 receptor related molecule IL-17RC as the receptor for IL-17F. <i>J Immunol</i> . 2007;179:5462-73.
4.3.33	Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. <i>N Engl J Med</i> . 2014;371(4):326-38.
4.3.34	Levine GA, Bissell MJ, Bissell DM. Conversion of glucose to sorbitol and fructose by liver-derived cells in culture. <i>J Biol Chem</i> . 1978;253:5985-9.
4.3.35	Lobo ED, Hansen RJ, and Balthasar JP. Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. <i>J Pharm Sci</i> . 2004; 93:2645-68.

4.3.36	Lou H, Lu J, Choi EB, Ho MH, Jeong M, Barmettler S, et al. Expression of IL-22 in the skin causes Th2-biased immunity, epidermal barrier dysfunction and pruritus via stimulating epithelial Th2 cytokines and the GRP pathway. <i>J Immunol.</i> 2017;198:2543-55.
4.3.37	Martin PL, Bugelski PJ. Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of monoclonal antibodies and fusion proteins: soluble targets. <i>Br J Pharmacol.</i> 2012;166:806-22.
4.3.38	Martin PL, Coogan TP. Chapter 26: Juvenile Animal Studies and Experience. The nonhuman primate in nonclinical drug development and safety assessment. Bluemel, Korte, Schenck and Weinbauer, Eds.2015:501-17.
4.3.39	Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2009; 85: 434-8.
4.3.40	Murugaiyan G and Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. <i>J Immunol.</i> 2009;183:4169-75.
4.3.41	Nakae S, Komiyama Y, Nambu A, Sudo K, Iwase M, Homma I, et al. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses. <i>Immunity.</i> 2002;17:375-87.
4.3.42	Nau R. Osmotherapy for elevated intracranial pressure. A critical reappraisal. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2000;38:23-40.
4.3.43	Numasaki M, Lotze MT, Sasaki H. Interleukin-17 augments tumor necrosis factor- α -induced elaboration of proangiogenic factors from fibroblasts. <i>Immunol Lett.</i> 2004; 93:39-43.
4.3.44	Numasaki M., Watanabe M. Suzuki T. Takahashi H. Nakamura A. McAllister F, et al. IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. <i>J. Immunol.</i> 2005;175: 6177-89.
4.3.45	Olivier KJ Jr, Price KD, Hutto DL, Lerche NW, Mansfield KG, Simmons JH, et al. Naturally occurring infections in non-human primates (NHP) and immunotoxicity implications: discussion sessions. <i>J Immunotoxicol.</i> 2010;7(2):138-46.
4.3.46	Onishi RM and Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. <i>Immunology.</i> 2010; 129: 311-21.
4.3.47	Orfali R, da Silva Oliveira L, Feitosa de Lima J, Costa de Carvalho G, Alefe Leuzzi Ramos Y, Zanete Pereira N, et al. Staphylococcus aureus enterotoxins modulate IL-22-secreting cells in adults with atopic dermatitis. <i>Nature scientific reports.</i> 2018. doi:10.1038/s41598-018-25125-0.
4.3.48	Papp K, Reich K, Leonardi C, Paul C, Blauvelt A, Baran W, et al. Efficacy and safety of brodalumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of AMAGINE-1, a phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled study through week 12. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2015;275:AB233.
4.3.49	Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family; critical players in host defence and inflammatory diseases. <i>Immunology.</i> 2011;134:8-16.
4.3.50	Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang Y-H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. <i>Nat Immunol.</i> 2005; 6(11): 1133-41.
4.3.51	Pernet C, Guillot B, Bessis D. Eczematous drug eruption after ustekinumab treatment. <i>Arch Dermatol.</i> 2012;148 (8):959-60.
4.3.52	Price KD. Bacterial infections in cynomolgus monkeys given small molecule immunomodulatory antagonists. <i>J Immunotoxicol.</i> 2010;7(2):128-37.
4.3.53	Reyn B, Gils A, Hillary T. Eczematous eruption after guselkumab treatment for psoriasis. <i>JAAD Case Rep.</i> 2019;5:973-5.
4.3.54	Reynolds JM, Angkasekwinai P, Dong C. IL-17 family member cytokines: Regulation and function in innate immunity. <i>Cytokine & growth factor review.</i> 2010;21:413-23.
4.3.55	Sarra M, Caruso R, Cupi ML, Monteleone I, Stolfi C, Campione E, et al. IL-21 promotes skin recruitment of CD4(+) cells and drives IFN- γ -dependent epidermal hyperplasia. <i>J Immunol.</i> 2011;186(9):5435-42.
4.3.56	Sasseville VG, Mansfield KG. Overview of known non-human primate pathogens with potential to affect colonies used for toxicity testing. <i>J Immunotoxicol.</i> 2010;7(2):79-92.
4.3.57	Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. <i>Vaccine</i> 2003;21:3365-9.
4.3.58	Tong Z, Yang XO, Yan H, Liu W, Niu X, Shi Y, et al. A protective role by interleukin-17F in colon tumorigenesis. <i>PLoS ONE</i> 2012;7(4):e34959. doi:10.1371/journal.pone.0034959.
4.3.59	Truong A, Le S, Kiuru M, Maverakis E. Nummular dermatitis on guselkumab for palmoplantar psoriasis. <i>Dermatol Ther.</i> 2019. Doi: 10.1111/dth.12954.
4.3.60	Vazquez-Tello A, Halwani R, Li R, Nadigel J, Bar-Or A, Mazer BD, et al. IL-17A and IL-17F expression in B lymphocytes. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2012;157(4):406-16.
4.3.61	Vitiello GA, Miller G. Targeting the interleukin-17 immune axis for cancer immunotherapy. <i>J Exp Med.</i> 2019. Doi: 10.1084/jem.20190456.
4.3.62	Von Vietinghoff S, Ley K. IL-17A controls IL-17F production and maintains blood neutrophil counts in mice. <i>J. Immunol.</i> 2009;183(2): 865-73.
4.3.63	Wang K, Karin M. The IL-23 to IL-17 cascade in inflammation-related cancers. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2015;33 (Suppl.92): S87-S90.
4.3.64	Watanabe H, Kawaguchi M, Fujishima S, Ogura M, Matsukura S, Takeuchi H, et al. Functional characterization of IL-17F as a selective neutrophil attractant in psoriasis. <i>J Invest Dermatol.</i> 2009;129:650-6.
4.3.65	Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. <i>Annu. Rev. Immunol.</i> 2007;25:821-52.
4.3.66	Wilke CM, Kryczek I, Wei S, Zhao E, Wu K, Wang G, et al. Th17 cells in cancer: help or hindrance? <i>Carcinogenesis.</i> 2011;32:643-9.
4.3.67	Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, Luxenberg DP, Whitters MJ, et al. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. <i>J Immunol.</i> 2008;181:2799-805.
4.3.68	Yang B, Kang H, Fung A, Zhao H, Wang T, Ma D. The role of interleukin 17 in tumour proliferation, angiogenesis, and metastasis. <i>Mediators Inflamm.</i> 2014; doi.org/10.1155/2014/623759. Epub 2014 Jul 7.
4.3.69	Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B, Acero L, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. <i>J. Exp. Med.</i> 2008;205(5):1063-75.
4.3.70	Yarandi SS, Zhao VM, Hebbar G, Ziegler TR. Amino acid composition in parenteral nutrition: what is the evidence? <i>Curr Opin Clin Nutr Metab Care.</i> 2011;14:75-82.
4.3.71	Zhang X, Angkasekwinai P, Dong C, Tang H. Structure and function of interleukin-17 family cytokines. <i>Protein Cell.</i> 2011;2:26-40.
4.3.72	Zhou Y, Toh M-L, Zrioual S, Miossec P. IL-17A versus IL-17F induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in AGS gastric adenocarcinoma cells. <i>Cytokine.</i> 2007;38:157-64.
4.3.73	Zou W, Restifo NP. T _H 17 cells in tumor immunity and immunotherapy. <i>Nat Rev Immunol.</i> 2010;10:248-56. Erratum in: <i>Nat Rev Immunol.</i> 2011;11(8):565.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・実施期間
5.3.1.1.1	RA0124 [参考資料]	An Open-label, Parallel-group, Single-dose Study to Evaluate the Absolute Bioavailability and Tolerability of Subcutaneous UCB4940 in Healthy Subjects 治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2014年11月～2015年5月]

5.3.1.2 比較BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・実施期間
5.3.1.2.1	UP0031 [参考資料]	An Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Tolerability of 160mg Subcutaneous Bimekizumab in Healthy Subjects 治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2016年3月～2016年6月]
5.3.1.2.2	UP0033 [評価資料]	An Open-Label, Multicenter, Randomized, Parallel-Group, 3-Arm, Single-Dose Bioequivalence Study of Bimekizumab Injected Subcutaneously Either by a Prefilled Syringe or by an Auto-Injector in Adult Health Participants 治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2018年10月～2019年6月] 申請電子データセット提出有

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・研究者
バリデーション報告書（PK, ADA, Nab）		
5.3.1.4.1	QBR113785QB02 [参考資料]	Validation of an electrochemiluminescent immunoassay method for the determination of UCB4940 in human plasma 【社内資料】 [報告書作成日：20■■年■■月■■日]
5.3.1.4.2	NCD2857 [参考資料]	Partial Validation of an electrochemiluminescent method for the measurement of UCB4940 (BIMAB) in human disease-state plasma (PK) 【社内資料】 [報告書作成日：20■■年■■月■■日]
5.3.1.4.3	NCD3091 [参考資料]	Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform / Long term stability of a pk method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform 【社内資料】 [報告書作成日：20■■年■■月■■日 / 20■■年■■月■■日]
5.3.1.4.4	NCD3248 [参考資料]	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in human plasma 【社内資料】 [報告書作成日：20■■年■■月■■日]
5.3.1.4.5	QBR113786QB02 [参考資料]	Validation of an electrochemiluminescent immunoassay for the detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma (ADA) (UP0008) 【社内資料】 [報告書作成日：20■■年■■月■■日]
5.3.1.4.6	NCD2781 [参考資料]	Validation of an electrochemiluminescent immunoassay for the detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma from healthy volunteers (ADA) 【社内資料】 [報告書作成日：20■■年■■月■■日]
5.3.1.4.7	NCD3064 [参考資料]	Validation of an electrochemiluminescent immunoassay for the detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma from healthy and disease state populations (ADA) 【社内資料】 [報告書作成日：20■■年■■月■■日]
5.3.1.4.8	NCD3095 [参考資料]	Re-validation of an ADA method for the determination of UCB4940 antibodies in human plasma in healthy individuals using the MSD platform 【社内資料】 [報告書作成日：20■■年■■月■■日]
5.3.1.4.9	NCD3207 [参考資料]	Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-UCB4940 Antibodies in Human Plasma / Addendum 1- Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-UCB4940 Antibodies in Human Plasma 【社内資料】 [報告書作成日：20■■年■■月■■日 / 20■■年■■月■■日]
5.3.1.4.10	NCD3120-BAEU-18-554-011 [参考資料]	Validation of a competitive electro-chemiluminescent immunoassay for the detection of antibodies neutralizing IL-17AA binding to UCB4940 in human lithium-heparin plasma 【社内資料】 [報告書作成日：20■■年■■月■■日]

5.3.1.4.11	NCD3120-BAEU-18-554-012 [参考資料]	Validation of a competitive electro-chemiluminescent immunoassay for the detection of antibodies neutralizing IL-17FF binding to UCB4940 in human lithium heparin plasma [社内資料] [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.12	NCD3443 [参考資料]	Partial Validation of the competitive electro-chemiluminescent immunoassays detecting antibodies neutralizing either IL-17FF or IL-17AA binding to UCB4940 in human lithium heparin plasma [社内資料] [報告書作成日：20 年 月 日]
各臨床試験における抗BKZ抗体測定報告書		
5.3.1.4.13	271998QB01 [参考資料]	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma samples by MSD ECL assay (RA0124) RA0124試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.14	282303QB02 [参考資料]	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma samples using an electrochemiluminescent immunoassay (UP0031) UP0031試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.15	NCD3163 [評価資料]	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma, using the MSD platform, in support of bioequivalence study UP0033 UP0033試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.16	NCD3030 [評価資料]	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma samples using an MSD ECL assay to support clinical study UP0042 UP0042試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.17	QBR113786QB03 [参考資料]	Determination by electrochemiluminescent immunoassay of anti-UCB4940 antibodies in human plasma samples (UP0008) UP0008試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.18	269228QB01 [参考資料]	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma using an MSD ECL assay (PA0007) PA0007試験 抗BKZ抗体報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.19	NCD3301 [参考資料]	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (UP0034) UP0034試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.20	NCD3071 [評価資料]	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma samples from clinical study PS0016 by electrochemiluminescent immunoassay PS0016試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.21	NCD3033 [評価資料]	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma from clinical study PS0010 PS0010試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.22	NCD3028 [評価資料]	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma samples from clinical study PS0011 by electrochemiluminescent immunoassay PS0011試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.23	NCD3246 [評価資料]	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (PS0008) PS0008試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.24	NCD3214 [評価資料]	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (PS0009) PS0009試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.25	NCD3247 [評価資料]	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (PS0013) PS0013試験 抗BKZ抗体報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.26	NCD3055 [参考資料]	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma samples from clinical study PS0018 by electrochemiluminescent immunoassay PS0018試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.27	NCD3275 [評価資料]	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (PS0014) / Addendum 1 - Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (PS0014) PS0014試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日/20 年 月 日]
5.3.1.4.28	NCD3276 [参考資料]	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (PS0015) PS0015試験 抗BKZ抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]

各臨床試験における中和抗体測定報告書		
5.3.1.4.29	NCD3380 [評価資料]	Detection of anti-UCB4940 neutralizing antibodies in human Lithium-heparin plasma using IL-17AA- and IL-17FF-specific CLBA methods (PS0008) PS0008試験 中和抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.30	NCD3381 [評価資料]	Detection of anti-UCB4940 neutralizing antibodies in human Lithium-heparin plasma using IL-17AA- and IL-17FF-specific CLBA methods (PS0009) PS0009試験 中和抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.31	NCD3382 [評価資料]	Detection of anti-UCB4940 neutralizing antibodies in human Lithium-heparin plasma using IL-17AA- and IL-17FF-specific CLBA methods (PS0013) PS0013試験 中和抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.1.4.32	NCD3467 [評価資料]	Detection of anti-UCB4940 neutralizing antibodies in human Lithium-heparin plasma using IL-17AA- and IL-17FF-specific CLBA methods (PS0014) PS0014試験 中和抗体測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・実施期間
5.3.3.1.1	UP0042 [評価資料]	A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Bimekizumab Administered as Subcutaneous Injection to Japanese and Caucasian Healthy Subjects 治験総括報告書（国内試験）【社内資料】 [2017年1月～2017年7月] 申請電子データセット提出有
健康被験者対象試験におけるPK測定報告書		
5.3.3.1.2	271996QB01 [参考資料]	Determination of UCB4940 in human plasma samples by electrochemiluminescent immunoassay (RA0124) RA0124試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.3.1.3	282303QB01 [参考資料]	Determination of UCB4940 (BIMAB) in human plasma samples by electrochemiluminescent immunoassay (UP0031) UP0031試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.3.1.4	NCD3162 [評価資料]	Determination of UCB4940 in human plasma by electrochemiluminescent immunoassay, in support of bioequivalence study UP0033 UP0033試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]
5.3.3.1.5	NCD3029 [評価資料]	Determination of UCB4940 in Human Plasma Samples by electrochemiluminescent immunoassay (UP0042) UP0042試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20 年 月 日]

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・実施期間
5.3.3.2.1	UP0008 [参考資料]	A Randomized, Subject-Blind, Investigator-Blind, Placebo-Controlled, Single-Dose, Dose-Escalating Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of UCB4940 in Patients with Mild to Moderate Psoriasis 治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2012年11月～2014年1月]
5.3.3.2.2	PA0007 [参考資料]	A Subject-Blind, Investigator-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Multiple Doses of UCB4940 in Subjects with Psoriatic Arthritis 治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2014年6月～2015年8月]

患者対象試験におけるPK測定報告書		
5.3.3.2.3	QBR113785QB03 [参考資料]	Determination of UCB4940 in human plasma samples by electrochemiluminescent immunoassay (UP0008) UP0008試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]
5.3.3.2.4	267106QB01 [参考資料]	Determination of UCB4940 in human plasma samples by electrochemiluminescent immunoassay (PA0007) PA0007試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]
5.3.3.2.5	NCD3070 [評価資料]	Determination of UCB4940 in human plasma samples by electrochemiluminescent immunoassay (PS0016) PS0016試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]
5.3.3.2.6	NCD3032 [評価資料]	Determination of UCB4940 in human plasma samples by electrochemiluminescent immunoassay (PS0010) PS0010試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]
5.3.3.2.7	NCD3027 [評価資料]	Determination of UCB4940 in human plasma samples by electrochemiluminescent immunoassay (PS0011) PS0011試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]
5.3.3.2.8	NCD3160 [評価資料]	Determination of UCB4940 in human plasma from clinical study PS0008 by electrochemiluminescent immunoassay PS0008試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]
5.3.3.2.9	NCD3151 [評価資料]	Determination of UCB4940 in human plasma from clinical study PS0009 by electrochemiluminescent immunoassay PS0009試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]
5.3.3.2.10	NCD3159 [評価資料]	Determination of UCB4940 in human plasma from PS0013 PS0013試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]
5.3.3.2.11	NCD3054 [参考資料]	Determination of UCB4940 in human plasma samples from clinical study PS0018 by electrochemiluminescent immunoassay PS0018試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]
5.3.3.2.12	NCD3274 [評価資料]	Determination of UCB4940 in human plasma, using the MSD platform, in support of sample analysis in the phase III clinical study PS0014 / Addendum 1- Determination of UCB4940 in human plasma, using the MSD platform, in support of sample analysis in the phase III clinical study PS0014 PS0014試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日/20██年██月██日]
5.3.3.2.13	NCD3161 [参考資料]	Determination of UCB4940 in human plasma by electrochemiluminescent immunoassay, using the MSD platform, in support of phase 3b clinical Study PS0015 PS0015試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・実施期間
5.3.3.4.1	UP0034 [参考資料]	An Open-Label, Randomized, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Antibody Response of Influenza Vaccination Following Concomitant Exposure to Bimekizumab in Healthy Subjects 治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2019年4月～2019年10月]
5.3.3.4.2	NCD3300 [参考資料]	Analysis of samples using an MSD-ECL method for the quantitation of UCB4940 in human plasma UP0034試験 血漿中BKZ濃度測定報告書【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・実施期間
5.3.3.5.1	CL0446 [該当せず]	Development of population PKPD model to establish the dose exposure response relationship between bimekizumab and Psoriasis Area Severity Index (PASI) in adult subjects with moderate to severe adult plaque psoriasis. 母集団PKPD解析【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日] 申請電子データセット提出有
5.3.3.5.2	CL0453 [該当せず]	Population pharmacokinetic analysis to estimate the absolute bioavailability of subcutaneous bimekizumab administration (pooled data from UP0008, UP0031, UP0042, RA0124) 母集団PKPD解析【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日]
5.3.3.5.3	CL0485 [該当せず]	Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models Describing the Pharmacokinetic Characteristics of Bimekizumab and the Exposure-Response Relationship Between Bimekizumab and IGA and PASI 母集団PKPD解析【社内資料】 [報告書作成日：20██年██月██日] 申請電子データセット提出有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・実施期間
5.3.5.1.1	PS0016 [評価資料]	A Multicenter, Randomized, Subject-Blind, Investigator-Blind Study to Evaluate the Time Course of Pharmacodynamic Response, Safety and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis 治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2016年12月～2017年12月] 申請電子データセット提出有
5.3.5.1.2	PS0010 [評価資料]	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis 治験総括報告書（国際共同試験：日本人及び外国人成人対象）【社内資料】 [2016年8月～2017年7月] 申請電子データセット提出有
5.3.5.1.3	PS0011 [評価資料]	A Multicenter, 48-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis 治験総括報告書（国際共同試験：日本人及び外国人成人対象）【社内資料】 [2016年12月～2018年9月]
5.3.5.1.4	PS0008 [評価資料]	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study with an Active-Controlled Initial Treatment Period Followed by a Dose-Blind Maintenance Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Study Participants with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis 56週時治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2018年1月～2018年12月（データカットオフ）] 申請電子データセット提出有
5.3.5.1.5	PS0009 [評価資料]	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis 52週時治験総括報告書（国際共同試験：日本人及び外国人成人対象）【社内資料】 [2017年12月～2018年12月（データカットオフ）] 申請電子データセット提出有
5.3.5.1.6	PS0013 [評価資料]	A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Initial Treatment Period Followed by a Randomized-Withdrawal Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis 56週時治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2018年2月～2018年12月（データカットオフ）] 申請電子データセット提出有
5.3.5.1.7	PS0015 [参考資料]	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Secukinumab-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis 48週時治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2018年6月～2018年12月（データカットオフ）]

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	試験又は報告書番号	表題・施設・実施期間
5.3.5.2.1	PS0018 [参考資料]	A Multicenter, 48-Week, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (PSO) 治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2017年7月～2019年3月]
5.3.5.2.2	PS0014 [評価資料]	A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis 中間治験総括報告書（国際共同試験：日本人及び外国人成人対象） 【社内資料】 [2018年8月～2018年12月（データカットオフ）] 申請電子データセット提出有
5.3.5.2.3	DV0002 [参考資料]	A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringes or the Auto-Injector for the Subcutaneous Self-Injection of Bimekizumab Solution by Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (North American Substudy of PS0014) 治験総括報告書（外国試験）【社内資料】 [2018年12月～2019年11月]
5.3.5.2.4	DV0006 [評価資料]	A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringe or the Auto-Injector for the Subcutaneous Self-Injection of Bimekizumab Solution by Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (European Union [EU] and Japan Substudy of PS0014) 治験総括報告書（国際共同試験：日本人及び外国人成人対象）【社内資料】 [2019年3月～2019年11月]
5.3.5.2.5	PS0014-Narrative-Clinical-Data-Cut-01-Nov-2019 [参考資料]	PS0014 Clinical safety narratives - Clinical Data Cut 01 Nov 2019 PS0014試験 ISS作成時有害事象の叙述一覧【社内資料】 [2018年8月～2018年12月（データカットオフ）]

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	試験又は 報告書番号	表題・施設・実施期間
5.3.5.3.1	ISI [該当せず]	Bimekizumab: Integrated Summary of Immunogenicity - PSO UCB 【社内資料】 [報告書作成日: 20 年 月 日]
5.3.5.3.2	ISE [該当せず]	Bimekizumab: Integrated Summary of Efficacy - PSO UCB 【社内資料】 [報告書作成日: 20 年 月 日]
5.3.5.3.3	ISS [該当せず]	Bimekizumab: Integrated Summary of Safety - PSO UCB 【社内資料】 [報告書作成日: 20 年 月 日]
5.3.5.3.4	Clinical Overview Post Hoc Figures [該当せず]	Clinical Overview Post Hoc Figures UCB 【社内資料】 [報告書作成日: 20 年 月 日]

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No.	試験又は 報告書番号	表題・施設・実施期間
5.3.5.4.1	PSO Mortality Report [参考資料]	AN EPIDEMIOLOGIC ANALYSIS OF MORTALITY IN BIMEKIZUMAB PSORIASIS STUDIES Comparison with General Population and Epidemiologic Literature UCB 【社内資料】 [報告書作成日: 20 年 月 日]
5.3.5.4.2	— [参考資料]	Bimekizumab 3.2R: Human Factors and Clinical Summary for Device Presentations UCB 【社内資料】 [報告書作成日: 20 年 月 日]
5.3.5.4.3	md-q-101725 [参考資料]	Bimekizumab-SS-1mL human factors engineering report UCB 【社内資料】 [報告書作成日: 20 年 月 日]
5.3.5.4.4	md-q-101724 [参考資料]	Bimekizumab-AI-1mL human factors engineering report UCB 【社内資料】 [報告書作成日: 20 年 月 日]
当該承認申請適応以外の臨床試験（乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、化膿性汗腺炎、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎）		
5.3.5.4.5	PA0008 [参考資料]	A Multicenter, Phase 2B, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Active Psoriatic Arthritis 治験総括報告書（外国試験） 【社内資料】 [2016年10月～2018年7月]
5.3.5.4.6	AS0008 [参考資料]	A Multicenter, Phase 2B, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants with Active Ankylosing Spondylitis 治験総括報告書（外国試験） 【社内資料】 [2016年4月～2018年8月]
5.3.5.4.7	SUSAR Listing [参考資料]	SUSAR Listing for Ongoing OLE and Blinded Studies (AS0009, AS0013) SUSAR 症例リスト 【社内資料】 [データカットオフ日: 20 年 月 日]
5.3.5.4.8	HS0001 [参考資料]	A Phase 2 Multicenter, Investigator-Blind, Subject-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa 治験総括報告書（外国試験） 【社内資料】 [2017年9月～2019年2月]
5.3.5.4.9	RA0123 [参考資料]	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Multiple Doses of UCB4940 Administered as Add-On to Certolizumab Pegol Therapy in Subjects with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis 治験総括報告書（外国試験） 【社内資料】 [2015年5月～2017年4月]
5.3.5.4.10	UC0011 [参考資料]	A Multicenter, Subject-Blind, Investigator-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of an iv Loading Dose Followed by sc Administration of Bimekizumab (UCB4940) in Subjects with Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis 治験総括報告書（外国試験） 【社内資料】 [2016年11月～2018年5月]

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	表題・施設・実施期間
5.3.7.1	症例一覧表：PS0010、PS0011、PS0008、PS0009、PS0013、PS0014 【社内資料】
5.3.7.2	有害事象一覧表：PS0010、PS0011、PS0008、PS0009、PS0013、PS0014 【社内資料】
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表：PS0010、PS0011、PS0008、PS0009、PS0013、PS0014 【社内資料】
5.3.7.4	臨床検査値一覧表：PS0010、PS0011、PS0008、PS0009、PS0013、PS0014 【社内資料】

5.4 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
5.4.1	飯塚一. I 疫学・病因・病態・病理, I 乾癬の疫学. In:大槻マミ太郎, 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012.p.2-5.
5.4.2	大槻マミ太郎, 佐伯秀久, 照井正, 森田 明理, 佐野 栄紀, 今福 信一, et al. ;日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会. 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス (2019年版) . 日皮会誌. 2019;129(9):1845-64.
5.4.3	佐伯秀久. II 症状・診断・鑑別診断, 22 乾癬性紅皮症とその鑑別疾患. In:大槻マミ太郎, 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012.p.108-12.
5.4.4	照井正, 秋山真志, 池田志孝, 小澤明, 金蔵拓郎, 黒澤美智子, et al. ;日本皮膚科学会膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン作成委員会. 膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン2014 年度版. 日皮会誌. 2015;125(12):2211-57.
5.4.5	Ahlehoff O, Gislasen GH, Charlot M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. J Intern Med. 2011;270(2):147-57.
5.4.6	Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: treatment targets for plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2017;76(2):290-8.
5.4.7	Asadullah K, Döcke WD, Ebeling M, Friedrich M, Belbe G, Audring H, et al. Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial. Arch Dermatol. 1999;135(2):187-92.
5.4.8	Badia X, Mascaró JM, Lozano R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. The Cavide Research Group. Br J Dermatol. 1999;141(4):698-702.
5.4.9	Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology. 2015;230(1):27-33.
5.4.10	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;135(8):1946-53.
5.4.11	Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015;386(9997):983-94.
5.4.12	Busger Op Vollenbroek FTM, Doggen CJM, Janssens RWA, Bernelot Moens HJ. Dermatological guidelines for monitoring methotrexate treatment reduce drug-survival compared to rheumatological guidelines. PLoS One. 2018;13(3):e0194401.
5.4.13	Christophers E, Barker JNWN, Griffiths CEM, Daudén E, Milligan G, Moltis C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(5):548-54.
5.4.14	Cipollini V, Anrather J, Orzi F, Iadecola C. Th17 and cognitive impairment: Possible mechanisms of action. Front Neuroanat. 2019;13:95.
5.4.15	Curtis MM, Way SS, Wilson CB. IL-23 promotes the production of IL-17 by antigen-specific CD8 T cells in the absence of IL-12 and type-I interferons. J Immunol. 2009;183(1):381-7.
5.4.16	Dalgard FJ, Gielor U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. J Invest Dermatol. 2015;135(4):984-91.
5.4.17	Danielsen K, Olsen AO, Wilsaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. Br J Dermatol. 2013;168(6):1303-10.
5.4.18	de Jong EM, Seegers BA, Gulink MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. Dermatology. 1996;193(4): 300-3.
5.4.19	Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, Seger ME, Krug K, Bowsher RR. Recommendations for systematic statistical computation of immunogenicity cut points. AAPS J. 2017;19(5):1487-98.
5.4.20	Dowlatsahi EA, Wakke M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol. 2014;134(6):1542-51.
5.4.21	Egeberg A, Hansen PR, Gislasen GH, Skov L, Mallbris L. Risk of self-harm and nonfatal suicide attempts, and completed suicide in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Br J Dermatol. 2016;175(3):493-500.
5.4.22	Egeberg A, Skov L, Gislasen GH, Thyssen JP, Mallbris L. Incidence and prevalence of psoriasis in Denmark. Acta Derm Venereol. 2017;97(7):808-12.
5.4.23	Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. J Am Acad Dermatol. 2019;80(4):1073-113.
5.4.24	Eppinga H, Poortinga S, Thio HB, Nijsten TEC, Nuij VJAA, van der Woude CJ, et al. Prevalence and phenotype of concurrent psoriasis and inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(10):1783-9.
5.4.25	Feldman SR, Hur P, Zhao Y, Tian H, Wei Z, Wang X, et al. Incidence rates of comorbidities among patients with psoriasis in the United States. Dermatol Online J. 2018;24(10):13030/qt2m18n6vj.
5.4.26	Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran MH. Economic and comorbidity burden among patients with moderate-to-severe psoriasis. J Manag Care Spec Pharm. 2015;21(10):874-88.
5.4.27	Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. J Dermatolog Treat. 2004;15(1):27-9.

5.4.28	Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. <i>Neuroscience</i> . 2013;246:199-229.
5.4.29	Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, Khanna R, O'Toole A, Gooderham MJ. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. <i>Drugs Context</i> . 2020;9:2020-2-1.
5.4.30	Finet A, Viguier M, Chazouilleres O, Amatore F, Paul C, Richard MA, et al. Liver test abnormalities in patients admitted for severe psoriasis: prevalence and associated risk factors. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2016;30(10):1742-8.
5.4.31	Fiore M, Leone S, Maraolo AE, Berti E, Damiani G. Liver illness and psoriatic patients. <i>Biomed Res Int</i> . 2018;2018:3140983.
5.4.32	Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. <i>JAMA</i> . 2006;296(14):1735-41.
5.4.33	Gheno R, Cepparo JM, Rosca CE, Cotten A. Musculoskeletal disorders in the elderly. <i>J Clin Imaging Sci</i> . 2012;2:39.
5.4.34	Gisoni P, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M, et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2013;27(1):e30-41.
5.4.35	Gisoni P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment approaches to moderate to severe psoriasis. <i>Int J Mol Sci</i> . 2017;18(11):2427.
5.4.36	Gisoni P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. <i>Clin Dermatol</i> . 2018;36(1):21-8.
5.4.37	Gisoni P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. <i>Br J Dermatol</i> . 2007;157(1):68-73.
5.4.38	Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):iii14-7.
5.4.39	Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2018;77(4):523-32.
5.4.40	Gottlieb AB. Psoriasis: Emerging therapeutic strategies. <i>Nat Rev Drug Discov</i> . 2005;4(1):19-34.
5.4.41	Gupta R, Levin E, Wu JJ, Koo J, Liao W. An update on drug-drug interactions with biologics for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. <i>J Dermatolog Treat</i> . 2014;25(1):87-9.
5.4.42	Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. <i>Clin Dev Immunol</i> . 2011;2011:345803.
5.4.43	Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. <i>Psoriasis (Auckl)</i> . 2017;7:51-63.
5.4.44	He Z, Lu C, Basra MKA, Ou A, Yan Y, Li L. Psychometric properties of the Chinese version of Dermatology Life Quality Index (DLQI) in 851 Chinese patients with psoriasis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2013;27(1):109-15.
5.4.45	Holmes SE, Hinz R, Conen S, Gregory CJ, Matthews JC, Anton-Rodriguez JM, et al. Elevated translocator protein in anterior cingulate in major depression and a role for inflammation in suicidal thinking: a positron emission tomography study. <i>Biol Psychiatry</i> . 2018;83(1):61-9.
5.4.46	Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean?. <i>J Invest Dermatol</i> . 2005;125(4):659-64.
5.4.47	Huang SM, Zhao H, Lee JJ, Reynolds K, Zhang L, Temple R, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2010;87(4):497-503.
5.4.48	Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2007;57(1):1-27.
5.4.49	Jindal S, Jindal N. Psoriasis and cardiovascular diseases: A literature review to determine the causal relationship. <i>Cureus</i> . 2018;10(2):e2195.
5.4.50	Kamata M, Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. <i>Int J Mol Sci</i> . 2020;21(5):1690.
5.4.51	Khatri A, Cheng L, Camez A, Ignatenko S, Pang Y, Othman AA. Lack of effect of 12-week treatment with risankizumab on the pharmacokinetics of cytochrome P450 probe substrates in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2019;58(6):805-14.
5.4.52	Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. <i>Am J Clin Dermatol</i> . 2005;6(6):383-92.
5.4.53	Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Cohort study of malignancies and hospitalized infectious events in treated and untreated patients with psoriasis and a general population in the United States. <i>Br J Dermatol</i> . 2015;173(5):1183-90.
5.4.54	Kragballe K, van de Kerkhof PC, Gordon KB. Unmet needs in the treatment of psoriasis. <i>Eur J Dermatol</i> . 2014;24(5):523-32.
5.4.55	Krueger G, Ellis CN. Psoriasis—recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2005;53(1 Suppl 1):S94-100.
5.4.56	Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: Results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. <i>Arch Dermatol</i> . 2001;137(3):280-4.
5.4.57	Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. <i>BMJ Open</i> . 2015;5(1):e006450.
5.4.58	Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2009;60(2):218-24.
5.4.59	Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. <i>Arch Dermatol</i> . 2010;146(8):891-5.
5.4.60	Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. <i>N Engl J Med</i> . 2014;371(4):326-38.
5.4.61	Lee M-S, Lin R-Y, Chang Y-T, Lai M-S. The risk of developing non-melanoma skin cancer, lymphoma and melanoma in patients with psoriasis in Taiwan: a 10-year, population-based cohort study. <i>Int J Dermatol</i> . 2012;51(12):1454-60.
5.4.62	Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76 week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). <i>Lancet</i> . 2008;371(9625):1665-74.
5.4.63	Li S, Yu M, Li H, Zhang H, Jiang Y. IL-17 and IL-22 in cerebrospinal fluid and plasma are elevated in Guillain-Barré syndrome. <i>Mediators Inflamm</i> . 2012;2012:260473.

5.4.64	Li W-Q, Han J-L, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013;72(7):1200-5.
5.4.65	Llamas-Velasco M, Concha-Garzon MJ, Garcia-Diez A, Daudén E. Liver injury in psoriasis patients receiving ustekinumab: a retrospective study of 44 patients treated in the clinical practice setting. <i>Actas Dermosifiliogr</i> . 2015;106(6):470-6.
5.4.66	Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. <i>Nature</i> . 2007;445(7130):866-73.
5.4.67	Mahil SK, Wilson N, Dand N, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Emsley R, et al. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). <i>Br J Dermatol</i> . 2020;182(5):1158-66.
5.4.68	Mazzotti E, Barbaranelli C, Picardi A, Abeni D, Pasquini P. Psychometric properties of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in 900 Italian patients with psoriasis. <i>Acta Derm Venereol</i> . 2005;85(5):409-13.
5.4.69	Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. <i>Nature</i> . 2007;449(7164):819-26.
5.4.70	Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2008a;58(5):826-50.
5.4.71	Menter A, Sofen H, Smith S, Papp K, Kempers S, Hudson CP, et al. An open-label, multicenter study of the efficacy and safety of an AM/PM treatment regimen with clobetasol propionate spray 0.05% and calcitriol ointment 3 microg/g in the management of plaque psoriasis. <i>Cutis</i> . 2011;88(1):46-51.
5.4.72	Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2008b;58(1):106-15.
5.4.73	Menter A, Warren RB, Langley RG, Merola JF, Kerr LN, Dennehy EB, et al. Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2017;31(10):1686-92.
5.4.74	Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. <i>Dermatol Ther</i> . 2018;31(3):e12589.
5.4.75	Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. <i>Gastroenterology</i> . 2012;142(1):46-54.
5.4.76	Mukhtar R, Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. <i>Dermatol Clin</i> . 2004;22(4):389-95.
5.4.77	Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3 - Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2015;29(12):2277-94.
5.4.78	Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. <i>N Engl J Med</i> . 2009;361(5):496-509.
5.4.79	Nograles KE, Krueger JG. Anti-cytokine therapies for psoriasis. <i>Exp Cell Res</i> . 2011;317(9):1293-300.
5.4.80	Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015;74(2):326-32.
5.4.81	Ortonne JP. Redefining clinical response in psoriasis: targeting the pathological basis of disease. <i>J Drugs Dermatol</i> . 2004;3(1):13-20.
5.4.82	Pang Y, Khatri A, Suleiman AA, Othman AA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of risankizumab in psoriasis patients. <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2020;59(3):311-26.
5.4.83	Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). <i>J Drugs Dermatol</i> . 2015;14(7):706-14.
5.4.84	Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). <i>Lancet</i> . 2008;371(9625):1675-84.
5.4.85	Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the clinical practice research datalink. <i>J Invest Dermatol</i> . 2015;135(9):2189-97.
5.4.86	Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen E, et al. Content validity-establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force report: part 2-assessing respondent understanding. <i>Value Health</i> . 2011;14(8):978-88.
5.4.87	Piaserico S, Conti A, Lo Console F, De Simone C, Prestinari F, Mazzotta A, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in elderly patients. <i>Acta Derm Venereol</i> . 2014;94(3):293-7.
5.4.88	Picard M, Galvão VR. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2017;5(3):600-9.
5.4.89	Pietrzak A, Grywalska E, Socha M, Roliński J, Franciszkie-wicz-Pietrzak K, Rudnicka L, et al. Prevalence and possible role of Candida species in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. <i>Mediators Inflamm</i> . 2018;2018:9602362.
5.4.90	Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, Krasowska D, Michalak-Stoma A, Nockowski P, et al. Cytokines and anticytokines in psoriasis. <i>Clin Chim Acta</i> . 2008;394(1-2):7-21.
5.4.91	Poupard C, Brenaut E, Horreau C, Barnette T, Misery L, Richard MA, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2013;27(Suppl 3):36-46.
5.4.92	Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2014;70(3):512-6.
5.4.93	Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2017;76(3):418-31.
5.4.94	Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Br J Dermatol</i> . 2017;176(4):890-901.
5.4.95	Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. <i>CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol</i> . 2017;6(9):576-88.
5.4.96	Sain N, Willems D, Charokopou M, Hilgsmann M. The Importance of Understanding Patient and Physician Preferences for Psoriasis Treatment Characteristics: A Systematic Review of Discrete-Choice Experiments. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2020;36(8):1257-75.
5.4.97	Salim A, Emerson R. Targeting interleukin-2 as a treatment for psoriasis. <i>Curr Opin Investig Drugs</i> . 2001;2(11):1546-8.
5.4.98	Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). <i>Br J Dermatol</i> . 2008;158(3):558-66.

5.4.99	Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. <i>Nat Rev Rheumatol</i> . 2019;15(3):153-66.
5.4.100	Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S. Disease drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2011;89(5):735-40.
5.4.101	Shikier R, Bresnahan BW, Stone SP, Thompson C, Koo J, Revicki DA. Validity and reliability of patient reported outcomes used in psoriasis: results from two randomized clinical trials. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2003;1:53.
5.4.102	Shikier R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2006;4:71.
5.4.103	Singh S, Taylor C, Kommeh H, Armstrong AW. Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2017;77(3):425-40.
5.4.104	Stark MA, Huo Y, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. <i>Immunity</i> . 2005;22(3):285-94.
5.4.105	Stiff KM, Glines KR, Porter CL, Cline A, Feldman SR. Current pharmacological treatment guidelines for psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Expert Rev Clin Pharmacol</i> . 2018;11(12):1209-18.
5.4.106	Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. <i>J Dermatol</i> . 2011;38(12):1125-9.
5.4.107	Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2017;76(3):377-90.
5.4.108	Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. <i>Geriatr Gerontol Int</i> . 2016;16(Suppl 1):75-86.
5.4.109	Timmermann S, Hall A. Population pharmacokinetics of Brodalumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> . 2019;125(1):16-25.
5.4.110	Tohyama M, Yang L, Hanakawa Y, Dai X, Shirakata Y, Sayama K. IFN- α enhances IL-22 receptor expression in keratinocytes: a possible role in the development of psoriasis. <i>J Invest Dermatol</i> . 2012;132(7):1933-5.
5.4.111	Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. <i>Cytokine Growth Factor Rev</i> . 2010;21(6):455-62.
5.4.112	van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai TF, et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 Phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2016;75(1):83-98.
5.4.113	Voelker R. Older adults may fuel an upturn in eczema cases. <i>JAMA</i> . 2019;321(11):1038-9.
5.4.114	Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, Nijsten T. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2011;65(6):1135-44.
5.4.115	Wang J, Wang Y-MC, Ahn H-Y. Biological products for the treatment of psoriasis: therapeutic targets, pharmacodynamics and disease-drug-drug interaction implications. <i>AAPS J</i> . 2014;16(5):938-47.
5.4.116	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2008;84(5):548-58.
5.4.117	Ye B, Tao T, Zhao A, Wen L, He X, Liu Y, et al. Blockade of IL-17A/IL-17R pathway protected mice from sepsis-associated encephalopathy by inhibition of microglia activation. <i>Mediators Inflamm</i> . 2019;2019:8461725.
5.4.118	Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. <i>JAMA Dermatol</i> . 2013;149(10):1173-9.
5.4.119	Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. <i>Nature</i> . 2007;445(7128):648-51.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

項目番号	項目
3.2.A.3	添加剤
3.2.R	各極の要求資料

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

項目番号	項目
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

項目番号	項目
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書