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-17AF サイトカインを高い親和性で選択的に結合及び中和する同一の抗原結合領域を 2 つ有する、免疫グロブリン 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。BKZ は、選択的抗 IL-17A モノクローナル抗体のセクキヌマブ及びイキセキズマブ、又は抗 IL-17 受容体 A モノクローナル抗体のブロダルマブといった他の IL-17 標的薬とは異なる特性を持つ。線維芽細胞、滑膜細胞又は骨膜由来細胞を用いたヒトの *in vitro* モデルで、BKZ による IL-17A 及び IL-17F 両方の二重中和は IL-17A 単独の中和よりも、皮膚の炎症の減少及び骨形成の減少において有効であることが示されている（Glatt et al, 2018; Shah et al, 2020）。

BKZ は欧州連合を含む様々な国／地域で、中等度～重度の尋常性乾癬の治療薬として製造販売承認を取得しており、本邦では尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の治療薬として承認されている（日本での承認年月：2022 年 1 月）。

UCB では適応症の拡大を目的とし、乾癬性関節炎（PsA）、体軸性脊椎関節炎（axSpA）［強直性脊椎炎（AS）、及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）］、及び化膿性汗腺炎を対象としたグローバル開発プログラムを進めており、欧州において PsA と axSpA（AS 及び nr-axSpA）の適応取得を目的とした効能追加申請を 2022 年 8 月に実施し、2023 年 6 月に承認されている。

本承認申請は、日本における PsA と AS 及び nr-axSpA の適応取得を目的とした承認事項の一部変更承認申請であり、その概要を表 1-1 に示す。

表 1-1　今回の一部変更承認申請の概要

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	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
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 ○乾癬性関節炎 ○強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 （下線部追加）
用法・用量	〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。 なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。 〈乾癬性関節炎〉 通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。 〈強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉 通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。 （下線部追加）

本承認申請は承認事項の一部変更承認申請であり、品質に関する試験の経緯の詳細については初回承認申請資料に記載されている。非臨床試験の経緯については、本承認申請における追加効能に対するBKZの効果を裏付けるデータ及び初回申請時に示したBKZの作用機序を補足説明するデータを第2部（4）に記載し、本承認申請に係る開発の経緯等については、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。

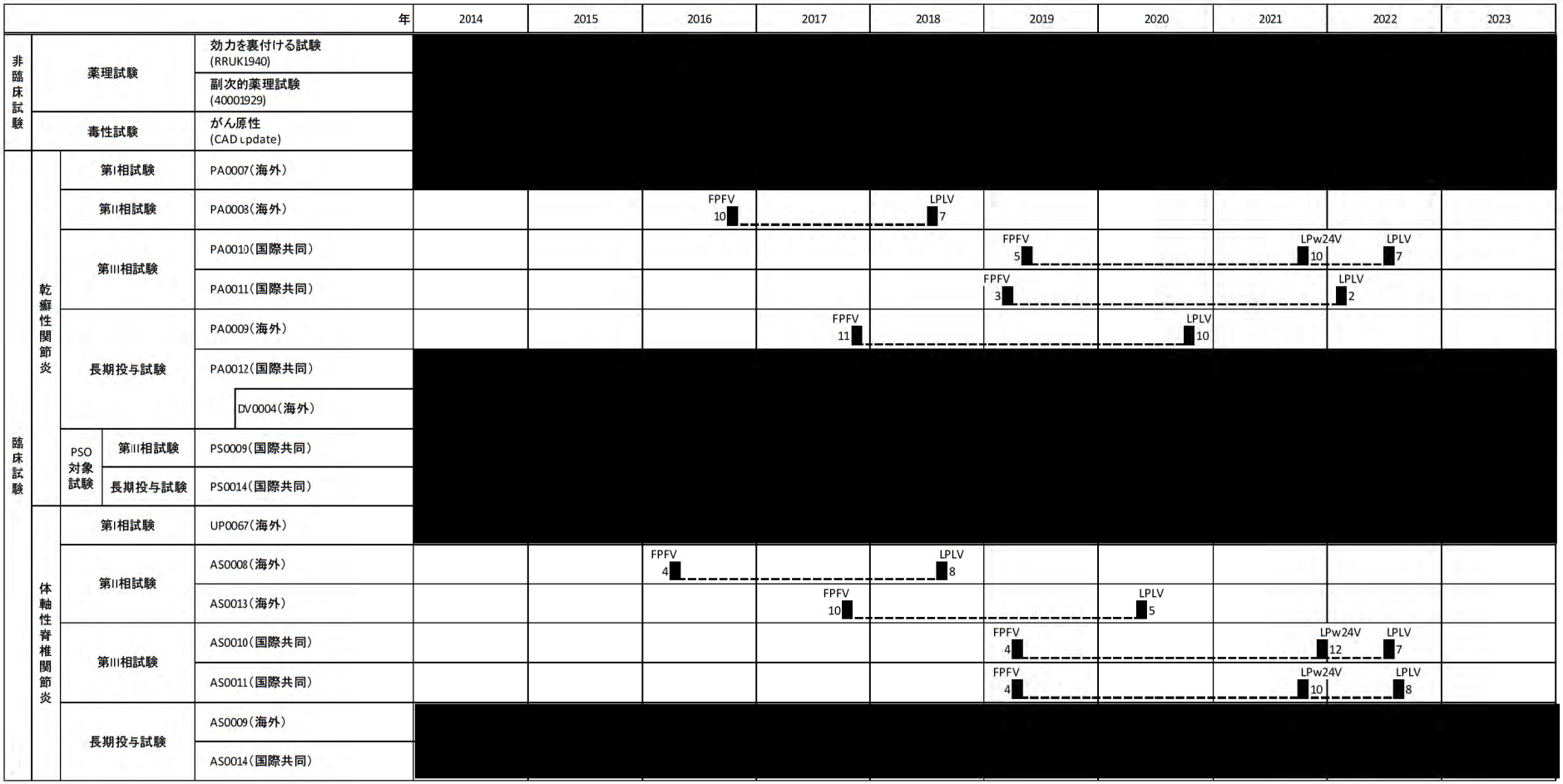
表1-2　CTD第1部（5）の内容の記載箇所

CTD第1部（5）の内容	CTD 第2部における記載箇所[b]
起原又は発見の経緯	2.5-PsA.1.3 目標適応症に対する本剤開発の意義
	2.5-axSpA.1.3 目標適応症に対する本剤開発の意義
目標適応症の病態及び疫学	2.5-PsA.1.1 目標適応症（乾癬性関節炎）の背景
	2.5-axSpA.1.1 目標適応症（体軸性脊椎関節炎）の背景
目標適応症の治療の現状	2.5-PsA.1.2 目標適応症に対する現在の治療法
	2.5-axSpA.1.2 目標適応症に対する現在の治療法
品質に関する試験の経緯[a]	－
非臨床試験の経緯	2.4 非臨床試験の概括評価
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-PsA.1.4 乾癬性関節炎を対象とした第III相臨床開発プログラムの概略 2.5-PsA.1.7 規制当局との治験相談に関わる経緯
	2.5-axSpA.1.4 体軸性脊椎関節炎を対象とした第III相臨床開発プログラムの概略 2.5-axSpA.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-PsA.6 ベネフィットとリスクに関する結論
	2.5-axSpA.6 ベネフィットとリスクに関する結論

a: 初回承認申請時に提出済みであり、今回の承認事項一部変更承認申請にあたり、新たに提出する資料はない。

b: 本承認申請に係るCTD第2部は、モジュール2.5/2.7（2.7.1を除く）を申請効能別、モジュール2.2/2.4/2.6/2.7.1を申請効能共通として作成した。

図 1-1　ビメキズマブの開発経緯図



年			2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
過去の承認申請		米国 [PSO]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		欧州連合（EU）[PSO]	■	■	■	■	■	■	■	■8：承認		
		日本 [PSO, GPP, EP]	■	■	■	■	■	■	■	■	■1：承認	
今回の承認申請に係る開発経緯	治験相談	■相談（■）[PsA]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■相談（■）[axSpA (AS及びnr-axSpA)]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	承認申請時期	欧州連合（EU） PsA									申請：8■	■6：承認
		欧州連合（EU） axSpA									申請：8■	■6：承認
		日本 PsA, axSpA (AS及びnr-axSpA)										申請：1■

■___■：試験実施期間（数字は月を示す）、FPFV=最初の被験者の初回来院時期、LPLV=最終被験者の最終来院時期、LPw24/48V=最終被験者の24/48週時来院時期

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

参考文献

Glatt S, Baeten D, Baker T, 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. Ann Rheum Dis. 2018;77:523-32.

Shah M, Maroof A, Gikas P, et al. Dual neutralisation of IL-17F and IL-17A with bimekizumab blocks inflammation-driven osteogenic differentiation of human periosteal cells. RMD Open 2020;6(2):e001306.

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（以下、本薬）の外国における承認状況を表 1-1 に示す。

本薬は 2021 年 8 月に尋常性乾癬を適応として、欧州［欧州連合（EU）及び欧州経済領域（EEA）］で初めて承認された。2023 年 8 月現在、本薬の承認国数は日本を含め計 39 ヵ国となる（米国については承認申請中）。

今回の承認申請適応（乾癬性関節炎、体軸性脊椎関節炎［強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎］）については、2023 年 8 月現在、EU 及び英国にて承認されている。

表 1-1　外国における本薬の承認状況（2023 年 8 月現在）

国又は地域	販売名	承認年月		
		尋常性乾癬	乾癬性関節炎	体軸性脊椎関節炎 [b]
欧州 [a]	Bimzelx	2021 年 8 月	2023 年 6 月	2023 年 6 月
英国	Bimzelx	2021 年 8 月	2023 年 8 月	2023 年 8 月
カナダ	Bimzelx	2022 年 2 月	－	－
オーストラリア	Bimzelx	2022 年 3 月	－	－
サウジアラビア	Bimzelx	2022 年 7 月	－	－
スイス	Bimzelx	2022 年 10 月	－	－
UAE	Bimzelx	2023 年 1 月	－	－
メキシコ	Bimzelx	2023 年 4 月	－	－
クエート	Bimzelx	2023 年 5 月	－	－

a)　EU 加盟 27 ヵ国及び EEA 加盟 3 ヵ国にて承認取得
b)　強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

その他資料として、EU における製品特性概要を 1.6.1 項に、企業中核データシート（CCDS）を 1.6.2 項に添付する。

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 IgG1monoclonal 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, colourless to pale brownish-yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Plaque psoriasis

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

Psoriatic arthritis

Bimzelx, alone or in combination with methotrexate, is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Axial spondyloarthritis

Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA)

Bimzelx is indicated for the treatment of adults with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation as indicated by elevated C-reactive protein (CRP) and/or magnetic resonance imaging (MRI) who have responded inadequately or are intolerant to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Ankylosing spondylitis (AS, radiographic axial spondyloarthritis)

Bimzelx is indicated for the treatment of adults with active ankylosing spondylitis who have responded inadequately or are intolerant to conventional 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 conditions for which Bimzelx is indicated.

Posology

Plaque psoriasis
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.
Psoriatic arthritis

The recommended dose for adult patients with active psoriatic arthritis is 160 mg (given as 1 subcutaneous injection of 160 mg) every 4 weeks.
For psoriatic arthritis patients with coexistent moderate to severe plaque psoriasis, the recommended dose is the same as for plaque psoriasis [320 mg (given as 2 subcutaneous injections of 160 mg each) at Week 0, 4, 8, 12, 16 and every 8 weeks thereafter]. After 16 weeks, regular assessment of efficacy is recommended and if a sufficient clinical response in joints cannot be maintained, a switch to 160 mg every 4 weeks can be considered.

Axial spondyloarthritis (nr-axSpA and AS)

The recommended dose for adult patients with axial spondyloarthritis is 160 mg (given as 1 subcutaneous injection) every 4 weeks.

For above indications, consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no improvement by 16 weeks of treatment.

Special populations

Overweight patients with plaque psoriasis

For some patients with plaque psoriasis (including psoriatic arthritis with coexistent moderate to severe psoriasis) and 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 an infection, the patient should be carefully monitored. If the infection becomes serious or is not responding to standard therapy, treatment should be discontinued 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.

Population pharmacokinetic (PK) data analyses indicated that the clearance of bimekizumab was not impacted by concomitant administration of conventional disease modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) including methotrexate, or by prior exposure to biologics.

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

A total of 4821 patients have been treated with bimekizumab in blinded and open-label clinical studies in plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis (nr-axSpA and AS) representing 8733.0 patient-years of exposure. Of these, over 3900 patients were exposed to bimekizumab for at least one year. Overall, the safety profile of bimekizumab is consistent across all indications.

The most frequently reported adverse reactions were upper respiratory tract infections (14.5%, 14.6%, 16.3% in plaque psoriasis (PSO), psoriatic arthritis (PsA) and axSpA respectively) and oral candidiasis (7.3%, 2.3%, 3.7% in PSO, PsA and axSpA respectively).

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 (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 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	Rash, 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).

Infection rates observed in PsA and axSpA (nr-axSpA and AS) Phase III clinical studies were similar to those observed in plaque psoriasis apart from oral and oropharyngeal candidiasis rates in patients treated with bimekizumab, which were lower at 2.3% and 0% respectively in PsA and 3.7% and 0.3% respectively in axSpA compared to 0% with placebo.

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.

The frequency of neutropenia in PsA and axSpA (nr-axSpA and AS) clinical studies was similar to that observed in plaque psoriasis studies.

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

Plaque psoriasis

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.

Psoriatic arthritis

Approximately 31% of patients with psoriatic arthritis treated with bimekizumab at the recommended dosing regimen (160 mg every 4 weeks) up to 16 weeks had anti-drug antibodies. Of the patients with anti-drug antibodies, about 33% (10% of all patients treated with bimekizumab) had antibodies that were classified as neutralizing. By week 52, approximately 47% of biologic disease-modifying anti-rheumatic drug (bDMARD) treatment naïve patients with psoriatic arthritis in the BE OPTIMAL study treated with bimekizumab at the recommended dosing regimen (160 mg every 4 weeks) had anti-drug antibodies. Of the patients with anti-drug antibodies, about 38% (18% of all patients in the BE OPTIMAL study treated with bimekizumab) had antibodies that were classified as neutralizing.

Axial spondyloarthritis (nr-axSpA and AS)

Approximately 57% of patients with nr-axSpA treated with bimekizumab up to 52 weeks at the recommended dosing regimen (160 mg every 4 weeks) had anti-drug antibodies. Of the patients with anti-drug antibodies, approximately 44% (25% of all patients treated with bimekizumab) had antibodies that were classified as neutralizing.

Approximately 44% of patients with AS treated with bimekizumab up to 52 weeks at the recommended dosing regimen (160 mg every 4 weeks) had anti-drug antibodies. Of the patients with anti-drug antibodies, approximately 44% (20% of all patients treated with bimekizumab) had antibodies that were classified as neutralizing.

Across indications, no clinically meaningful impact on clinical response was associated with anti-bimekizumab antibodies development and an association between immunogenicity and treatment emergent adverse events has not been clearly established.

Elderly patients (≥65 years)
Exposure is limited in elderly subjects.
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.

In the placebo-controlled period of Phase III clinical studies in psoriatic arthritis, oral candidiasis was observed in 8.1% of patients ≥65 years versus 2.3% in <65 years, dermatitis and eczema in 4.2% of patients ≥65 years versus 0.4% 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, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. IL-17A and IL-17F cooperate and/or synergize with other inflammatory cytokines to induce inflammation. IL17-F is produced in significant amount by innate immune cells. This production can be independent of IL-23. Bimekizumab inhibits the proinflammatory cytokines, resulting in the normalization of skin inflammation and substantial decrease of local and systemic inflammation, and as a consequence improvement in clinical signs and symptoms associated with psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. From *in vitro* models, bimekizumab was shown to inhibit psoriasis-related gene expression, cytokine production, the migration of inflammatory cells and pathological osteogenesis to a greater extent than inhibition of IL-17A alone.

Clinical efficacy and safety

Plaque psoriasis

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) ≥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 0/1with 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

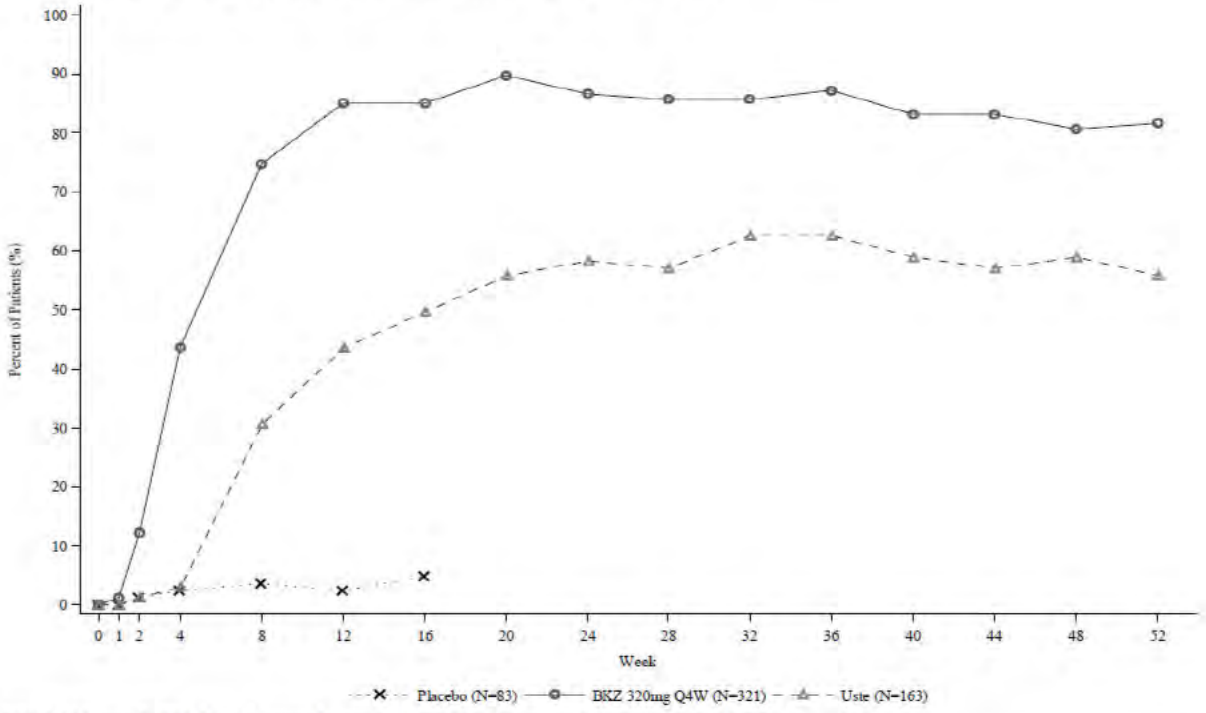
	BE VIVID			**BE READY**		**BE SURE**	
	Placebo (N= 83) n (%)	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 321) n (%)**	**Ustekinumab (N=163) n (%)**	**Placebo (N= 86) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 349) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 319) n (%)**	**Adalimumab (N= 159) n (%)**
PASI 100 Week 16	0 (0.0)	188 (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)
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.

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).

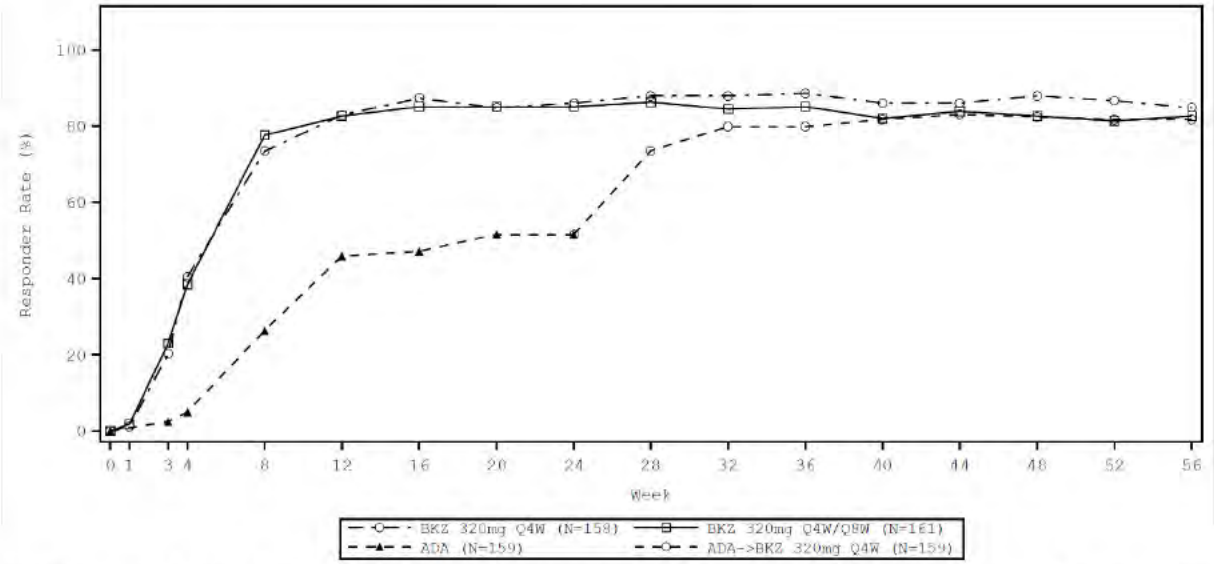
Figure 1: PASI 90 responder rates over time in BE VIVID



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 (< 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

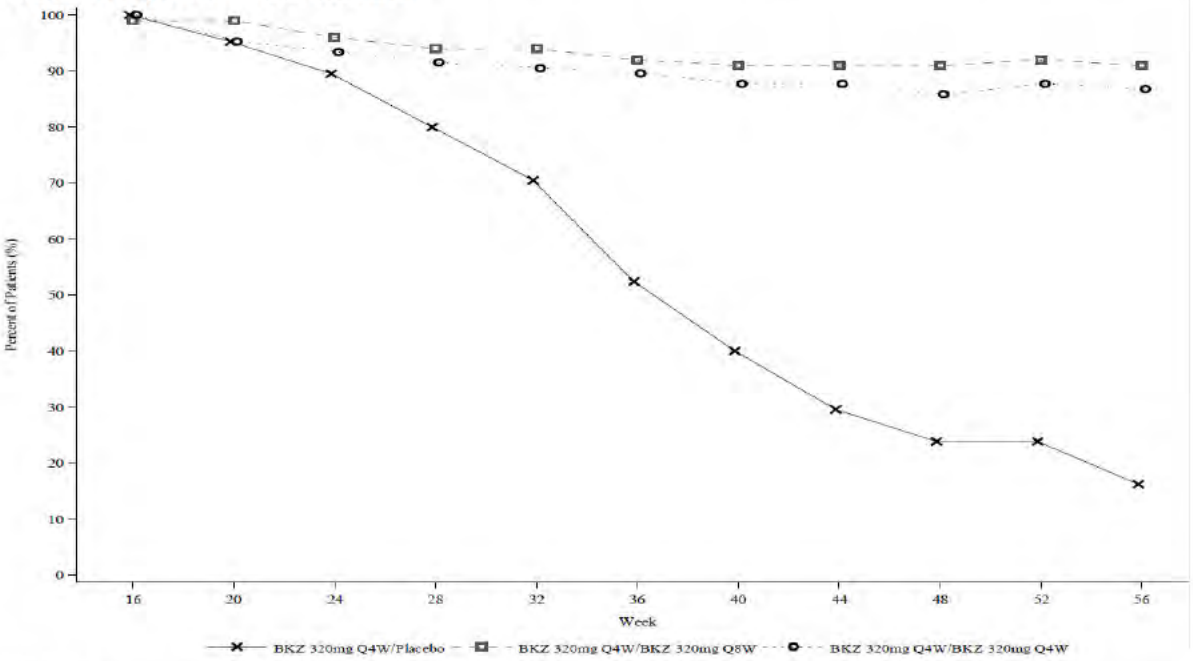
Table 4: Maintenance of responses with bimekizumab at week 52 in PASI100, PASI90, IGA 0/1 and Absolute PASI ≤ 2 responders at week 16*

PASI 100		**PASI 90**		**IGA 0/1**		**Absolute PASI ≤ 2**	
320mg Q4W (N=355) 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.

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.

Phase 3b direct comparative study versus secukinumab

The efficacy and safety of bimekizumab were also evaluated in a double-blind study compared with secukinumab, an IL-17A inhibitor, (BE RADIANT - PS0015). Patients were randomized to receive bimekizumab (N=373, 320mg at Week 0, 4, 8, 12 and 16 (Q4W) followed by 320mg every 4 weeks (Q4W/Q4W) or 320 mg every 8 weeks (Q4W/Q8W)) or secukinumab (N=370, 300 mg at Weeks 0,1, 2, 3, 4 followed by 300 mg every 4 weeks). Baseline characteristics were consistent with a population of moderate to severe plaque psoriasis patients with a median BSA of 19% and a median PASI score of 18.

Bimekizumab-treated patients achieved significantly higher response rates compared to secukinumab for the primary endpoint of PASI100 (complete skin clearance) at Week 16. Significantly higher response rates were also achieved with bimekizumab for the secondary endpoint of PASI 100 at Week 48 (for both Q4W/Q4W and Q4W/Q8W regimens). Comparative PASI response rates are presented in Table 6.
Differences in response rates between bimekizumab and secukinumab-treated patients were noted as early as week 1 for PASI 75 (7.2% and 1.4% respectively) and as early as Week 2 for PASI 90 (7.5% and 2.4% respectively).

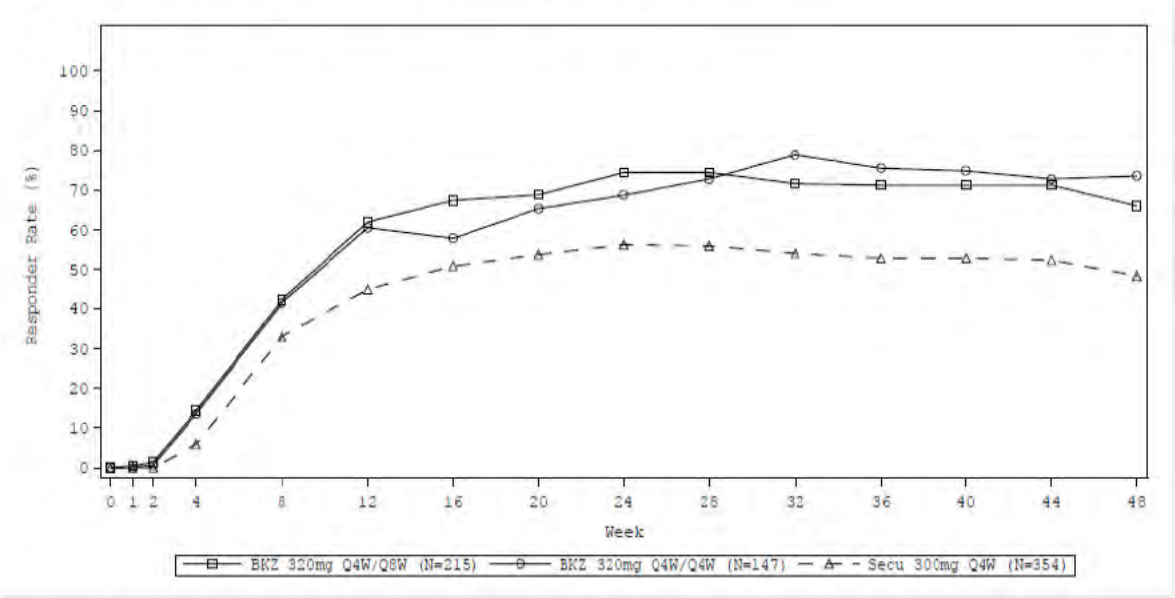
Table 6: PASI response rates from BE RADIANT - bimekizumab versus secukinumab

	Week 4		**Week 16**		**Week 48[a)]**		
	Bimekizumab 320 mg Q4W (N=373) n (%)	**Secukinumab** (N=370) n (%)	**Bimekizumab 320 mg Q4W** (N=373) n (%)	**Secukinumab** (N=370) n (%)	**Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W** (N=147) n (%)	**Bimekizumab 320 mg Q4W/Q8W** (N=215) n (%)	**Secukinumab** (N=354) n (%)
PASI 100	52 (13.9)	23 (6.2)	230 (61.7)*	181 (48.9)	108 (73.5)*	142 (66.0)*	171 (48.3)
PASI 90	134 (35.9)	65 (17.6)	319 (85.5)	275 (74.3)	126 (85.7)	186 (86.5)	261 (73.7)
PASI 75	265 (71.0)*	175 (47.3)	348 (93.3)	337 (91.1)	134 (91.2)	196 (91.2)	301 (85.0)
Absolute PASI<2	151 (40.5)	75 (20.3)	318 (85.3)	283 (76.5)	127 (86.4)	186 (86.5)	269 (76.0)

[a)] Data are from the Maintenance Set consisting of patients who received at least one dose of study treatment at Week 16 or later
*p<0.001 versus secukinumab, adjusted for multiplicity. NRI is used.

Bimekizumab and secukinumab PASI 100 response rates through Week 48 are presented in Figure 4.

Figure 4: PASI 100 response rate over time in BE RADIANT



NRI is used. Maintenance Set consisting of patients who received at least one dose of study treatment at Week 16 or later

The efficacy of bimekizumab in BE RADIANT was consistent with BE VIVID, BE READY and BE SURE.

Psoriatic arthritis (PsA)

The safety and efficacy of bimekizumab were evaluated in 1112 adult patients (at least 18 years of age) with active psoriatic arthritis (PsA) in two multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled studies (PA0010 - BE OPTIMAL and PA0011- BE COMPLETE). The BE OPTIMAL study included an active reference treatment arm (adalimumab) (N=140).

For both studies, patients had a diagnosis of active psoriatic arthritis for at least 6 months based on the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) and had active disease with tender joint count (TJC) ≥3 and swollen joint count (SJC) ≥3. Patients had a diagnosis of PsA for a median of 3.6 years in BE OPTIMAL and 6.8 years in BE COMPLETE. Patients with each subtype of PsA were enrolled in these studies, including polyarticular symmetric arthritis, oligoarticular asymmetric arthritis, distal interphalangeal joint predominant, spondylitis predominant and arthritis mutilans. At baseline, 55.9% of patients had ≥ 3% Body Surface Area (BSA) with active plaque psoriasis. 10.4% of patients had moderate to severe plaque psoriasis and 31.9% and 12.3% had enthesitis and dactylitis at baseline, respectively. The primary efficacy endpoint in both studies was the American College of Rheumatology (ACR) 50 response at Week 16.

The BE OPTIMAL study evaluated 852 patients not previously exposed to any biologic disease-modifying anti-rheumatic drug (bDMARD) for the treatment of psoriatic arthritis or psoriasis. Patients were randomized (3:2:1) to receive bimekizumab 160 mg every 4 weeks through Week 52 or placebo up to Week 16 followed by bimekizumab 160 mg every 4 weeks through Week 52 or an active reference treatment arm (adalimumab 40mg every 2 weeks) up to Week 52. In this study, 78.3% of patients had received prior treatment with ≥ 1 cDMARDs and 21.7 % of patients had no prior treatment with cDMARDs. At baseline, 58.2% of patients were receiving concomitant methotrexate (MTX), 11.3% were receiving concomitant cDMARDs other than MTX, and 30.5% were receiving no cDMARDs.

The BE COMPLETE study evaluated 400 patients with an inadequate response (lack of efficacy) or intolerance to treatment with 1 or 2 tumour necrosis factor alpha inhibitors (anti-TNFα – IR) for either psoriatic arthritis or psoriasis. Patients were randomized (2:1) to receive bimekizumab 160 mg every 4 weeks or placebo up to Week 16. At baseline, 42.5% of patients were receiving concomitant MTX,

8.0% were receiving concomitant cDMARDs other than MTX, and 49.5% were receiving no cDMARDs. In this study, 76.5% of participants had an inadequate response to 1 TNFα inhibitor, 11.3% had an inadequate response to 2 TNFα inhibitors and 12.3% were intolerant to TNFα inhibitors.

Signs and symptoms

In bDMARDs-naïve patients (BE OPTIMAL) and anti-TNFα IR patients (BE COMPLETE) treatment with bimekizumab resulted in significant improvement in signs and symptoms and measures of disease activity compared to placebo at Week 16, with similar response rates seen in both patient populations (see Table 7). Clinical responses were sustained up to Week 52 in BE OPTIMAL as assessed by ACR 20, ACR 50, ACR 70, MDA, PASI 90, PASI 100 and ACR 50 / PASI 100.

Table 7: Clinical response in study BE OPTIMAL and BE COMPLETE

	BE OPTIMAL (bDMARD-naïve)				BE COMPLETE (anti TNFα-IR)		
	Placebo (N=281) n (%)	**BKZ 160mg Q4W (N=431)** n (%)	**Difference from placebo (95% CI)[d]**	**Reference Arm[e] (Adalimumab) (N=140)** n (%)	**Placebo (N=133)** n (%)	**BKZ 160 mg Q4W (N=267)** n (%)	**Difference from placebo (95% CI)[d]**
ACR 20							
Week 16	67 (23.8)	268 (62.2)	38.3 (31.4, 45.3)	96 (68.6)	21 (15.8)	179 (67.0)	51.2 (42.1, 60.4)
Week 24	-	282 (65.4)		99 (70.7)			
Week 52		307 (71.2)		102 (72.9)			
ACR 50							
Week 16	28 (10.0)	189 (43.9)*	33.9 (27.4, 40.4)	64 (45.7)	9 (6.8)	116 (43.4)*	36.7 (27.7, 45.7)
Week 24	-	196 (45.5)		66 (47.1)			
Week 52		235 (54.5)		70 (50.0)			
ACR 70							
Week16	12 (4.3)	105 (24.4)	20.1 (14.7, 25.5)	39 (27.9)	1 (0.8)	71 (26.6)	25.8 (18.2, 33.5)
Week 24	-	126 (29.2)		42 (30.0)			
Week 52		169 (39.2)		53 (37.9)			
MDA[a]							
Week 16	37 (13.2)	194 (45.0)*	31.8 (25.2, 38.5)	63 (45.0)	8 (6.0)	118 (44.2)*	38.2 (29.2, 47.2)
Week 24	-	209 (48.5)		67 (47.9)			
Week 52		237 (55.0)		74 (52.9)			
Patients with ≥3% BSA	**(N=140)**	**(N=217)**		(N=68)	**(N=88)**	**(N=176)**	
PASI 90							
Week 16	4 (2.9)	133 (61.3)*	58.4 (49.9, 66.9)	28 (41.2)	6 (6.8)	121 (68.8)*	61.9 (51.5, 72.4)
Week 24	-	158 (72.8)		32 (47.1)			
Week 52		155 (71.4)		41 (60.3)			
PASI 100							
Week 16	3 (2.1)	103 (47.5)	45.3 (36.7, 54.0)	14 (20.6)	4 (4.5)	103 (58.5)	54.0 (43.1, 64.8)
Week 24	-	122 (56.2)		26 (38.2)			
Week 52		132 (60.8)		33 (48.5)			
ACR50/ PASI 100							
Week 16	0	60 (27.6)	NC (NC, NC)	11 (16.2)	1 (1.1)	59 (33.5)	32.4 (22.3, 42.5)
Week 24	-	68 (31.3)		17 (25.0)			
Week 52		102 (47.0)		24 (35.3)			

Patients with LDI>0 [b]	**(N=47)**	**(N=90)**			
Dactylitis free state [b] Week 16	24 (51.1)	68 (75.6)***	24.5 (8.4, 40.6)		
Patients with LEI>0 [c]	**(N=106)**	**(N=249)**			
Enthesitis free state [c] Week 16	37 (34.9)	124 (49.8)**	14.9 (3.7, 26.1)		

ACR50/PASI100= composite ACR50 and PASI100 response. BKZ 160 mg Q4W= bimekizumab 160 mg every 4 weeks. CI= confidence interval. NC=Not calculable

[a] A patient was classified as achieving Minimal Disease Activity (MDA) when meeting 5 of the 7 following criteria: tender joint count ⩽1; swollen joint count ⩽1; Psoriasis Activity and Severity Index ⩽1 or body surface area ⩽3; patient pain visual analogue scale (VAS) ⩽15; patient global disease activity VAS ⩽20; Health Assessment Questionnaire Disability Index ⩽0.5; tender entheseal points ⩽1

[b] Based on pooled data from BE OPTIMAL and BE COMPLETE studies for patients with baseline Leeds Dactylitis Index (LDI) >0. Dactylitis free state is LDI=0

[c] Based on pooled data from BE OPTIMAL and BE COMPLETE studies for patients with baseline Leeds Enthesitis Index (LEI) >0. Enthesitis free state is LEI =0

[d] Unadjusted differences are shown

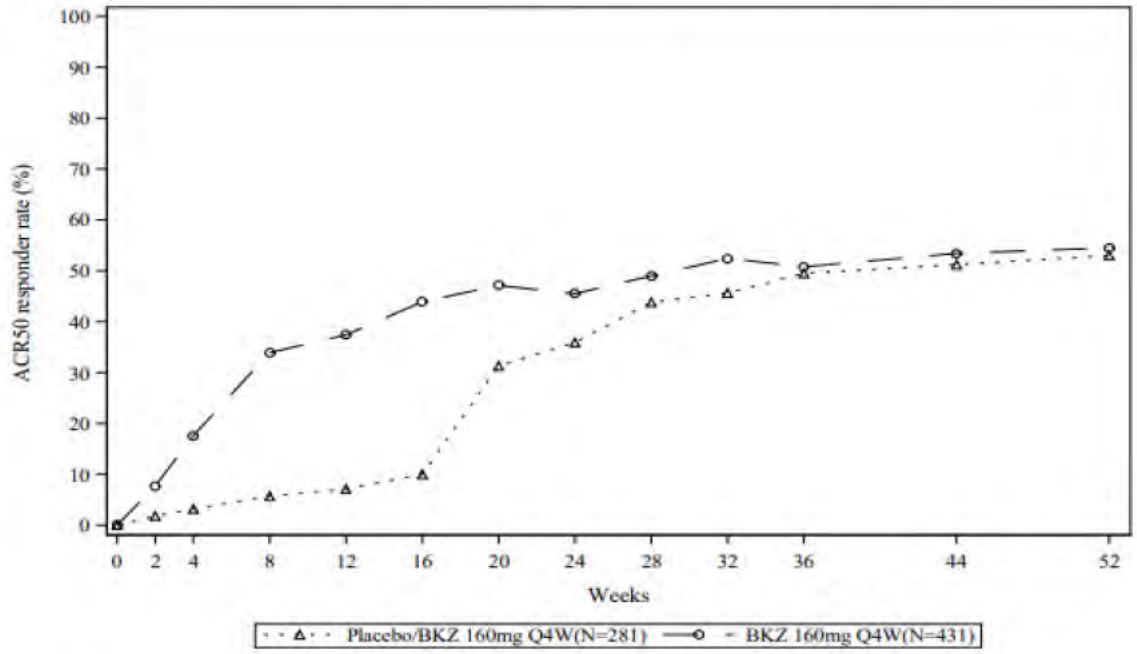
[e] No statistical comparison to bimekizumab or placebo performed

* p<0.001 versus placebo adjusted for multiplicity. ** p=0.008 versus placebo adjusted for multiplicity. *** p=0.002 versus placebo adjusted for multiplicity. NRI is used. Other endpoints at Week 16 and all endpoints at Week 24 and Week 52 were not part of the sequential testing hierarchy and any comparisons are nominal.

Improvements from baseline were shown in all individual ACR components with bimekizumab at Week 16 and were sustained up to Week 52 in BE OPTIMAL.

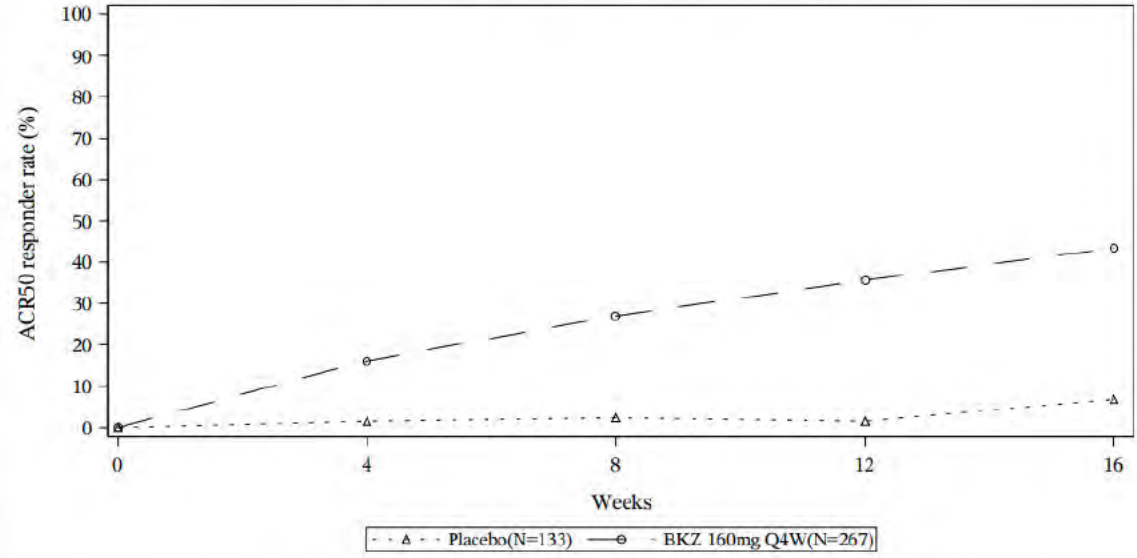
Treatment responses on bimekizumab were significantly greater than those on placebo as early as Week 2 for ACR 20 (BE OPTIMAL, 27.1% versus 7.8%, nominal p<0.001) and Week 4 for ACR 50 (BE OPTIMAL, 17.6% versus 3.2%, nominal p<0.001 and BE COMPLETE, 16.1% versus 1.5%, nominal p<0.001).

Figure 5: ACR 50 response over time up to Week 52 in BE OPTIMAL (NRI)



Patients on placebo switched to bimekizumab 160 mg Q4W at Week 16.

Figure 6: ACR 50 response over time up to Week 16 in BE COMPLETE (NRI)



For the bimekizumab-treated patients who achieved an ACR 50 response at Week 16 in BE OPTIMAL, 87.2% maintained this response at Week 52.

The efficacy and safety of bimekizumab were demonstrated regardless of age, gender, race, baseline body weight, baseline psoriasis involvement, baseline CRP, disease duration and prior cDMARDs use. In both studies, similar responses were observed with bimekizumab regardless of whether patients were on concomitant cDMARDs, including MTX, or not.

The modified Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) is a specific composite responder index comprising of tender joint count, swollen joints count, patient and physician global assessment. The

proportion of patients achieving modified PsARC at Week 16 was higher in the bimekizumab-treated patients compared to placebo (80.3% versus 40.2% respectively in BE OPTIMAL and 85.4% versus 30.8% respectively in BE COMPLETE). PsARC response was sustained up to Week 52 in BE OPTIMAL.

Radiographic response

In BE OPTIMAL, inhibition of progression of structural damage was assessed radiographically and expressed as the change from baseline in the Van der Heijde modified total Sharp Score (vdHmTSS) and its components, the Erosion Score (ES) and the Joint Space Narrowing score (JSN) at Week 16 (see Table 8).

Table 8: Change in vdHmTSS in BE OPTIMAL at Week 16

	Placebo	**BKZ 160mg Q4W**	**Difference from placebo (95% CI)[a)]**
Population with elevated hs-CRP and/or at least 1 bone erosion at baseline	**(N=227)**	**(N=361)**	
Mean change from baseline (SE)	0.36 (0.10)	0.04 (0.05)*	-0.32 (-0.35, -0.30)
Overall population	**(N=269)**	**(N=420)**	
Mean change from baseline (SE)	0.32 (0.09)	0.04 (0.04)*	-0.26 (-0.29, -0.23)

*p =0.001 versus placebo. p-values are based on reference-based imputation using difference in LS Mean using an ANCOVA model with treatment, bone erosion at Baseline and region as fixed effects and Baseline score as a covariate.
Week 16 summary data is based on the first set of reads for the primary analysis.
[a)]Unadjusted differences are shown

Bimekizumab significantly inhibited the progression of joint damage at Week 16 in both the population with elevated hs-CRP and/or at least 1 bone erosion at baseline and the overall population compared to placebo. While reference-based imputation was specified as the missing data handling method in the statistical testing procedure comparing bimekizumab versus placebo, changes from baseline were also calculated using standard multiple imputation in both the population with elevated hs-CRP and/or at least 1 bone erosion at baseline and the overall population at Week 16 in the bimekizumab arm (mean change from baseline 0.01 and 0.01 respectively) and the adalimumab arm (mean change from baseline -0.05 and -0.03 respectively). Inhibition of the progression of joint damage was sustained in both the population with elevated hs-CRP and/or at least 1 bone erosion at baseline and the overall population to Week 52 in both the bimekizumab arm (mean change from baseline 0.10 and 0.10 respectively) and the adalimumab arm (mean change from baseline -0.17 and -0.12 respectively).
The observed percentage of patients with no radiographic joint damage progression (defined as a change from baseline in mTSS of ≤0.5) from randomization to Week 52 was 87.9% (N=276/314) for bimekizumab and 84.8% (N=168/198) for placebo study participants switching to bimekizumab and 94.1% (N=96/102) for adalimumab in the population with elevated hs-CRP and/or at least 1 bone erosion. Similar rates were observed in the overall population (89.3% (N=326/365) for bimekizumab and 87.3% (N=207/237) for placebo study participants switching to bimekizumab and 94.1% (N=111/118) for adalimumab).

Physical function and other health-related outcomes

Both bDMARD-naïve (BE OPTIMAL) and anti-TNFα-IR (BE COMPLETE) patients receiving bimekizumab showed significant improvement from baseline in physical function compared to placebo patients at Week 16 (p<0.001) as assessed by the HAQ-DI (LS Mean change from baseline: - 0.3 versus - 0.1 in BE OPTIMAL and - 0.3 versus 0 in BE COMPLETE, respectively). In both studies, a greater proportion of patients achieved a clinically meaningful reduction of at least 0.35 in HAQ-DI score from baseline in the bimekizumab group compared with placebo at Week 16.

Bimekizumab-treated patients reported significant improvement from baseline in the Short Form-36 item Health Survey Physical Component Summary (SF-36 PCS) score at Week 16 compared to

placebo (LS Mean change from baseline: 6.3 versus 1.9, p<0.001 in BE OPTIMAL and 6.2 versus 0.1, p<0.001 in BE COMPLETE).

In both studies, bimekizumab-treated patients reported meaningful reduction from baseline in fatigue as measured by the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue score at Week 16 compared to placebo. Meaningful improvement from baseline was also observed in the Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12 (PsAID-12) score in the bimekizumab-treated group compared to the placebo group at Week 16.

Patients with axial involvement at baseline, approximately 74% of patients, (defined as a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score ≥4) showed greater improvement from baseline in BASDAI compared with placebo at Week 16

Improvements achieved at Week 16 in all measures of physical function and other health-related outcomes mentioned above (HAQ-DI, SF-36 PCS, FACIT-Fatigue, PsAID-12 scores and BASDAI) were sustained up to Week 52 in BE OPTIMAL.

In BE OPTIMAL, at Week 52, 65.5% of patients treated with bimekizumab achieved complete nail clearance (mNAPSI resolution in patients with mNAPSI higher than 0 at Baseline).

Axial spondyloarthritis (nr-axSpA and AS)

The efficacy and safety of bimekizumab was evaluated in 586 adult patients (at least 18 years of age) with active axial spondyloarthritis (axSpA) in two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies, one in non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) and one in ankylosing spondylitis (AS), also known as radiographic axSpA. The primary endpoint in both studies was the percentage of patients achieving an Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) 40 response at Week 16. Consistent results were seen across both patient populations.

The BE MOBILE 1 study (AS0010) evaluated 254 patients with active nr-axSpA. Patients had axSpA (age of symptoms onset < 45 years) meeting the ASAS classification criteria and had active disease as defined by a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥4 and spinal pain ≥4 on a 0 to 10 numeric rating scale (NRS) (from BASDAI Item 2) and no evidence of radiographic changes in the sacroiliac joints that would meet the modified New York criteria for AS. Patients also had objective signs of inflammation as indicated by elevated C-reactive protein (CRP) level and/or evidence of sacroiliitis on Magnetic Resonance Imaging (MRI) as well as a history of inadequate response to 2 different non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or intolerance or contraindication to NSAIDs. Patients were randomized (1:1) to receive bimekizumab 160 mg every 4 weeks up to Week 52 or placebo up to Week 16 followed by bimekizumab 160 mg every 4 weeks up to Week 52. At baseline, patients had symptoms of nr-axSpA for a mean of 9 years (median of 5.5 years). 10.6% of patients were previously treated with an anti-TNFα agent.

The BE MOBILE 2 study (AS0011) evaluated 332 patients with active AS determined by documented radiologic evidence (x-ray) fulfilling the Modified New York criteria for AS. Patients had active disease as defined by a BASDAI ≥4 and spinal pain ≥4 on a 0 to 10 numeric rating scale (NRS) (from BASDAI Item 2). Patients had to have a history of inadequate response to 2 different NSAIDs or intolerance or contraindication to NSAIDs. Patients were randomized (2:1) to receive bimekizumab 160 mg every 4 weeks up to Week 52 or placebo up to Week 16 followed by bimekizumab 160 mg every 4 weeks up to Week 52. At baseline, patients had symptoms of AS for a mean of 13.5 years (median of 11 years). 16.3% of patients were previously treated with an anti-TNFα agent.

Clinical response

Treatment with bimekizumab resulted in significant improvement in signs and symptoms and measures of disease activity compared to placebo at Week 16 in both nr-axSpA and AS patient

populations (see Table 9). Clinical responses were sustained up to Week 52 in both patient populations as assessed by all the endpoints presented in Table 9.

Table 9: Clinical responses in BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)			BE MOBILE 2 (AS)		
	Placebo (N=126) n (%)	**BKZ 160 mg Q4W (N=128) n (%)**	**Difference from placebo (95% CI)[a)]**	**Placebo (N=111) n (%)**	**BKZ 160 mg Q4W (N=221) n (%)**	**Difference from placebo (95% CI)[a)]**
ASAS 40 Week 16 Week 52	27 (21.4)	61 (47.7)* 78 (60.9)	26.2 (14.9, 37.5)	25 (22.5)	99 (44.8)* 129 (58.4)	22.3 (11.5, 33.0)
ASAS 40 in anti-TNFα naives Week 16 Week 52	(N=109) 25 (22.9)	(N= 118) 55 (46.6) 73 (61.9)	24.8 (12.4, 37.1)	(N=94) 22 (23.4)	(N=184) 84 (45.7)* 108 (58.7)	22.3 (10.5, 34.0)
ASAS 20 Week 16 Week 52	48 (38.1)	88 (68.8)* 94 (73.4)	30.7 (19.0, 42.3)	48 (43.2)	146 (66.1)* 158 (71.5)	22.8 (11.8, 33.8)
ASAS-partial remission Week 16 Week 52	9 (7.1)	33 (25.8)* 38 (29.7)	18.6 (9.7, 27.6)	8 (7.2)	53 (24.0)* 66 (29.9)	16.8 (8.1, 25.5)
ASDAS-major improvement Week 16 Week 52	9 (7.1)	35 (27.3)* 47 (36.7)	20.2 (11.2, 29.3)	6 (5.4)	57 (25.8)* 71 (32.1)	20.4 (11.7, 29.1)
BASDAI-50 Week 16 Week 52	27 (21.4)	60 (46.9) 69 (53.9)	25.3 (14.0, 36.6)	29 (26.1)	103 (46.6) 119 (53.8)	20.5 (9.6, 31.4)

BKZ 160 mg Q4W = bimekizumab 160 mg every 4 weeks. ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.
NRI is used.
[a)] Unadjusted differences are shown.
*p<0.001 versus placebo, adjusted for multiplicity.

The proportion of patients in BE MOBILE 1 reaching ASDAS <2.1 (combining ASDAS-inactive disease (ID) and ASDAS-low disease (LD)) at Week 16 was 46.1% in the bimekizumab group versus 21.1% in the placebo group (multiple imputation). At Week 52, 61.6% of patients in the bimekizumab group achieved an ASDAS <2.1, including 25.2% in inactive disease state (ASDAS <1.3).

The proportion of patients in BE MOBILE 2 reaching ASDAS <2.1 (combining ASDAS-ID and ASDAS-LD) at Week 16 was 44.8% in the bimekizumab group versus 17.4% in placebo group (multiple imputation). At Week 52, 57.1% of patients in the bimekizumab group achieved an ASDAS <2.1, including 23.4 % in inactive disease state (ASDAS <1.3).

All four ASAS 40 components (total spinal pain, morning stiffness, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI] and Patient's Global Assessment of Disease Activity [PGADA]) were improved with bimekizumab treatment and contributed to the overall ASAS 40 response at week 16, and these improvements were sustained up to Week 52 in both patient populations.

Improvements in other measures of efficacy are shown in Table 10.

Table 10: Other measures of efficacy in BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (AS)	
	Placebo (N= 126)	**BKZ 160 mg Q4W (N= 128)**	**Placebo (N= 111)**	**BKZ 160 mg Q4W (N=221)**
Nocturnal spinal pain				
Baseline	6.7	6.9	6.8	6.6
Mean change from baseline at Week 16	-1.7	-3.6*	-1.9	-3.3*
Mean change from baseline at Week 52		-4.3		-4.1
BASDAI				
Baseline	6.7	6.9	6.5	6.5
Mean change from baseline at Week 16	-1.5	-3.1*	-1.9	-2.9*
Mean change from baseline at Week 52		-3.9		-3.6
BASMI				
Baseline	3.0	2.9	3.8	3.9
Mean change from baseline at Week 16	-0.1	-0.4	-0.2	-0.5**
Mean change from baseline at Week 52		-0.6		-0.7
hs-CRP (mg/L)				
Baseline (Geometric Mean)	5.0	4.6	6.7	6.5
Ratio to baseline at Week 16	0.8	0.4	0.9	0.4
Ratio to baseline at Week 52		0.4		0.3

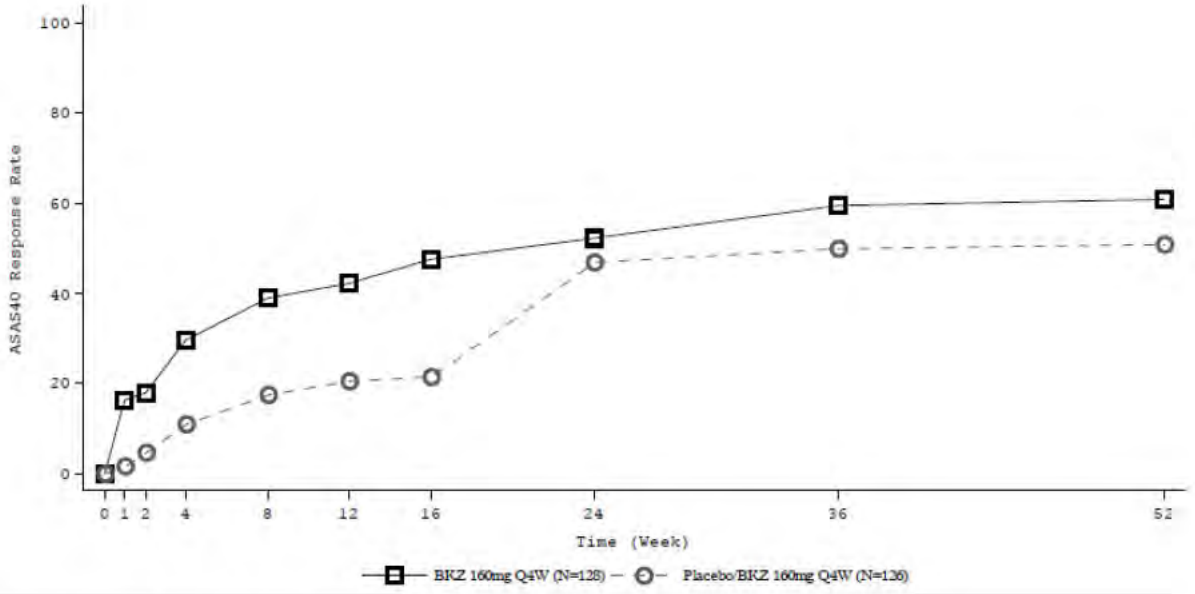
BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. Hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein
MI is used.
*p<0.001 reference-based imputation, versus placebo, adjusted for multiplicity. **p<0.01 reference-based imputation, versus placebo, adjusted for multiplicity.

Bimekizumab was associated with a rapid onset of efficacy in both nr-axSpA and AS patient population.

Treatment responses on bimekizumab-treated patients for ASAS 40 were greater than those on placebo as early as Week 1 in BE MOBILE 1 (16.4% vs. 1.6%, nominal p<0.001) and Week 2 in BE MOBILE 2 (16.7% vs. 7.2%, nominal p=0.019).

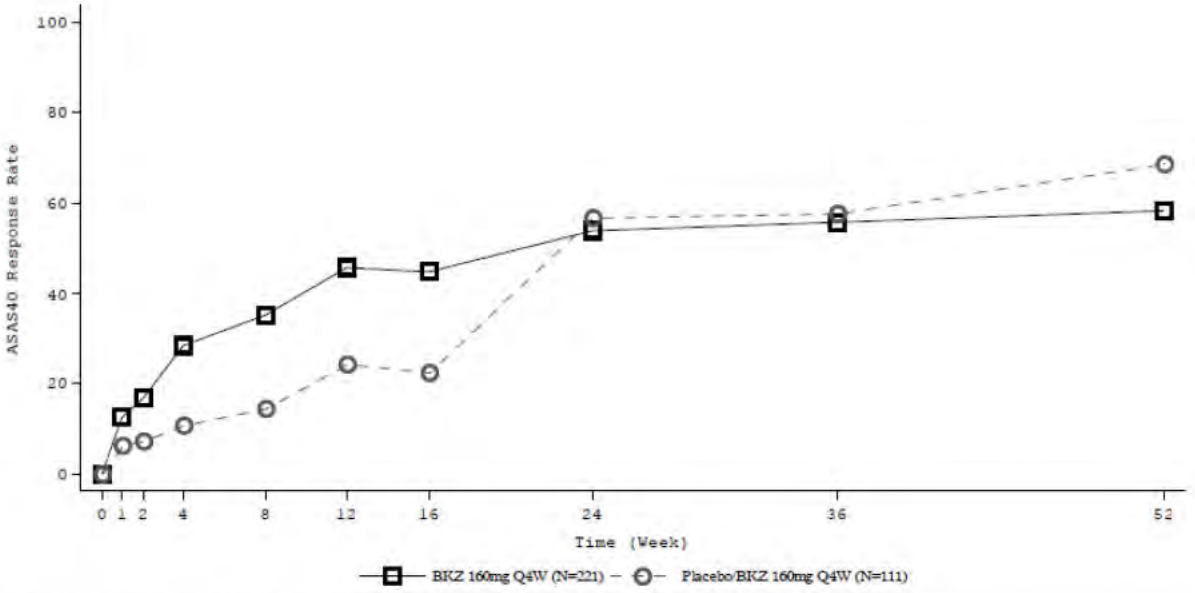
Bimekizumab was also associated with a rapid decrease in systemic inflammation as measured by hs-CRP levels as early as Week 2 in both nr-axSpA and AS patient populations, with nominal p-values <0.001 in both studies.

Figure 7: ASAS 40 response over time up to Week 52 in BE MOBILE 1 (NRI)



Patients on placebo switched to bimekizumab 160 mg Q4W at Week 16

Figure 8: ASAS 40 response over time up to Week 52 in BE MOBILE 2 (NRI)



Patients on placebo switched to Bimekizumab 160 mg Q4W at Week 16

In an integrated analysis of BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2, of bimekizumab-treated patients who achieved an ASAS 40 response at Week 16, 82.1% maintained this response at Week 52.

The efficacy of bimekizumab was demonstrated regardless of age, gender, race, disease duration, baseline inflammation status, baseline ASDAS and concomitant cDMARDs.

Similar response in ASAS 40 was seen in patients regardless of prior anti-TNFα exposure.

At Week 16, among patients with enthesitis at baseline, the proportion of patients (NRI) with enthesitis resolution as assessed by the Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis (MASES) index was greater with bimekizumab compared to placebo (BE MOBILE 1: 51.1% versus 23.9% and BE MOBILE 2: 51.5% versus 32.8%). The resolution of enthesitis with bimekizumab was sustained up to Week 52 in both studies (BE MOBILE 1: 54.3% and BE MOBILE 2: 50.8%).

Reduction of inflammation

Bimekizumab reduced inflammation as measured by hs-CRP (see Table 10) and as assessed by MRI in an imaging sub-study. Signs of inflammation were assessed by MRI at baseline and Week 16 and expressed as change from baseline in Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) score for sacroiliac joints and Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imagine-activity (ASspiMRI-a score in the Berlin modification) for the spine. Reduction of inflammatory signs in both sacroiliac joints and the spine was observed in patients treated with bimekizumab as compared with placebo (see Table 11). Reduction of inflammation as measured by hs-CRP and as assessed by MRI was sustained to Week 52.

Table 11: Reduction of inflammation as assessed by MRI in BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (AS)	
	Placebo	**BKZ 160 mg Q4W**	**Placebo**	**BKZ 160 mg Q4W**
SPARCC score				
Mean change from baseline [a)] at week 16	-1.56 (N=62)	-6.15 (N=78)	0.59 (N=46)	-4.51 (N=81)
Mean change from baseline [a)] at week 52		-7.57 (N=67)		-4.67 (N=78)
ASspiMRI-a (Berlin modifications) score				
Mean change from baseline [a)] at week 16	0.03 (N=60)	-0.36 (N=74)	-0.34 (N=46)	-2.23 (N=81)
Mean change from baseline [a)] at week 52		-0.70 (N=65)		-2.38 (N=77)

a) Change from baseline values are based on observed cases as assessed by central read of Week 52 dataset.

Physical function and other health-related outcomes

Patients treated with bimekizumab showed significant improvement from baseline in physical function as assessed by the BASFI compared to placebo (LS Mean change from baseline at Week 16 in BE MOBILE 1: -2.4 versus -0.9, $p<0.001$ and in BE MOBILE 2: -2.0 versus -1.0, $p<0.001$). Patients treated with bimekizumab reported significant improvement from baseline compared to placebo-treated patients in SF-36 PCS score (LS Mean change from baseline at Week 16 in BE MOBILE 1: 9.3 versus 5.4, $p<0.001$ and in BE MOBILE 2: 8.5 versus 5.2, $p<0.001$).

Patients treated with bimekizumab reported significant improvement from baseline in health-related quality of life as measured by the AS Quality of Life Questionnaire (ASQoL) compared to placebo (LS Mean change from baseline at Week 16 in BE MOBILE 1: -4.9 versus -2.3, $p<0.001$ and in BE MOBILE 2: -4.6 versus -3.0, $p<0.001$) as well as meaningful reduction in fatigue as assessed by the FACIT-Fatigue score (Mean change from baseline at Week 16 in BE MOBILE 1: 8.5 for bimekizumab versus 3.9 for placebo and in BE MOBILE 2: 8.4 for bimekizumab versus 5.0 for placebo).

Improvements achieved at Week 16 in all measures of physical function and other health-related outcomes mentioned above (BASFI, SF-36 PCS, ASQoL and FACIT-Fatigue scores) were sustained up to Week 52 in both studies.

Extra-articular manifestation

In pooled data from BE MOBILE 1 (nr-axSpA) and BE MOBILE 2 (AS), at Week 16, the proportion of patients developing a uveitis event was lower with bimekizumab (0.6%) compared to placebo (4.6%). The incidence of uveitis remained low with long-term treatment with bimekizumab (1.2/100 patient-years in the pooled phase 2/3 studies).

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 and chronic idiopathic arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic (PK) properties of bimekizumab were similar in patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis (nr-axSpA and AS).

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=337 for age ≥ 65 years and n=45 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 or Chinese 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: 20 August 2021

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）

無色～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

尋常性乾癬

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。

乾癬性関節炎

Bimzelx は、1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で効果不十分又は不耐容の活動性乾癬性関節炎の成人患者の治療に、単独療法又はメトトレキサートとの併用療法で使用される。

体軸性脊椎関節炎

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）

Bimzelx は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）で効果不十分又は不耐容であり、C 反応性蛋白（CRP）の上昇又は核磁気共鳴画像法（MRI）所見、若しくはその両方が認められることから客観

的に炎症を有すると判断される、X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎の成人患者の治療に使用される。

強直性脊椎炎（AS、X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎）

Bimzelx は、既存療法で効果不十分又は不耐容の活動性強直性脊椎炎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、Bimzelx の適応症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

尋常性乾癬

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。

乾癬性関節炎

成人活動性乾癬性関節炎患者での推奨用量として、160mg（160mg を 1 回皮下注）を 4 週間隔で投与する。

中等度から重度の皮疹を有する乾癬性関節炎患者では、尋常性乾癬に対する推奨用量［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］と同じ用法・用量が推奨される。16 週以降は定期的な有効性評価が推奨され、関節症状に対する十分な臨床効果が維持できない場合には、160mg の 4 週間隔投与への切替えを検討することができる。

体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA 及び AS）

成人体軸性脊椎関節炎患者での推奨用量として、160mg（160mg を 1 回皮下注）を 4 週間隔で投与する。

上述の適応症において、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

尋常性乾癬を有する肥満の患者

尋常性乾癬（中等度から重度の皮疹を有する乾癬性関節炎を含む）を有し、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、腹部及び上腕部である。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。感染症を発現した場合、注意深くモニタリングを行うこと。感染症が重篤となった場合、又は標準治療が無効な場合には、感染症が回復するまで治療を中止すること。

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現れた場合には、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。

母集団薬物動態解析から、メトトレキサートを含む従来型 DMARD（cDMARD）の併用投与や過去の生物学的製剤の使用は、ビメキズマブのクリアランスに影響を及ぼさないことが示された。

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

尋常性乾癬、乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA 及び AS）を対象とした盲検及び非盲検臨床試験で、合計 4821 例がビメキズマブの投与を受けた（曝露量：8733.0 患者・年）。このうち、3900 例超がビメキズマブの投与を 1 年以上受けた。全体的にビメキズマブの安全性プロファイルは、すべての適応症にわたって一致していた。

最もよくみられた副作用は、上気道感染［尋常性乾癬で 14.5%、乾癬性関節炎（PsA）で 14.6%及び体軸性脊椎関節炎（axSpA）で 16.3%、以下同順］及び口腔カンジダ症（7.3%、2.3%及び 3.7%）であった。

副作用一覧表

ビメキズマブの副作用は、MedDRA 器官別大分類及び発現頻度によって分類し、次の標記法を用いた（表 1）：Very common（≧1/10）、Common（≧1/100～＜1/10）、Uncommon（≧1/1000～＜1/100）、rare（≧1/10,000～＜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	発疹、 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）。

PsA 及び axSpA（nr-axSpA 及び AS）を対象とした第 III 相臨床試験で認められた感染症の発現率は、ビメキズマブを投与した患者の口腔カンジダ症及び中咽頭カンジダ症の発現率を除き、尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験の結果と同程度であった。PsA 及び axSpA を対象とした第 III 相臨床試験における口腔カンジダ症及び中咽頭カンジダ症の発現率は低く、ビメキズマブを投与した患者では PsA を対象とした試験で 2.3%及び 0%、axSpA を対象とした試験で 3.7%及び 0.3%に対し、プラセボを投与した患者では 0%であった。

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。

PsA 及び axSpA（nr-axSpA 及び AS）を対象とした臨床試験で認められた好中球減少症の発現頻度は尋常性乾癬を対象とした臨床試験の結果と同程度であった。

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

尋常性乾癬

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。

乾癬性関節炎

推奨用法・用量（160mg を 4 週間隔で投与）でビメキズマブ投与を 16 週まで受けた乾癬性関節炎患者の約 31%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 33%（ビメキズマブ投与全例の 10%）が中和活性を示す抗体を有していた。BE OPTIMAL 試験（PA0010 試験）において推奨用法・用量（160mg を 4 週間隔で投与）でビメキズマブ投与を受けた、生物学的 DMARD（bDMARD）による治療経験のない乾癬性関節炎患者の約 47%に Week 52 まで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 38%（BE OPTIMAL 試験のビメキズマブ投与全例の 18%）が中和活性を示す抗体を有していた。

体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA 及び AS）

推奨用法・用量（160mg を 4 週間隔で投与）でビメキズマブ投与を 52 週まで受けた nr-axSpA 患者の約 57%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 44%（ビメキズマブ投与全例の 25%）が中和活性を示す抗体を有していた。

推奨用法・用量（160mg を 4 週間隔で投与）でビメキズマブ投与を 52 週まで受けた AS 患者の約 44%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 44%（ビメキズマブ投与全例の 20%）が中和活性を示す抗体を有していた。

すべての適応症にわたって、抗ビメキズマブ抗体の発現に伴う臨床的に意味のある臨床効果への影響はなく、免疫原性と治験薬投与後に発現した有害事象の明確な関連性も確立されなかった。

高齢患者（65 歳以上）

高齢患者への投与データは限られている。

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。

乾癬性関節炎を対象とした第 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 2.3%に対し 65 歳以上で 8.1%、皮膚炎及び湿疹は 65 歳未満の 0.4%に対し 65 歳以上で 4.2%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

薬物療法学的分類：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、乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎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。IL-17A 及び IL-17F は、その他の炎症性サイトカインと協働して炎症を誘発する。IL17-F は自然免疫細胞により大量に産生される。この産生は IL-23 に依存しない。ビメキズマブは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並びに局所性及び全身性炎症の大幅な減少と共に、乾癬、乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎に関連する臨床徴候及び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、サイトカイン産生、炎症細胞の遊走及び病的骨形成を阻害する。

臨床的有効性及び安全性

尋常性乾癬

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キヌマブ対照（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、ウステキヌマブ投与（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%の患者で重度であった。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 IL-17 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）PASI 90 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 PASI 100、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

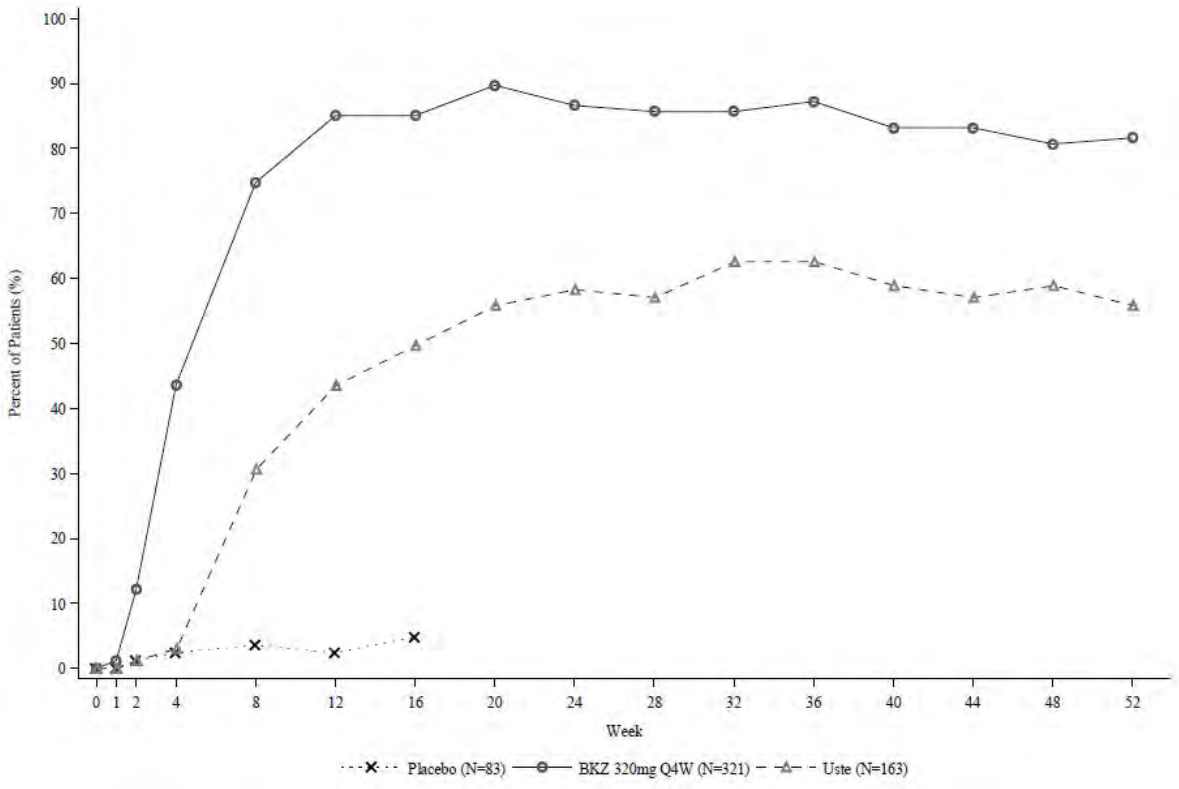
	BE VIVID			**BE READY**		**BE SURE**	
	Placebo (N= 83) n (%)	**Bimekizumab320 mg Q4W (N= 321) n (%)**	**Ustekinumab (N=163) n (%)**	**Placebo (N= 86) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 349) n (%)**	**Bimekizumab320 mg Q4W (N= 319) n (%)**	**Adalimumab (N= 159) n (%)**
PASI 100							
Week 16	0 (0.0)	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 atweek 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 psoriasissymptom severity on a scale from 0 (no symptoms) to 10 (very severe symptoms). Response is defined as a decrease ≥4 frombaseline 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 PASI 90 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 PASI 100（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



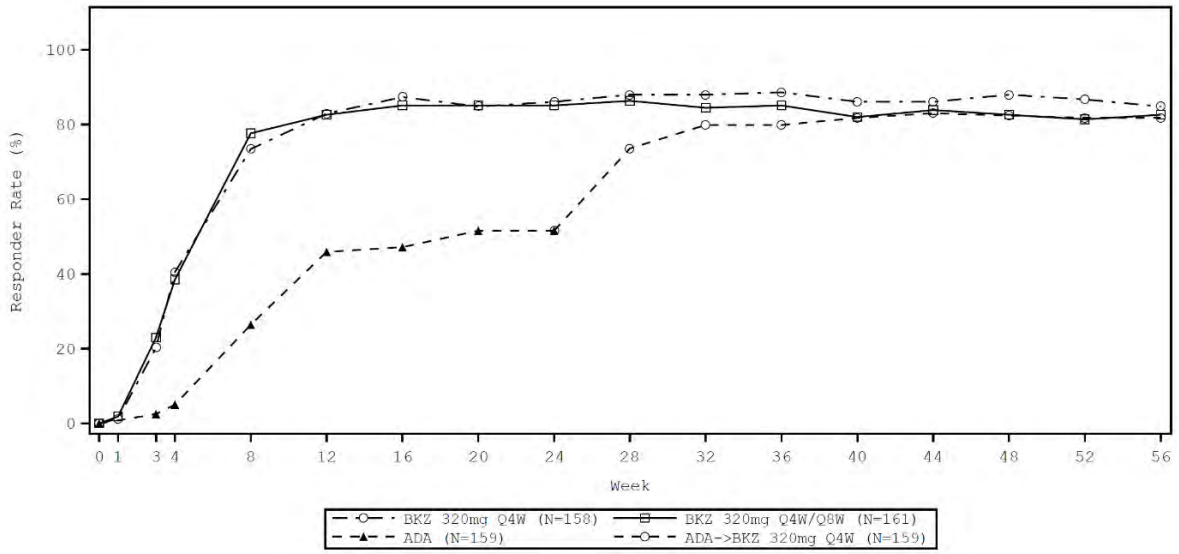
BKZ 320 mg Q4W=bimekizumab every 4 weeks; Uste=ustekinumab. NRI is used.

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 PASI 90 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 PASI 100 改善を達成した。

24 週時のアダリムマブ投与で PASI 90 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の患者でも有効であった。抗 IL-17 一次無効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 投与を、それ以降は 16 週時の臨床効果に関わらず、56 週まで Q4W 又は 8 週間隔（Q8W）の投与を受けた。

Q4W による維持投与を受けた体重 120kg 以上の患者集団（N=37）の PASI 100 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 週時：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、ビメキズマブの投与を受けた患者の頭皮、爪、掌蹠及び足底を含む乾癬に対し、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]	(72)	(285)	(146)	(74)	(310)	(296)	(138)
Scalp IGA0/1, 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)
mNAPSI100 (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.

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 PASI 90 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

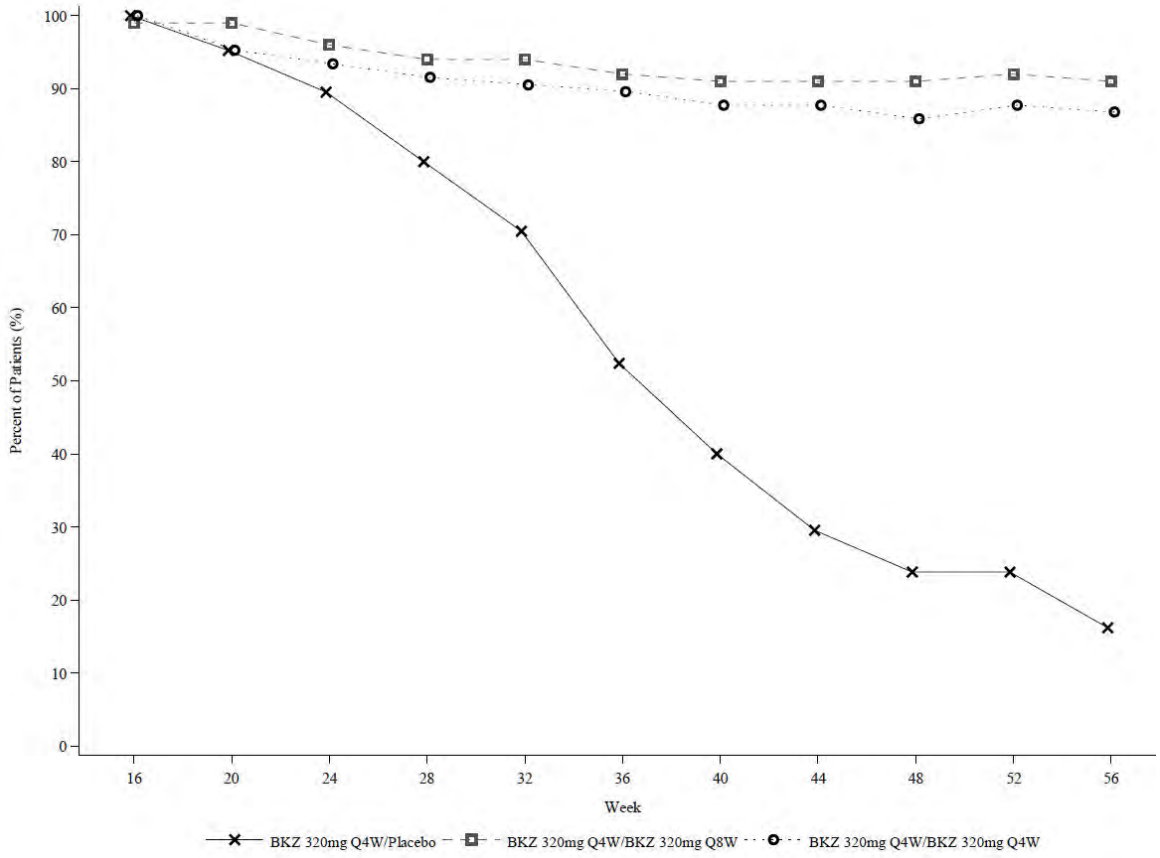
表 4：16 週時に PASI 100、PASI 90、IGA 0/1 及び PASI スコアが 2 以下の集団における 52 週時の臨床効果の維持*

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（PASI 75 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。

セクキヌマブとの第 IIIb 相直接比較試験

BE RADIANT 試験（PS0015 試験）では、BKZ の有効性及び安全性を IL-17A 阻害薬であるセクキヌマブと比較し評価した。患者は BKZ 群（N=373）又はセクキヌマブ群（N=370）に無作為に割り付けられた。BKZ 群に割り付けられた患者は Week 0～16 まで BKZ 320mg を Q4W で投与し、その後は BKZ 320mg を Q4W で投与（Q4W/Q4W 群）又は Q8W で投与（Q4W/Q8W 群）した。セクキヌマブ群に割り付けられた患者は Week 0、1、2、3 及び 4 に 300mg を投与し、その後は 300mg を Q4W で投与した。ベースラインの疾患特性は、中等度から重度の尋常性乾癬を有する患者の特性を反映しており、ベースラインの病変 BSA の中央値は 19%、PASI スコアの中央値は 18 であった。

主要評価項目である Week 16 の PASI 100 改善率（乾癬症状の完全消失の達成）で、セクキヌマブ投与を受けた患者と比較して、BKZ 投与を受けた患者で有意に高い改善率が認められた。BKZ 投与を受けた患者で認められた有意に高い改善率は、副次評価項目である Week 48 の PASI 100 改善率でも Q4W/Q4W 群及び Q4W/Q8W 群共に認められた。PASI 改善率の投与群別の比較を表 6 に示す。

BKZ 投与を受けた患者とセクキヌマブ投与を受けた患者間の改善率の差は、PASI 75 改善率については投与開始早期の Week 1 までに（BKZ 群 7.2%、セクキヌマブ群 1.4%）、PASI 90 改善率については投与開始早期の Week 2 までに（BKZ 群 7.5%、セクキヌマブ群 2.4%）認められた。

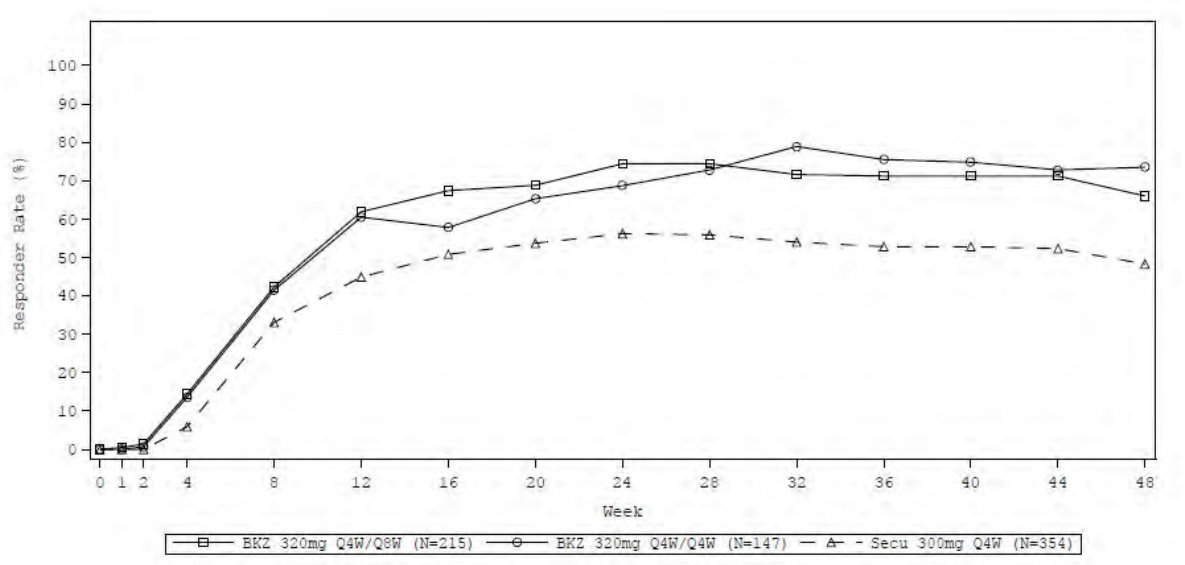
表 6：BE RADIANT 試験における BKZ 群とセクキヌマブ群の PASI 改善率の比較

	Week 4		Week 16		Week 48[a)]		
	Bimekizumab 320 mg Q4W (N=373) n (%)	**Secukinumab (N=370) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N=373) n (%)**	**Secukinumab (N=370) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W (N=147) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W/Q8W (N=215) n (%)**	**Secukinumab (N=354) n (%)**
PASI 100	52 (13.9)	23 (6.2)	230 (61.7)*	181 (48.9)	108 (73.5)*	142 (66.0)*	171 (48.3)
PASI 90	134 (35.9)	65 (17.6)	319 (85.5)	275 (74.3)	126 (85.7)	186 (86.5)	261 (73.7)
PASI 75	265 (71.0)*	175 (47.3)	348 (93.3)	337 (91.1)	134 (91.2)	196 (91.2)	301 (85.0)
Absolute PASI<2	151 (40.5)	75 (20.3)	318 (85.3)	283 (76.5)	127 (86.4)	186 (86.5)	269 (76.0)

[a)] Data are from the Maintenance Set consisting of patients who received at least one dose of study treatment at Week 16 or later.
*p<0.001 versus secukinumab, adjusted for multiplicity. NRI is used.

Week 48 までの BKZ 群とセクキヌマブ群の PASI 100 改善率の推移を図 4 に示す。

図 4：BE RADIANT 試験における PASI 100 改善率の経時的推移



NRI is used. Maintenance Set consisting of patients who received at least one dose of study treatment at Week 16 or later.

BE RADIANT 試験で認められた BKZ の有効性の結果は、BE VIVID 試験、BE READY 試験及び BE SURE 試験で認められた結果と一致していた。

乾癬性関節炎

ビメキズマブの安全性及び有効性は、2 つの多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験（BE OPTIMAL - PA0010 試験及び BE COMPLETE - PA0011 試験）に組み込まれた 18 歳以上の活動性乾癬性関節炎成人患者 1112 例で評価された。BE OPTIMAL 試験には実薬参照群（アダリムマブ）140 例を含めた。

両試験では、乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）に基づく活動性乾癬性関節炎の診断を受けてから 6 ヵ月以上経過しており、圧痛関節数が 3 関節以上及び腫脹関節数が 3 関節以上の活動性疾患が認められる患者を対象とした。PsA の初回診断からの期間の中央値は BE OPTIMAL 試験では 3.6 年、BE COMPLETE 試験では 6.8 年であった。両試験には、PsA の各サブタイプ（対称性多関節炎型、非対称性少関節炎型、遠位関節炎型、脊椎炎型及びムチランス型を含む）を有する患者が組み込まれた。ベースラインに病変 BSA が 3%以上の活動性尋常性乾癬を有していた患者の割合は 55.9%であった。ベースラインに中等度から重度の尋常性乾癬を有していた患者の割合は 10.4%であり、付着部炎を有していた患者の割合は 31.9%及び指趾炎を有していた患者の割合は 12.3%であった。両試験の有効性主要評価項目は、Week 16 の ACR 50 改善率とした。

BE OPTIMAL 試験では、乾癬性関節炎又は乾癬の治療として bDMARD を使用したことのない 852 例を評価した。患者は Week 52 までビメキズマブ 160mg を 4 週間隔投与、Week 16 までプラセボを投与後、Week 52 までビメキズマブ 160mg を 4 週間隔投与、又は Week 52 までアダリムマブ 40mg を 2 週間隔投与（実薬参照群）に 3：2：1 の割合で無作為に割り付けられた。本試験では、過去に 1 剤以上の cDMARD の使用経験があった患者の割合は 78.3%であり、cDMARD の使用経験のなかった患者の割合は 21.7%であった。ベースライン時にメトトレキサート（MTX）を使用していた患者の割合は 58.2%、MTX 以外の cDMARD を使用していた患者の割合は 11.3%、cDMARD を使用していなかった患者の割合は 30.5%であった。

BE COMPLETE 試験では、乾癬性関節炎又は乾癬のいずれかに対する 1～2 剤の腫瘍壊死因子 α（TNFα）阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容（TNFα-IR）の 400 例を評価した。患者は Week 16 までビメキズマブ 160mg を 4 週間隔投与又は Week 16 までプラセボ投与に 2：1 の割合で無作為に割り付けられた。ベースライン時に MTX を使用していた患者の割合は 42.5%、MTX 以外の cDMARD を使用していた患者の割合は 8.0%、cDMARD を使用していなかった患者の割合は 49.5%であった。本試験では、1 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分であった患者の割合は 76.5%、2 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分であった患者の割合は 11.3%、TNFα 阻害薬が不耐容の患者の割合は 12.3%であった。

徴候及び症状

bDMARD による治療経験のない患者（BE OPTIMAL 試験）及び TNFα-IR である患者（BE COMPLETE 試験）にビメキズマブを投与した結果、Week 16 にプラセボ投与と比較して、疾患徴候及び症状並びに疾患活動性の評価項目に有意な改善が認められ、いずれの患者集団でも同程度の改善率が認められた（表 7）。BE OPTIMAL 試験では、ACR 20 改善率、ACR 50 改善率、ACR 70 改善率、MDA 達成率、PASI 90 改善率、PASI 100 改善率、並びに ACR 50 及び PASI 100 の複合改善率で評価した臨床効果は Week 52 まで持続した。

表 7：BE OPTIMAL 及び BE COMPLETE 試験における臨床効果

	BE OPTIMAL (bDMARD-naïve)				BE COMPLETE (anti TNFα-IR)		
	Placebo (N=281) n (%)	BKZ 160mg Q4W (N=431) n (%)	Difference from placebo (95% CI)[d]	Reference Arm[e] (Adalimumab) (N=140) n (%)	Placebo (N=133) n (%)	BKZ 160 mg Q4W (N=267) n (%)	Difference from placebo (95% CI)[d]
ACR 20							
Week 16	67 (23.8)	268 (62.2)	38.3 (31.4, 45.3)	96 (68.6)	21 (15.8)	179 (67.0)	51.2 (42.1, 60.4)
Week 24	-	282 (65.4)		99 (70.7)			
Week 52		307 (71.2)		102 (72.9)			
ACR 50							
Week 16	28 (10.0)	189 (43.9)*	33.9 (27.4, 40.4)	64 (45.7)	9 (6.8)	116 (43.4)*	36.7 (27.7, 45.7)
Week 24	-	196 (45.5)		66 (47.1)			
Week 52		235 (54.5)		70 (50.0)			
ACR 70							
Week16	12 (4.3)	105 (24.4)	20.1 (14.7, 25.5)	39 (27.9)	1 (0.8)	71 (26.6)	25.8 (18.2, 33.5)
Week 24	-	126 (29.2)		42 (30.0)			
Week 52		169 (39.2)		53 (37.9)			
MDA[a]							
Week 16	37 (13.2)	194 (45.0)*	31.8 (25.2, 38.5)	63 (45.0)	8 (6.0)	118 (44.2)*	38.2 (29.2, 47.2)
Week 24	-	209 (48.5)		67 (47.9)			
Week 52		237 (55.0)		74 (52.9)			
Patients with ≥3% BSA	**(N=140)**	**(N=217)**		(N=68)	**(N=88)**	**(N=176)**	
PASI 90							
Week 16	4 (2.9)	133 (61.3)*	58.4 (49.9, 66.9)	28 (41.2)	6 (6.8)	121 (68.8)*	61.9 (51.5, 72.4)
Week 24	-	158 (72.8)		32 (47.1)			
Week 52		155 (71.4)		41 (60.3)			
PASI 100							
Week 16	3 (2.1)	103 (47.5)	45.3 (36.7, 54.0)	14 (20.6)	4 (4.5)	103 (58.5)	54.0 (43.1, 64.8)
Week 24	-	122 (56.2)		26 (38.2)			
Week 52		132 (60.8)		33 (48.5)			
ACR50/ PASI 100							
Week 16	0	60 (27.6)	NC (NC, NC)	11 (16.2)	1 (1.1)	59 (33.5)	32.4 (22.3, 42.5)
Week 24	-	68 (31.3)		17 (25.0)			
Week 52		102 (47.0)		24 (35.3)			
Patients with LDI>0 [b]	**(N=47)**	**(N=90)**					
Dactylitis free state [b] Week 16	24 (51.1)	68 (75.6)***	24.5 (8.4, 40.6)				
Patients with LEI>0 [c]	**(N=106)**	**(N=249)**					
Enthesitis free state [c] Week 16	37 (34.9)	124 (49.8)**	14.9 (3.7, 26.1)				

ACR50/PASI100= composite ACR50 and PASI100 response. BKZ 160 mg Q4W= bimekizumab 160 mg every 4 weeks. CI= confidence interval. NC=Not calculable

(a) A patient was classified as achieving Minimal Disease Activity (MDA) when meeting 5 of the 7 following criteria: tender joint count ⩽1; swollen joint count ⩽1; Psoriasis Activity and Severity Index ⩽1 or body surface area ⩽3; patient pain visual analogue scale (VAS) ⩽15; patient global disease activity VAS ⩽20; Health Assessment Questionnaire Disability Index ⩽0.5; tender entheseal points ⩽1

(b) Based on pooled data from BE OPTIMAL and BE COMPLETE studies for patients with baseline Leeds Dactylitis Index (LDI) >0. Dactylitis free state is LDI=0

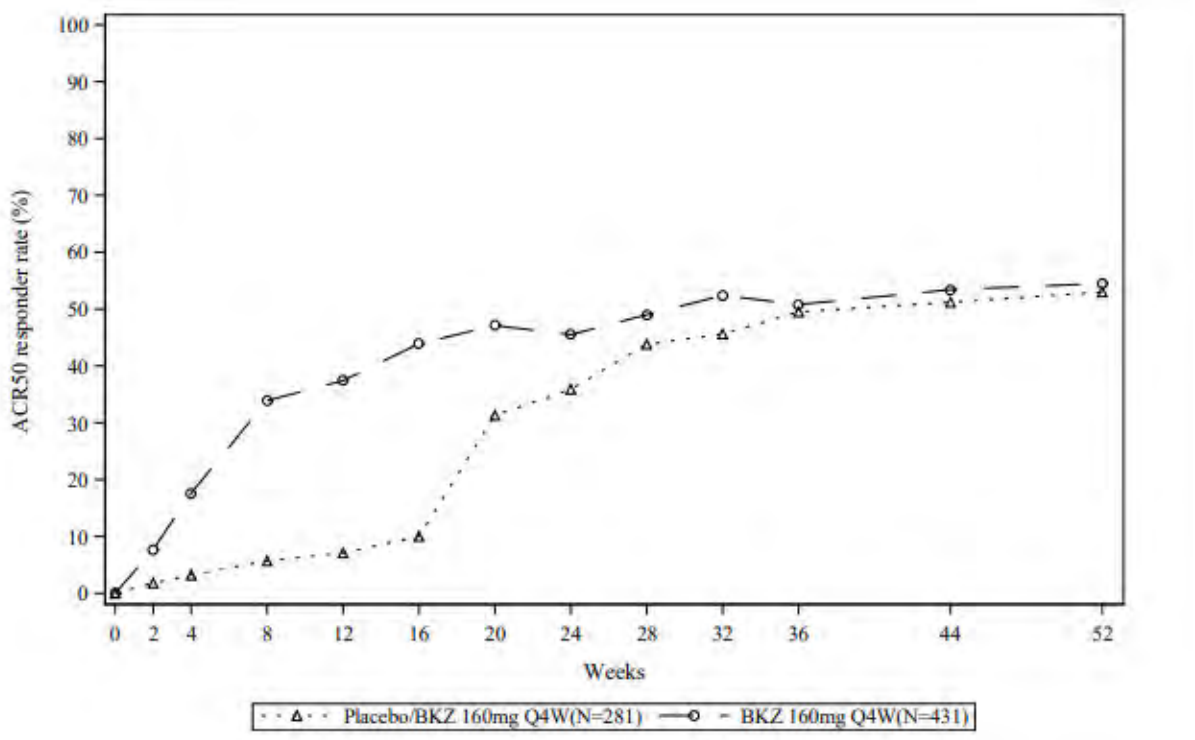
(c) Based on pooled data from BE OPTIMAL and BE COMPLETE studies for patients with baseline Leeds Enthesitis Index (LEI) >0. Enthesitis free state is LEI =0

(d) Unadjusted differences are shown
(e) No statistical comparison to bimekizumab or placebo performed
* p<0.001 versus placebo adjusted for multiplicity. ** p=0.008 versus placebo adjusted for multiplicity. *** p=0.002 versus placebo adjusted for multiplicity. NRI is used. Other endpoints at Week 16 and all endpoints at Week 24 and Week 52 were not part of the sequential testing hierarchy and any comparisons are nominal.

BE OPTIMAL 試験では、ビメキズマブ投与により、すべての各 ACR コンポーネントにおいて Week 16 にベースラインからの改善が認められ、この改善は Week 52 まで持続した。

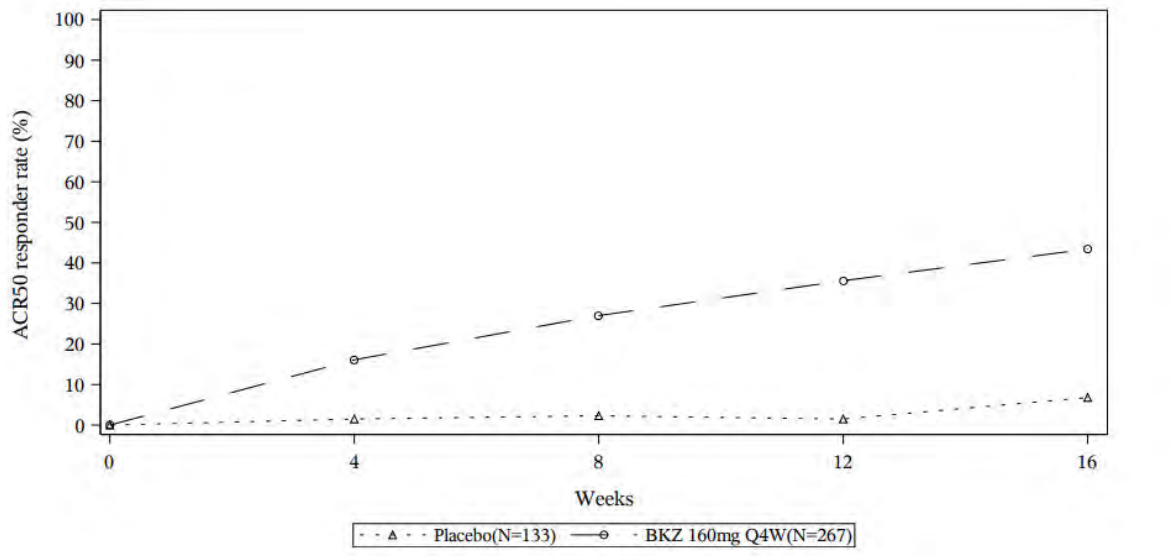
ビメキズマブ投与による臨床効果はプラセボ投与と比較して有意に大きかった。ACR 20 改善率は、BE OPTIMAL 試験で投与開始早期の Week 2 にビメキズマブ群の 27.1%に対しプラセボ群では 7.8%であった（名目上の p<0.001）。ACR 50 改善率は、BE OPTIMAL 試験で投与開始早期の Week 4 にビメキズマブ群の 17.6%に対しプラセボ群では 3.2%、BE COMPLETE 試験で投与開始早期の Week 4 にビメキズマブ群の 16.1%に対しプラセボ群では 1.5%であった（いずれの試験も名目上の p<0.001）。

図 5：BE OPTIMAL 試験における Week 52 までの ACR50 改善率の経時的推移（NRI）



Patients on placebo switched to bimekizumab 160 mg Q4W at Week 16.

図 6：BE COMPLETE 試験における Week 16 までの ACR50 改善率の経時的推移（NRI）



BE OPTIMAL 試験で Week 16 に ACR 50 改善を達成したビメキズマブ投与患者のうち 87.2%で Week 52 まで改善が維持された。

ビメキズマブの有効性及び安全性は、年齢、性別、人種、ベースラインの体重、ベースラインの乾癬病変、ベースラインの CRP 値、罹病期間、及び過去の生物学的製剤の使用に関わらず、実証された。両試験共に、MTX を含む cDMARD の併用の有無に関わらず、ビメキズマブ投与により同程度の改善が認められた。

修正した乾癬性関節炎の効果判定基準（PsARC）は、圧痛関節数、腫脹関節数、患者による全般的評価及び医師による全般的評価から構成される、特定の複合レスポンダー指標である。Week 16 に修正 PsARC を達成した患者の割合は、プラセボ投与患者（BE OPTIMAL 試験で 40.2%、BE COMPLETE 試験で 30.8%）と比較してビメキズマブ投与患者（BE OPTIMAL 試験で 80.3%、BE COMPLETE 試験で 85.4%）で高かった。BE OPTIMAL 試験では Week 52 まで PsARC 改善が持続した。

X 線画像上の改善

BE OPTIMAL 試験では、X 線検査で関節構造の破壊抑制を評価し、Week 16 の Van der Heijde 修正総シャープスコア（vdHmTSS）並びにそのコンポーネントである骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアにおけるベースラインからの変化として示した（表 8）。

表 8：BE OPTIMAL 試験における Week 16 の vdHmTss の変化量

	Placebo	**BKZ 160mg Q4W**	**Difference from placebo (95% CI)[a)]**
Population with elevated hs-CRP and/or at least 1 bone erosion at baseline	**(N=227)**	**(N=361)**	
Mean change from baseline (SE)	0.36 (0.10)	0.04 (0.05)*	-0.32 (-0.35, -0.30)
Overall population	**(N=269)**	**(N=420)**	
Mean change from baseline (SE)	0.32 (0.09)	0.04 (0.04)*	-0.26 (-0.29, -0.23)

*p =0.001 versus placebo. p-values are based on reference-based imputation using difference in LS Mean using an ANCOVA model with treatment, bone erosion at Baseline and region as fixed effects and Baseline score as a covariate.
Week 16 summary data is based on the first set of reads for the primary analysis.
a) Unadjusted differences are shown

ベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる集団、及び全体集団の両患者集団で、Week 16 にプラセボ投与と比較してビメキズマブ投与で有意な関節構造の破壊抑制が認められた。ビメキズマブ投与とプラセボ投与の比較をするのに、統計的検定手順に欠測値の補完方法として reference-based 法を定義したが、両患者集団を対象に標準多重代入法を用いた Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化量も算出した。Week 16 のベースラインからの平均変化量は、ビメキズマブ群ではいずれの患者集団でも 0.01、アダリムマブ群では各患者集団で−0.05 及び−0.03 であった。両患者集団では Week 52 までビメキズマブ群とアダリムマブ群で関節構造の破壊抑制は持続した。Week 52 のベースラインからの平均変化量は、ビメキズマブ群ではいずれの患者集団でも 0.10、アダリムマブ群では各患者集団で−0.17 及び−0.12 であった。

ベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる集団では、無作為化から Week 52 まで X 線検査で関節構造の破壊進行（vdHmTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義）が認められなかった患者の割合は、ビメキズマブ群で 87.9%（N=276/314）、切替え群（プラセボ投与からビメキズマブ投与に切替え）で 84.8%（N=168/198）及びアダリムマブ群で 94.1%（N=96/102）であった。全体集団では、ビメキズマブ群で 89.3%（N=326/365）、切替え群（プラセボ投与からビメキズマブ投与に切替え）で 87.3%（N=207/237）及びアダリムマブ群で 94.1%（N=111/118）と同程度の割合であった。

身体機能及びその他の健康関連アウトカム

ビメキズマブ投与を受けた bDMARD による治療経験のない患者（BE OPTIMAL 試験）及び TNFα-IR である患者（BE COMPLETE 試験）のいずれにも、Week 16 にプラセボ投与患者と比較して、HAQ-DI で評価した身体機能にベースラインからの有意な改善（p<0.001）が認められた（各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、BE OPTIMAL 試験で−0.3 及び−0.1、BE COMPLETE 試験で−0.3 及び 0）。両試験共に臨床的に意味のある改善（HAQ-DI スコアのベースラインからの 0.35 以上の減少）を達成した患者の割合は、Week 16 にプラセボ群と比較してビメキズマブ群で大きかった。

簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリー（PCS）スコアのベースラインからの変化量について、Week 16 にプラセボ群と比較してビメキズマブ群で有意な改善が認められた（各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、BE OPTIMAL 試験で 6.3 及び 1.9、BE COMPLETE 試験で 6.2 及び 0.1、いずれの試験も p<0.001）。

両試験共に、慢性疾患療法の機能評価（FACIT）疲労サブスケールスコアで評価した疲労のベースラインからの変化量について、Week 16 にプラセボ群と比較してビメキズマブ群で意味のある改善が認められた。Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12（PsAID-12）スコアのベースラインからの変化量についても、Week 16 にプラセボ群と比較してビメキズマブ群で意味のある改善が認められた。

ベースラインに体軸病変を有していた患者［Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコアが 4 以上と定義］は約 74%であり、BASDAI スコアのベースラインからの変化量について、Week 16 にプラセボ群と比較してビメキズマブ群で大きな改善が認められた。

前述の身体機能及びその他の健康関連アウトカムに関するすべての評価項目（HAQ-DI、SF-36 の PCS スコア、FACIT-疲労サブスケールスコア、PsAID-12 スコア及び BASDAI）で Week 16 に達成した改善は、BE OPTIMAL 試験では Week 52 まで持続した。

BE OPTIMAL 試験では、ベースラインに mNAPSI スコアが 0 超であった患者を対象に乾癬の爪病変について評価し、Week 52 に爪病変の完全消失を達成したビメキズマブ投与患者の割合は 65.5%であった。

体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA 及びAS）

ビメキズマブの安全性及び有効性は、2 つの多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験［1 試験は nr-axSpA 患者を対象とし、もう 1 試験は AS（X 線基準を満たす axSpA）患者を対象とした］に組み込まれた 18 歳以上の活動性体軸性脊椎関節炎成人患者 586 例で評価された。両試験の有効性主要評価項目は、Week 16 の ASAS40 改善率であった。いずれの患者集団でも同様の結果が認められた。

BE MOBILE 1 試験（AS0010 試験）では、活動性 nr-axSpA を有する 254 例を評価した。ASAS 分類基準に該当する axSpA（発症年齢が 45 歳未満）を有し、0～10 の点数スケール（NRS）で BASDAI スコアが 4 以上かつ脊椎痛スコア（BASDAI の質問 2）が 4 以上で定義される活動性疾患が認められ、X 線所見で AS の改訂 NY 基準に該当する仙腸関節の変化が認められない患者を対象とした。また、CRP の上昇又は MRI による仙腸関節のエビデンス、若しくはその両方によって示される炎症の客観的徴候及び症状が認められる患者、並びに 2 剤の NSAID を用いた治療で効果不十分、若しくは NSAID を用いた治療で不耐容又は禁忌の既往がある患者も対象とした。患者は Week 52 までビメキズマブ 160mg を 4 週間隔投与、又は Week 16 までプラセボを投与後、Week 52 までビメキズマブ 160mg を 4 週間隔投与に 1：1 の割合で無作為に割り付けられた。ベースライン時の nr-axSpA の初回発症からの期間の平均値は 9 年（中央値：5.5 年）であった。過去に TNFα 阻害薬の使用経験があった患者の割合は 10.6%であった。

BE MOBILE 2 試験（AS0011 試験）では、AS の改訂 NY 基準を満たす X 線所見の記録により示される活動性 AS を有する 332 例を評価した。0～10 の NRS で BASDAI スコアが 4 以上かつ脊椎痛スコア（BASDAI の質問 2）が 4 以上で定義される活動性疾患が認められ、2 剤の NSAID を用いた治療で効果不十分、若しくは NSAID を用いた治療で不耐容又は禁忌の既往がある患者を対象とした。患者は Week 52 までビメキズマブ 160mg を 4 週間隔投与、又は Week 16 までプラセボを投与後、Week 52 までビメキズマブ 160mg を 4 週間隔投与に 2：1 の割合で無作為に割り付けられた。ベースライン時の AS の初回発症からの期間の平均値は 13.5 年（中央値：11 年）であった。過去に TNFα 阻害薬の使用経験があった患者の割合は 16.3%であった。

臨床効果

nr-axSpA 患者及び AS 患者にビメキズマブを投与した結果、Week 16 にプラセボ投与と比較して、疾患徴候及び症状並びに疾患活動性の評価項目に有意な改善が認められた（表 9）。いずれの患者集団でも、表 9 に示したすべての評価項目で評価した臨床効果は Week 52 まで持続した。

表 9：BE MOBILE 1 及び BE MOBILE 2 試験における臨床効果

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)			BE MOBILE 2 (AS)		
	Placebo (N=126) n (%)	**BKZ 160 mg Q4W (N=128) n (%)**	**Difference from placebo (95% CI)[a)]**	**Placebo (N=111) n (%)**	**BKZ 160 mg Q4W (N=221) n (%)**	**Difference from placebo (95% CI)[a)]**
ASAS 40						
Week 16	27 (21.4)	61 (47.7)*	26.2 (14.9, 37.5)	25 (22.5)	99 (44.8)*	22.3 (11.5, 33.0)
Week 52		78 (60.9)			129 (58.4)	
ASAS 40 in anti-TNFα naives	(N=109)	(N= 118)		(N=94)	(N=184)	
Week 16	25 (22.9)	55 (46.6)	24.8 (12.4, 37.1)	22 (23.4)	84 (45.7)*	22.3 (10.5, 34.0)
Week 52		73 (61.9)			108 (58.7)	
ASAS 20						
Week 16	48 (38.1)	88 (68.8)*	30.7 (19.0, 42.3)	48 (43.2)	146 (66.1)*	22.8 (11.8, 33.8)
Week 52		94 (73.4)			158 (71.5)	
ASAS-partial remission						
Week 16	9 (7.1)	33 (25.8)*	18.6 (9.7, 27.6)	8 (7.2)	53 (24.0)*	16.8 (8.1, 25.5)
Week 52		38 (29.7)			66 (29.9)	
ASDAS-major improvement						
Week 16	9 (7.1)	35 (27.3)*	20.2 (11.2, 29.3)	6 (5.4)	57 (25.8)*	20.4 (11.7, 29.1)
Week 52		47 (36.7)			71 (32.1)	
BASDAI-50						
Week 16	27 (21.4)	60 (46.9)	25.3 (14.0, 36.6)	29 (26.1)	103 (46.6)	20.5 (9.6, 31.4)
Week 52		69 (53.9)			119 (53.8)	

BKZ 160 mg Q4W = bimekizumab 160 mg every 4 weeks. ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.
NRI is used.
a) Unadjusted differences are shown.
*p<0.001 versus placebo, adjusted for multiplicity.

BE MOBILE 1 試験で Week 16 に ASDAS 2.1 未満を達成（ASDAS 疾患活動性分類の「疾患活動性なし」及び「低疾患活動性」の組み合わせ）した患者の割合（多重代入法）は、プラセボ群の 21.1%に対し、ビメキズマブ群では 46.1%であった。ビメキズマブ群で Week 52 に ASDAS 2.1 未満を達成した患者の割合は 61.6%であった［ASDAS 1.3 未満で示される「疾患活動性なし」に該当した患者（25.2%）を含む］。

BE MOBILE 2 試験で Week 16 に ASDAS 2.1 未満を達成（ASDAS 疾患活動性分類の「疾患活動性なし」及び「低疾患活動性」の組み合わせ）した患者の割合（多重代入法）は、プラセボ群の 17.4%に対し、ビメキズマブ群では 44.8%であった。ビメキズマブ群で Week 52 に ASDAS 2.1 未満を達成した患者の割合は 57.1%であった［ASDAS 1.3 未満で示される「疾患活動性なし」に該当した患者（23.4%）を含む］。

ASAS40 の 4 つのコンポーネント［全般の脊椎痛スコア、朝のこわばり、Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）及び患者による疾患活動性の全般的評価（PGADA）］すべてが BKZ 投与後に改善し、Week 16 の全体的な ASAS40 改善率に寄与し、これらの改善はいずれの患者集団でも Week 52 まで持続した。

その他の有効性評価項目の改善については表 10 に示した。

表 10：BE MOBILE 1 及び BE MOBILE 2 試験におけるその他の有効性評価項目

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (AS)	
	Placebo (N= 126)	**BKZ 160 mg Q4W (N= 128)**	**Placebo (N= 111)**	**BKZ 160 mg Q4W (N=221)**
Nocturnal spinal pain				
Baseline	6.7	6.9	6.8	6.6
Mean change from baseline at Week 16	-1.7	-3.6*	-1.9	-3.3*
Mean change from baseline at Week 52		-4.3		-4.1
BASDAI				
Baseline	6.7	6.9	6.5	6.5
Mean change from baseline at Week 16	-1.5	-3.1*	-1.9	-2.9*
Mean change from baseline at Week 52		-3.9		-3.6
BASMI				
Baseline	3.0	2.9	3.8	3.9
Mean change from baseline at Week 16	-0.1	-0.4	-0.2	-0.5**
Mean change from baseline at Week 52		-0.6		-0.7
hs-CRP (mg/L)				
Baseline (Geometric Mean)	5.0	4.6	6.7	6.5
Ratio to baseline at Week 16	0.8	0.4	0.9	0.4
Ratio to baseline at Week 52		0.4		0.3

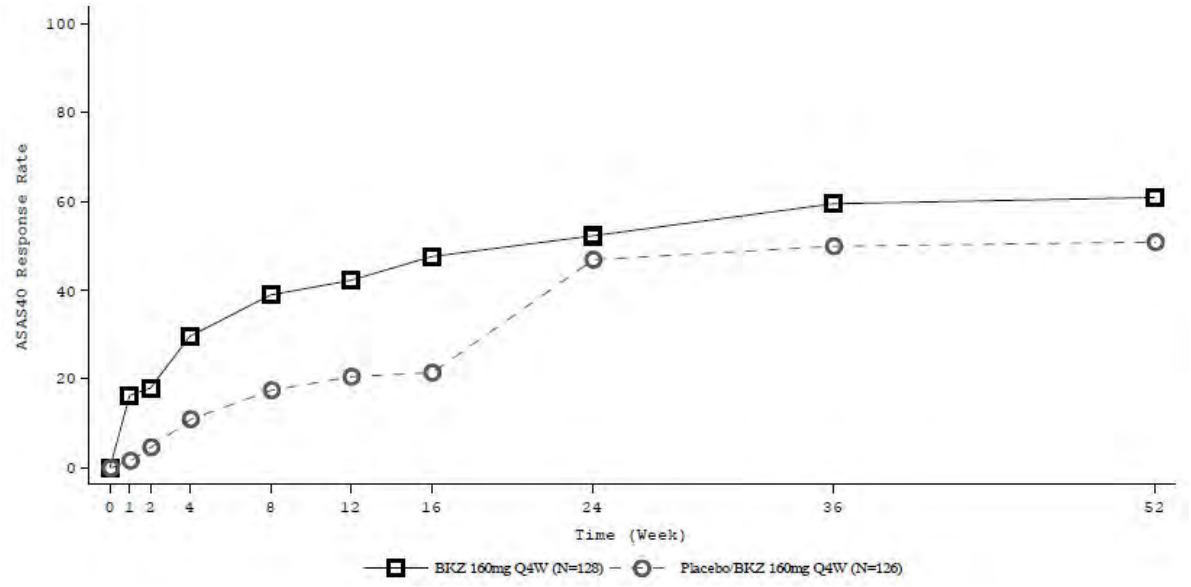
BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. Hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein
MI is used.
*p<0.001 reference-based imputation, versus placebo, adjusted for multiplicity. **p<0.01 reference-based imputation, versus placebo, adjusted for multiplicity.

nr-axSpA 患者集団及び AS 患者集団共に、ビメキズマブ投与は効果の速やかな発現に関連していた。

ビメキズマブ投与による臨床効果はプラセボ投与と比較して大きかった。ASAS 40 改善率は BE MOBILE 1 試験で投与開始早期の Week 1 にプラセボ群の 1.6%に対しビメキズマブ群では 16.4%であり（名目上の p<0.001）、BE MOBILE 2 試験で投与開始早期の Week 2 にプラセボ群の 7.2%に対しビメキズマブ群では 16.7%であった（名目上の p=0.019）。

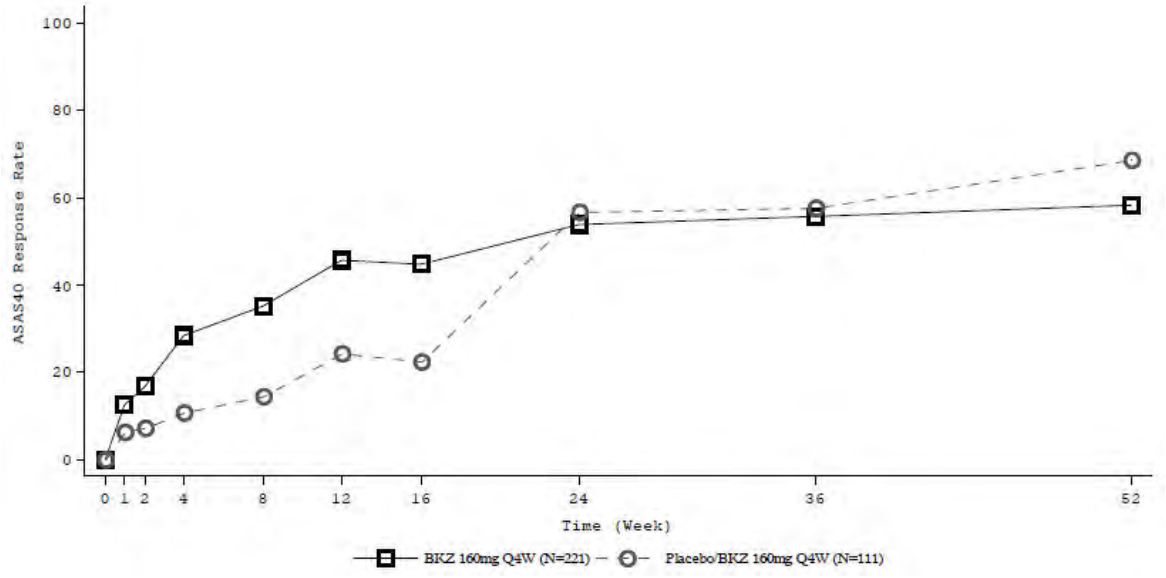
また、ビメキズマブ投与は全身性炎症（hs-CRP 値で評価）の速やかな減少にも関連しており、nr-axSpA 患者集団及び AS 患者集団共に、投与開始早期の Week 2 に改善が認められた（いずれの試験も名目上の p<0.001）。

図 7：BE MOBILE 1 試験における Week 52 までの ASAS40 改善率の経時的推移（NRI）



Patients on placebo switched to bimekizumab 160 mg Q4W at Week 16

図 8：BE MOBILE 2 試験における Week 52 までの ASAS40 改善率の経時的推移（NRI）



Patients on placebo switched to Bimekizumab 160 mg Q4W at Week 16

BE MOBILE 1 試験及び BE MOBILE 2 試験の併合解析では、Week 16 に ASAS 40 改善を達成したビメキズマブ投与患者のうち 82.1%で Week 52 まで改善が維持された。

ビメキズマブの有効性は、年齢、性別、人種、罹病期間、ベースラインの炎症状況、ベースラインの ASDAS 及び cDMARD の併用に関わらず、実証された。

過去の TNFα 阻害薬の使用経験に関わらず、同程度の ASAS 40 改善が認められた。

ベースラインに付着部炎を有する患者における、Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）で評価した Week 16 に付着部炎が消失した患者の割合（NRI）は、プラセボ群と比較

してビメキズマブ群で大きかった（BE MOBILE 1 試験で各投与群 51.1%及び 23.9%、BE MOBILE 2 試験で各投与群 51.5%及び 32.8%）。ビメキズマブ群では、いずれの試験でも付着部炎が消失した患者の割合は Week 52 まで持続した（BE MOBILE 1 試験で 54.3%、BE MOBILE 2 試験で 50.8%）。

炎症の減少

hs-CRP 値の評価（表 10）及び MRI サブスタディにおける MRI の評価で、ビメキズマブ投与による炎症の減少が認められた。ベースライン及び Week 16 に炎症の徴候を MRI 検査により評価し、仙腸関節の炎症についてはカナダ脊椎関節炎研究協議会（SPARCC）スコアのベースラインからの変化量、脊椎の炎症については Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imagine-activity（ASspiMRI-a）（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの変化量を示した。仙腸関節及び脊椎のいずれでも、プラセボ群と比較してビメキズマブ群で炎症徴候の減少が認められた（表 11）。hs-CRP 値の評価及び MRI の評価共に、炎症の減少は Week 52 まで持続した。

表 11：BE MOBILE 1 及び BE MOBILE 2 試験における MRI で評価した炎症の減少

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		**BE MOBILE 2 (AS)**	
	Placebo	**BKZ 160 mg Q4W**	**Placebo**	**BKZ 160 mg Q4W**
SPARCC score				
Mean change from baseline [a] at week 16	-1.56 (N=62)	-6.15 (N=78)	0.59 (N=46)	-4.51 (N=81)
Mean change from baseline [a] at week 52		-7.57 (N=67)		-4.67 (N=78)
ASspiMRI-a (Berlin modifications) score				
Mean change from baseline [a] at week 16	0.03 (N=60)	-0.36 (N=74)	-0.34 (N=46)	-2.23 (N=81)
Mean change from baseline [a] at week 52		-0.70 (N=65)		-2.38 (N=77)

a) Change from baseline values are based on observed cases as assessed by central read of Week 52 dataset.

身体機能及びその他の健康関連アウトカム

ビメキズマブ群でプラセボ群と比較して、BASFI で評価した身体機能にベースラインからの有意な改善が認められた（各投与群の Week 16 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、BE MOBILE 1 試験で−2.4 及び−0.9、BE MOBILE 2 試験で−2.0 及び−1.0、いずれの試験も $p<0.001$）。ビメキズマブ群でプラセボ群と比較して、SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化量に有意な改善が認められた（各投与群の Week 16 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、BE MOBILE 1 試験で 9.3 及び 5.4、BE MOBILE 2 試験で 8.5 及び 5.2、いずれの試験も $p<0.001$）。

ビメキズマブ群でプラセボ群と比較して、Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）で評価した健康関連 QOL にベースラインからの有意な改善が認められた（各投与群の Week 16 のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、BE MOBILE 1 試験で−4.9 及び−2.3、BE MOBILE 2 試験で−4.6 及び−3.0、いずれの試験も $p<0.001$）。また、FACIT-疲労サブスケールスコアで評価した疲労にもプラセボ群と比較してビメキズマブ群でベースラインからの意味のある改善が認められた（各投与群の Week 16 のベースラインからの変化量の平均値は、BE MOBILE 1 試験で 8.5 及び 3.9、BE MOBILE 2 試験で 8.4 及び 5.0）。

前述の身体機能及びその他の健康関連アウトカムに関するすべての評価項目（BASFI、SF-36 の PCS スコア、ASQoL 及び FACIT-疲労サブスケールスコア）で Week 16 に達成した改善は、両試験共に Week 52 まで持続した。

関節外徴候

BE MOBILE 1 試験（nr-axSpA 患者集団）及び BE MOBILE 2 試験（AS 患者集団）の併合データでは、Week 16 にぶどう膜炎を発現した患者の割合はプラセボ群（4.6%）と比較してビメキズマブ群（0.6%）で小さかった。ビメキズマブを長期投与した場合でもぶどう膜炎の発現率は低かった（第 II 相/第 III 相臨床試験の併合データの曝露期間で調整した発現率 1.2/100 人年）。

小児集団

欧州医薬品庁は、乾癬及び慢性特発性関節炎の小児集団のうち 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

尋常性乾癬患者、乾癬性関節炎患者及び体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA 及び AS）患者におけるビメキズマブの薬物動態は同様であった。

吸収

母集団薬物動態解析に基づくと、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）μg/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と、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と、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）μg/mL 及び 20（7～50）μg/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）μg/mL 及び 5（1-16）μg/mL である。

分布

母集団薬物動態解析に基づくと、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ると考えられる。

排泄

母集団薬物動態解析に基づくと、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：337 名、75 歳以上：45 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、日本人被験者又は中国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、サルの児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℃～8℃）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℃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℃～8℃）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ブ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ブ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：2021 年 8 月 20 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）

Company Core Data Sheet
Bimekizumab

Page 2 - 51は削除

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、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎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、300mgペン、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）	ブロダルマブ（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、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 （本承認申請に伴い下線部を追加）	〈75mgシリンジ、150mgペン〉 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 〈300mgペン〉 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	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、掌蹠膿疱症
添付文書作成年月	—	2023年8月改訂	2022年9月改訂	2023年8月改訂

＊＊2023年8月改訂（第8版）
＊2022年11月改訂（第7版）

貯法：2～8℃に保存

有効期間：24ヵ月

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873999

	150mg ペン	300mg ペン	75mg シリンジ
承認番号	22800AMX 00672000	30400AMX 00400000	30300AMX 00446000
販売開始	2016年11月	＊2022年11月	2022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150mgペン
コセンティクス®皮下注300mgペン
コセンティクス®皮下注75mg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300mgペン	コセンティクス皮下注75mgシリンジ
有効成分（1シリンジ又はペン1本中）	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）300.0mg	セクキヌマブ（遺伝子組換え）75.0mg
添加剤（1シリンジ又はペン1本中）	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注） 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 151.34mg L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物 6.206mg注） L-メチオニン1.492mg ポリソルベート80 0.400mg	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注） 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300mgペン	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

〈75mgシリンジ、150mgペン〉

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

〈300mgペン〉

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

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。

®登録商標

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

〈製剤共通〉

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]

〈75mgシリンジ、150mgペン〉

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。75mgシリンジ及び150mgペンの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、胸郭及び縦隔障害	－	鼻漏	－
胃腸障害	－	下痢	－
＊＊ 皮膚及び皮下組織障害	蕁麻疹	－	異汗性湿疹、壊疽性膿皮症
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、瘢痕、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］

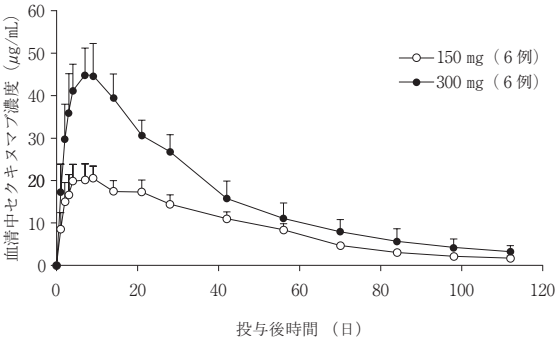
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

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。



（平均値+標準偏差）

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（μg/mL）	21.1±2.90	46.3±7.63
$AUC_{0\text{-}inf}$（μg·day/mL）	1,070±153	1,930±408
Tmax（日）	8（4～21）	8（7～14）
T1/2（日）	30.0±6.93	25.9±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±6.18μg/mL（26例）及び17.3±7.65μg/mL（24例）、300mg群では30.9±12.4μg/mL（28例）及び31.9±9.53μg/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±7.07μg/mL（25例）及び19.9±5.25μg/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16.5μg/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56.0μg/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±7.44（14）	18.7±8.18（14）
	150mg	30.6±16.4（10）	41.9±15.4（5）
50kg以上	150mg	24.7±8.04（7）	26.1±8.87（8）
	300mg	71.8±24.6（6）	47.7±18.6（9）

μg/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±12.2（6）	32.7±7.10（4）
25kg以上50kg未満	75mg	18.9±6.51（10）	22.0±7.05（10）
	150mg	32.9±19.1（9）	28.4±16.7（8）
50kg以上	150mg	28.0±10.6（29）	25.6±9.52（24）
	300mg	52.7±22.2（27）	48.9±15.8（24）

μg/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[注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[注3)]総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VAS[注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[注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[注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

一般的名称

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（$C_{2268}H_{3477}N_{597}O_{686}S_{16}$：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（$C_{1024}H_{1594}N_{280}O_{335}S_6$：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

〈150mgペン、300mgペン〉

1本

〈75mgシリンジ〉

1シリンジ

23．主要文献

1）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］

2）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）（2021年9月27日承認、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）（2021年9月27日承認、CTD2.7.6-4.1）［20210075］

5）Imafuku, S. et al.：J. Dermatol. 2016；43（9），1011-1017［20160759］

6）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］

8）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］

9）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］

10）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］

11）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



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

（21）

**2022年9月改訂（第5版）
*2022年1月改訂（第4版）
貯　　法:2～8℃で保存
有効期間:24ヵ月

日本標準商品分類番号
87 3999

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

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	精製白糖	80mg
	ポリソルベート80	0.3mg
	水酸化ナトリウム	適量

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	5.2～6.2	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1	

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
〇尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
〇強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

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。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、食道カンジダ症
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

投与時は以下の点を注意すること。

- 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、レスポンダー（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、抗イキセキズマブ抗体は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%（6/606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）に抗イキ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、イキ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）に抗イキ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、抗イキセキズマブ抗体陽性例においてイキ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清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、血清中イキセキズマブ濃度は約4日で最高値に達した[3)]。

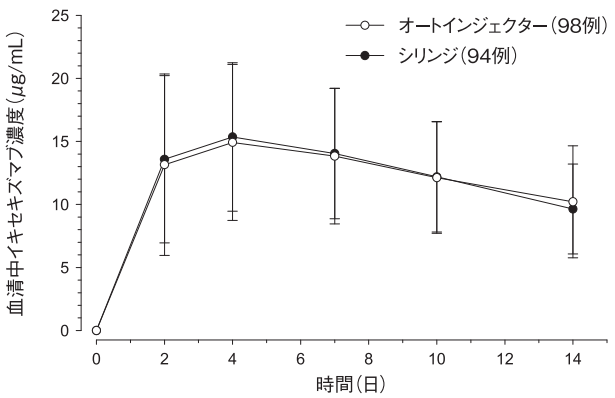


図1）外国人乾癬患者に本剤160mgをオートインジェクター又はシリンジで単回皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

表1）外国人乾癬患者にイキセキズマブ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)
$AUC_{(0\text{-}14days)}$（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キセキズマブ濃度

		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11.4μg/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3.48μg/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2.50μg/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)
$AUC_{(0\text{-}14days)}$（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[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）でイキセキズマブを投与され、レスポンダー（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週時にイキセキズマブ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学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、ノンレスポンダ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、ノンレスポンダ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、ノンレスポンダーとして取り扱った（Non-responder imputation、NRI）。

12週時でノンレスポンダー（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ダ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、ノンレスポンダ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、ノンレスポンダ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（腫脹関節及び圧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[注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[注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、ノンレスポンダーとして取り扱った（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忍容であった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。プラセボ又はイキセキズマブ（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（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:イキセキズマブ（遺伝子組換え）[Ixekizumab（Genetical Recombination)]〔JAN〕

本　　質:イキセキズマブは、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。イキセキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イキセキズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4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
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

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

®:登録商標

＊＊2023年8月改訂（第5版、効能変更）
＊2022年6月改訂
貯法：2～8℃で保存
＊有効期間：36箇月

最新の添付文書を参照すること

CH

日本標準商品分類番号
873999

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
ブロダルマブ（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	ブロダルマブ（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

本剤の有効成分ブロダルマブ（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、掌蹠膿疱症

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]

〈掌蹠膿疱症〉

＊＊5.4 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

6．用法及び用量

通常、成人にはブロダルマブ（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。

〈掌蹠膿疱症〉

＊＊7.4 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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]

®登録商標

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。乾癬患者を対象とした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。乾癬患者を対象とした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(0.9%)

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、ヘルペス感染、尿路感染、毛包炎、耳感染	蜂巣炎、真菌感染、鼻炎、結膜炎、白癬、皮膚感染、扁桃炎、気道感染、帯状疱疹、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、紅斑、皮膚乳頭腫、壊疽性膿皮症
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%)に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブ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%)に抗ブ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%)に抗ブロダ

ルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。
掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、124例中1例(0.8%)に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが､抗ブ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、乾癬性紅皮症及び掌蹠膿疱症において、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。

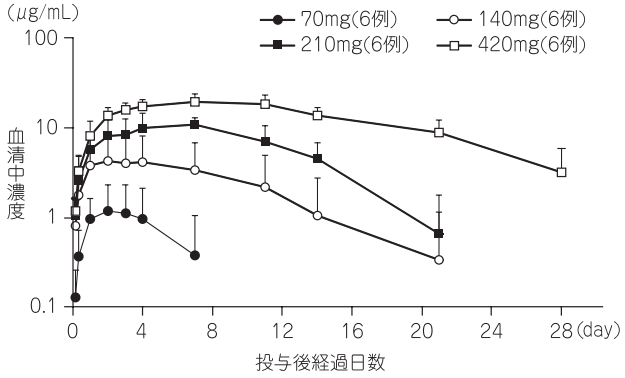
15.1.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者4,461例(5,574.01人年)について、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様)の発現頻度は、0.4/100人年(23/4,461例)であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比：0.91[95%信頼区間：0.58, 1.37])。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100人年(28/4,461例)であった。体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)患者を対象とした国際共同臨床試験で、本剤が投与された患者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。掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤が投与された患者125例(106.8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[注)]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$AUC_{0\text{-}t}$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)]。



血清中濃度推移(平均値＋標準偏差)

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)	$AUC_{0\text{-}t}$ (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[注)]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)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (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)	$AUC_{0\text{-}\tau}$ (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))

＊＊(3)掌蹠膿疱症患者

日本人の掌蹠膿疱症患者を対象として、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12～68週目の血清中トラフ濃度は以下のとおりであった[4)]。

反復皮下投与したときの12～68週目の血清中トラフ濃度

投与量	12週	16週	24週	32週	68週
210mg	23.7±14.8 (48)	23.7±13.8 (45)	22.8±16.0 (40)	18.3±11.2 (36)	25.2±16.3 (26)

平均値±標準偏差(例数)

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[5)]。

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[5-7)]。

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、$AUC_{0\text{-}\infty}$は1.24(1.12～1.38)倍となった[8)](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[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[注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[9]。

		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
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[10]。

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[11]。

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期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[12]。

	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	−	19.7%
P値#	−	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。

投与68週後までの本剤投与被験者(投与16週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む)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。

〈掌蹠膿疱症〉

＊＊17.1.6 国内第Ⅲ相試験

掌蹠膿疱症患者(Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index(以下、PPPASI)合計スコアが12以上、かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上)126例を対象とした非盲検継続投与期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PPPASI合計スコアのベースラインからの変化量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PPPASI合計スコアが低下し、掌蹠膿疱症の皮膚病変を改善することが示された。

	プラセボ	210mg
ベースライン	26.63±11.382	27.40±11.242
投与16週時	18.94±11.009 (62例)	13.54±9.668 (50例)
ベースラインからの変化量 (95%信頼区間)	8.45 (5.76，11.13)	13.73 (10.91，16.56)
プラセボとの差 (95%信頼区間)	−	5.29 (1.64，8.94)
P値#	−	0.0049

平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値

評価欠測の場合、補完は行わず観察された値を用いた。

P値は、mixed model for repeated measuresを用いて算出。投与群を説明変数、評価時点、本登録時のPPPASI合計スコア、掌蹠膿疱症性骨関節炎の評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした。

また、本剤投与群の投与68週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量は23.83±12.277(35例)であり、長期投与でも改善効果が維持された[13]。

投与16週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で12.9%(8/62例)、本剤投与群で47.6%(30/63例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、外耳炎12.7%(8/63例)、湿疹7.9%(5/63例)及び毛包炎6.3%(4/63例)であった。

投与68週後までの本剤投与被験者(投与16週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む)における副作用発現頻度は54.4%(68/125例)であった。主な副作用は毛包炎12.0%(15/125例)、外耳炎12.0%(15/125例)、湿疹6.4%(8/125例)及び口腔カンジダ症6.4%(8/125例)であった。

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[14,15]。

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[15-19]。

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[20]。

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[21](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[22]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名

ブロダルマブ(遺伝子組換え)

(Brodalumab (Genetical Recombination))

分子量

約147,000

本質

ブロダルマブは、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。ブロダルマブは、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

1) Osamu N, et al.：J Dermatol Sci. 2014; 75: 201-204
2) 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) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験(2023年8月23日承認、CTD2.7.2.2.1)
5) Timmermann S, et al.：Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019; 125: 16-25
6) 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)
7) 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)
8) 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)
9) 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)
10) 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)
11) 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)
12) 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)
＊＊13) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験(2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1)
14) 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)
15) 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)
16) 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)
17) 社内資料：ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/F刺激依存的GROα産生に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.4)
18) 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)
19) 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)
20) 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)
21) Russell CB, et al.：J Immunol. 2014; 192: 3828-3836
22) 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）

本承認申請は、乾癬性関節炎、及び体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）に対する適応取得を目的とした一部変更承認申請である。

本承認申請に伴う本剤添付文書の改訂案を次頁より示す。

改訂箇所の提示にあたっては、現行の本剤添付文書 第 3 版をベースとして、本承認申請により新たに追加・変更する箇所には、黄色マーカーを付記した。

最新の添付文書を参照すること

** 2023年xx月改訂（第4版、効能変更、用法用量変更）
*2023年5月改訂（第3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	30400AMX00010000	30400AMX00011000
販売開始	2022年4月	2022年4月

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。［5.1-5.4参照］

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	無色～淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液	
pH	5.1 ± 0.2	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1	

＊＊4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
〇尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
〇乾癬性関節炎
〇強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1　以下のいずれかを満たす患者に投与すること。［1.3 参照］
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。

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

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

〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
＊＊5.4　過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。［1.3 参照］

＊＊6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。
なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。

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

〈強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉
通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

＊＊7.1　本剤と他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

7.2　本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

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］

8.5　他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

＊8.6　自己投与は4週間隔投与の場合のみとすること。本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

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。本剤の投与において、炎症性腸疾患の発現及び増悪が報告されている。［11.1.3参照］

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**（0.6%）

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

＊＊**11.1.2　好中球数減少**（0.9%）

＊＊**11.1.3　炎症性腸疾患**（0.2%）

［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、上気道感染	毛包炎、白癬感染、単純ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス等）、耳感染	胃腸炎、中咽頭カンジダ症、結膜炎、食道カンジダ症
神経系障害			頭痛
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎及び湿疹（皮膚炎、接触皮膚炎、異汗性湿疹、湿疹、間擦疹、脂漏性皮膚炎等）	ざ瘡
一般・全身障害及び投与部位の状態		注射部位反応	疲労

14. 適用上の注意

14.1　薬剤投与前の注意

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

14.1.2　本剤を振らないこと。

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

14.1.4　本剤を投与する準備ができるまでキャップを外さないこと。

14.2　薬剤投与時の注意

14.2.1　投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部が望ましい。

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

14.2.3　臍部から5cm以内に本剤を投与しないこと。

14.2.4　同一箇所への2本の注射は避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.5　本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

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

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

(1) 海外及び国際共同試験において尋常性乾癬患者に本剤320mgを16週後までは4週間隔、その後は8週間隔で投与したところ、約45%（116/257例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約34%（40/116例、本剤を投与した全患者の約16%［40/257例］）に中和抗体が認められた。
日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤320mgを16週後までは4週間隔、その後は8週間隔で投与注）したところ、約46%（30/66例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約53%（16/30例、本剤を投与した全患者の約24%［16/66例］）に中和抗体が認められた。
抗ビメキズマブ抗体が認められた患者では、本薬の血漿中濃度は低下する傾向が認められたが、抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。
注）膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者で16週時にIGA0/1未達成の場合は16週以降も4週間隔投与を継続。

〈乾癬性関節炎〉

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

〈強直性脊椎炎〉

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

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

＊＊(4) 国際共同試験においてX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与したところ、約57%（68/119例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約44%（30/68例、本剤を投与した全患者の約25%［30/119例］）に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

〈乾癬性関節炎〉

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

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

＊＊(3) 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者928例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.3/100人年（6/928例）であった。なお、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率は、1.05/100人年である[1]。［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[2]。

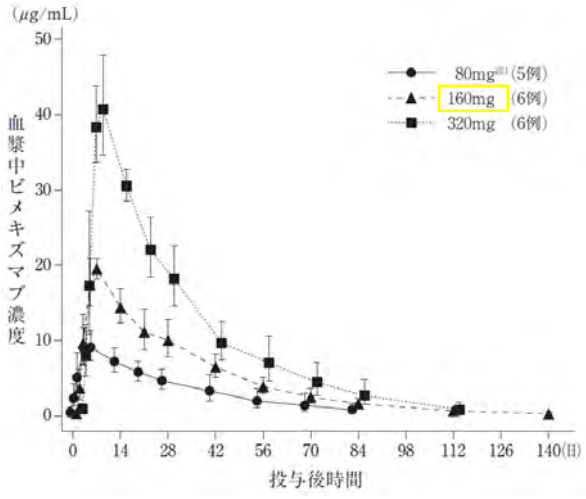


図1 日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ビメキズマブ濃度推移
（幾何平均値±95%信頼区間）

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)	$AUC_{0-\infty}$ (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	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}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$：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160mg、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[3,4]。

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

日本人乾癬性関節炎患者に本剤 160mg を 4 週毎に皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は表 3 のとおりであった [5), 6)]。

表 3　日本人乾癬性関節炎患者に本剤を反復皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度トラフ値

	bDMARD の治療歴のない乾癬性関節炎	TNFα 阻害剤不応の乾癬性関節炎
本剤 160mg の 4 週毎皮下投与		
16 週	9.020 (50.9) [13] [a]	8.223 (62.8) [8] [b]
52 週	9.146 (55.9) [13] [a]	-

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数 %）［例数］
a) PA0010 試験（日本人コホート）の 16 週及び 52 週時のデータ
b) PA0011 試験（日本人コホート）の 16 週時のデータ

日本人強直性脊椎炎患者及び X 線基準を満たさない日本人体軸性脊椎関節炎患者に本剤 160mg を 4 週毎に皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は表 4 のとおりであった [7), 8)]。

表 4　日本人強直性脊椎炎患者及び X 線基準を満たさない日本人体軸性脊椎関節炎患者に本剤を反復皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度トラフ値

	強直性脊椎炎	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
本剤 160mg の 4 週毎皮下投与		
16 週	11.131 (36.1) [8] [a]	14.764 (20.0) [6] [b]
52 週	10.768 (58.4) [6] [a]	17.668 (20.4) [6] [b]

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数 %）［例数］
a) AS0011 試験（日本人コホート）の 16 週及び 52 週時のデータ
b) AS0010 試験（日本人コホート）の 16 週及び 52 週時のデータ

＊＊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。

母集団薬物動態解析より、尋常性乾癬患者、乾癬性関節炎患者、強直性脊椎炎患者及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者の間で、薬物動態特性は類似すると推定された。本解析から、ビメキズマブのクリアランスは、メトトレキサートの併用投与によって影響を受けないと推定された [9) -11)]。

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 [12)]。［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キヌマブ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、ウステキヌマブ（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	ウステキヌマブ	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] ［95%信頼区間］ p 値 [c]	-	-	79.9 ［74.0, 85.9］ < 0.001
リスク差（vs ウステキヌマブ群）[b] ［95%信頼区間］	-	-	35.2 ［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] ［95%信頼区間］ p 値 [c]	-	-	78.9 ［72.9, 84.8］ < 0.001
リスク差（vs ウステキヌマブ群）[b] ［95%信頼区間］	-	-	30.4 ［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] ［95%信頼区間］	-	-	58.7 ［53.4, 64.0］
リスク差（vs ウステキヌマブ群）[b] ［95%信頼区間］	-	-	37.8 ［29.8, 45.9］

% (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

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

	ウステキヌマブ	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 [3)]。

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 320 mg 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[13]。

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] p 値 [c]	-	496.3 [82.8, 2975.1] < 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] p 値 [c]	-	657.3 [105.8, 4083.3] < 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[14]。

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[4]。

〈乾癬性関節炎〉

＊＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験 (PA0010)

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴がない活動性乾癬性関節炎患者を対象に、プラセボ対照及びアダリムマブ参照二重盲検試験を実施した。プラセボ又は本剤 (160mg を 4 週間隔) を投与した際の 16 週時における ACR50、ACR20 及び ACR70 改善率は表 6 のとおりであった。本剤 160mg 投与群の ACR50 改善率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表 6 16 週時における ACR50、ACR20、ACR70 改善率

	プラセボ	本剤 160mg
ACR50[a]	10.0 (28/281)	43.9 (189/431)
オッズ比 (vs プラセボ群)[b] [95%信頼区間] p 値 [c]	-	7.082 [4.583, 10.943] <0.001
ACR20[a]	23.8 (67/281)	62.2 (268/431)
ACR70[a]	4.3 (12/281)	24.4 (105/431)

% (n/N)

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

b) 治療、ベースラインでの骨びらん、及び地域の要因を含むロジスティック回帰分析

c) 両側 5%の Wald 検定を使用した

16 週時以降も本剤 160 mgを 4 週間隔で継続投与した時、52 週時の ACR50、ACR20 及び ACR70 改善率は表 7 のとおりであった。また、関節破壊進行を手及び足の X 線スコア (modified Total Sharp Score：mTSS) で評価した結果は表 8 のとおりであった。

表 7 52 週時における ACR50、ACR20、ACR70 改善率

	本剤 160mg
ACR50 [a]	54.5 (235/431)
ACR20 [a]	71.2 (307/431)
ACR70 [a]	39.2 (169/431)

% (n/N)

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

表 8 52 週時における mTSS スコアのベースラインからの変化 [a]

	本剤 160mg
n [b]	361
ベースライン [c]	14.36±1.68
52 週時 [c]	14.47±1.70
52 週時における変化量 [c]	0.10±0.08

平均値±標準誤差

a) hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、もしくはその両方が認められる被験者における解析

b) スクリーニング時に手及び足の X 線画像を有する被験者

c) 多重代入法により欠測値を補完

副作用発現頻度は、本剤投与群[注4)] で 31.9% (224/702 例) であった。主な副作用は、口腔カンジダ症 4.1% (29/702 例)、鼻咽頭炎 3.1% (22/702 例)、上気道感染 3.0% (21/702 例) 等であった[5]。

注 4) 16 週以降、プラセボ投与から本剤 160mg 4 週間隔投与へ移行した患者

を含む。

＊＊17.1.6　国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（PA0011）

1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分（承認用量で 3 ヵ月以上治療を行った後の効果が不十分）又は不耐容であった活動性乾癬性関節炎患者を対象に、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（160mg を 4 週間隔）を投与した際の 16 週時における ACR50、ACR20 及び ACR70 改善率は表 9 のとおりであった。本剤 160mg 投与群の ACR50 改善率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表 9　16 週時における ACR50、ACR20、ACR70 改善率

	プラセボ	本剤 160mg
ACR50[a]	6.8（9/133）	43.4（116/267）
オッズ比（vs プラセボ群）[b] ［95%信頼区間］ p 値[c]	－	11.139 ［5.402，22.969］ ＜ 0.001
ACR20[a]	15.8（21/133）	67.0（179 /267）
ACR70[a]	0.8（1/133）	26.6（71/267）

%（n/N）

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

b)　治療、TNFα 阻害薬による治療経験、及び地域の要因を含むロジスティック回帰分析

c)　両側 5%の Wald 検定を使用した

副作用発現頻度は、本剤 160mg 投与群で 13.1%（35/267 例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症 2.2%（6/267 例）等であった[6]。

〈強直性脊椎炎〉

＊＊17.1.7　国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（AS0011）

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は不耐容であった強直性脊椎炎患者を対象に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（160mg を 4 週間隔）を投与した際の 16 週時における ASAS40 及び ASAS20 改善率を表 10 に示す。本剤投与群の ASAS40 改善率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表 10　16 週時における ASAS40、ASAS20 改善率

	プラセボ	本剤 160mg
ASAS40[a]	22.5（25/111）	44.8（99/221）
オッズ比（vs プラセボ群）[b] ［95%信頼区間］ p 値[c]	－	2.88 ［1.71，4.87］ <0.001
ASAS20[a]	43.2（48/111）	66.1（146/221）
オッズ比（vs プラセボ群）[b] ［95%信頼区間］	－	2.66 ［1.65，4.28］

%（n/N）

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

b)　治療、TNFα 阻害薬による治療経験、及び地域の要因を含むロジスティック回帰分析

c)　両側 5%の Wald 検定を使用した

16 週時以降も本剤 160 mgを 4 週間隔で継続投与した時、52 週時の ASAS40 及び ASAS20 改善率は表 11 のとおりであった。

表 11　52 週時における ASAS40、ASAS20 改善率

	本剤 160 mg
ASAS40[a]	58.4（129/221）
ASAS20[a]	71.5（158/221）

%（n/N）

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

副作用発現頻度は、本剤投与群[注5)]で 40.9%（135/330 例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症 5.5%（18/330 例）、鼻咽頭炎、上気道感染が各 3.6%（12/330 例）等であった[7]。

注 5）16 週以降、プラセボ投与から本剤 160mg 4 週間隔投与へ移行した患者を含む。

〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

＊＊17.1.8　国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（AS0010）

非ステロイド性抗炎症薬による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を対象に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（160mg を 4 週間隔）を投与した際の 16 週時における ASAS40 及び ASAS20 改善率を表 12 に示す。本剤投与群の ASAS40 改善率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表 12　16 週時における ASAS40、ASAS20 改善率

	プラセボ	本剤 160mg
ASAS40[a]	21.4（27/126）	47.7（61/128）
オッズ比（vs プラセボ群）[b] ［95%信頼区間］ p 値[c]	－	3.51 ［2.00，6.16］ ＜ 0.001
ASAS20[a]	38.1（48/126）	68.8（88/128）
オッズ比（vs プラセボ群）[b] ［95%信頼区間］	－	3.69 ［2.17，6.26］

%（n/N）

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

b)　治療、MRI/CRP 分類、及び地域の要因を含むロジスティック回帰分析

c)　両側 5%の Wald 検定を使用した

16 週時以降も本剤 160 mgを 4 週間隔で継続投与した時、52 週時の ASAS40 及び ASAS20 改善率は表 13 のとおりであった。

表 13　52 週時における ASAS40、ASAS20 改善率

	本剤 160 mg
ASAS40[a]	60.9（78/128）
ASAS20[a]	73.4（94/128）

%（n/N）

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

副作用発現頻度は、本剤投与群[注6)]で 33.2 %（81/244 例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症 5.7%（14/244 例）、上気道感染 4.1%（10/244 例）、鼻咽頭炎 3.7%（9/244 例）等であった[8]。

注 6）16 週以降、プラセボ投与から本剤 160mg 4 週間隔投与へ移行した患者を含む。

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[15)，16)]。

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[16)，17)]。

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[17)，18)]。

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160mgシリンジ〉

1.0 mL ［1本］

〈ビンゼレックス皮下注160mgオートインジェクター〉

1.0 mL ［1本］

23. 主要文献

＊＊1) Moltó A, et al.：Front. Med. 2018;62(5):1-10

2) 社内資料：臨床薬理試験成績　UP0042試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.3.1）

3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PS0009試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.6.5）

4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相非盲検試験成績　PS0014試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.7.2）

＊＊5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PA0010試験（2023年xx月xx日承認、CTD 2.7.6-PsA.1.2）

＊＊6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PA0011試験（2023年xx月xx日承認、CTD 2.7.6-PsA.1.3）

＊＊7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　AS0011試験（2023年xx月xx日承認、CTD 2.7.6-axSpA.2.3）

＊＊8) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　AS0010試験（2023年xx月xx日承認、CTD 2.7.6-axSpA.2.2）

9) 社内資料：母集団薬物動態解析結果　CL0453（2022年1月20日承認、CTD 2.7.1.2.3）

10) 社内資料：母集団薬物動態解析結果　CL0485（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.2.5）

＊＊11) 社内資料：母集団薬物動態解析結果　CL0538（2023年xx月xx日承認、CTD 2.7.2-PsA.2.2.5.1）

12) 社内資料：カニクイザルを用いたePPND試験（2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.6.1）

13) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PS0008試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.6.4）

14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　PS0013試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.6.6）

15) 社内資料：ビメキズマブのIL-17AおよびIL-17Fに対する選択的結合（2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.1.3）

16) 社内資料：IL-17AとIL-17Fの中和作用（2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.1.4）

17) 社内資料：*In vitro*における炎症性遺伝子発現に対する影響（2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）

18) 社内資料：*In vitro*における好中球及び単球の遊走に対する阻害作用（2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.1.5）

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

〇尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

〇乾癬性関節炎

〇強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

6. 用法及び用量

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。
なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。

〈乾癬性関節炎〉

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

〈強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

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

1.8.2.2　効能・効果及び用法・用量（案）の設定根拠

本承認申請は、乾癬性関節炎（PsA）及び体軸性脊椎関節炎（axSpA）［強直性脊椎炎（AS）及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）］に対する適応取得を目的とした一部変更承認申請である。

PsA 及び axSpA は互いに共通する特徴を有し、反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う関節炎及び分類不能脊椎関節炎も含め、リウマチ性疾患群の脊椎関節炎として分類される。他の炎症性関節炎（特に関節リウマチ）とは異なる。

一般的に、脊椎関節炎は遠位指節間関節の病変、非対称性分布、指趾炎（手足の指全体の炎症）、付着部炎（腱から骨にかけての付着部の炎症）、脊椎の病変及びクラス I のヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）対立遺伝子との関連性を有する。国際脊椎関節炎評価学会（ASAS）の分科会により脊椎関節炎の 2 つの広義カテゴリー（末梢性脊椎関節炎及び axSpA）を区別して分類するための基準が設定された（Rudwaleit et al, 2011; Rudwaleit, 2010; Rudwaleit et al, 2009）。この区分は、主に炎症が見られる体の部位に基づいている。そのため、末梢性脊椎関節炎は主に末梢関節が冒される反応性関節炎や PsA 等の疾患を含み、axSpA は主に体軸病変（仙腸関節及び脊椎）を有する AS（X 線検査で仙腸関節に明確な損傷が認められることで診断）や nr-axSpA（X 線検査で仙腸関節に明確な損傷が認められない）等の疾患から成る。

本剤（ビメキズマブ、以下 BKZ）は、ヒト IL-17A 及びヒト IL-17F に対して高い親和性を有する、初めての IL-17 阻害薬であり、BKZ は IL-17A と IL-17F の両方を阻害することから、他の IL-

17 阻害薬とは異なる特性を持つ。BKZ による IL-17A 及び IL-17F 両方の中和は IL-17A 単独の中和よりも、皮膚及び関節の炎症の減少並びに骨形成の減少において有効であることが、線維芽細胞、滑膜細胞又は骨膜由来細胞を用いたヒトの *in vitro* モデルで示されている（Glatt et al, 2018; Shah et al, 2020）。

BKZ は生物学的製剤であり、PsA 及び axSpA の両疾患においても、既存治療で効果不十分又は不耐容な疾患活動性を有する患者に対する治療薬となることを想定し、国際共同試験による臨床開発プログラムを策定した。

PsA を対象とした臨床開発プログラムにおいて、日本人被験者は、2 つの主要な国際共同第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）及びその継続投与試験（PA0012 試験）に組み込まれた。

また、axSpA を対象とした臨床開発プログラムにおいて、日本人被験者は、2 つの主要な国際共同第 III 相臨床試験（AS0010 試験：nr-axSpA 対象、及び AS0011 試験：AS 対象）及びその継続投与試験（AS0014 試験）に組み込まれた。

以下に、PsA 及び axSpA（AS 及び nr-axSpA）に関わる効能・効果及び用法・用量（案）の設定根拠を示す。

1.8.2.2.1　乾癬性関節炎

PA0010 試験及び PA0011 試験は、PsA を対象とした臨床開発プログラムにおける主要な第 III 相臨床試験である。PA0010 試験及び PA0011 試験は、それぞれ Week 52 まで及び Week 16 までの BKZ の有効性及び安全性の十分なエビデンスを得ることを目的としデザインされており、厳格かつ包括的な BKZ の有効性評価を示すのに十分な数の PsA を有する被験者が組み入れられた。すなわち、本臨床開発プログラムは、幅広く、PsA 又は乾癬の治療に bDMARD を使用した経験のない被験者（PA0010 試験）及び過去の 1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容であった難治性の高い被験者集団（PA0011 試験）を含めた。cDMARD による治療経験のない被験者又は 1 剤以上の cDMARD による治療経験のある被験者も含めた。これらの臨床試験は、十分な検出力を有し、実臨床で BKZ の治療対象となる患者集団を適切に反映していた。

予定される臨床用法・用量の選択では、多くの PsA 患者に、安全性を損なうことなく、速やかな臨床反応、臨床ベネフィットの最大化及び臨床反応の持続性を提供できる用法・用量を確認することを目的とした。全体的なデータに基づき、BKZ の推奨用法・用量は、以下のとおりとすることが適切であると判断した。

- ビメキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する
- 中等度から重度の皮疹を有する患者では、尋常性乾癬に対する用法及び用量が推奨される

以下にその根拠を示す。

（1）　乾癬性関節炎に対する用法・用量（案）

第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の有効性の併合解析（Pool E1）の結果から、プラセボ（PBO）投与と比較して BKZ 160mg の 4 週間隔（Q4W）投与で治療初期の主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた。Week 16 の ACR50 改善率は、BKZ 160mg Q4W 投与を受けた被験者で 43.7%、PBO 投与を受けた

被験者で 8.9%であった（名目上の p<0.001、ISE-PsA Section 5.2.1.1）。同様に、ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有していた被験者の Week 16 の PASI90 改善率（副次評価項目）は、BKZ 160mg Q4W 投与を受けた被験者で 64.6%、PBO 投与を受けた被験者で 4.4%であった（名目上の p<0.001、ISE-PsA Section 5.2.2.2）。

年齢、性別、人種、地理的地域、罹病期間、ベースラインの体重、ベースラインの BMI、ベースラインの hs-CRP、過去の cDMARD の使用、ベースラインの cDMARD の使用、ベースラインの MTX の使用、病変 BSA、乾癬の重症度（中等度／重度）、Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index カテゴリー、HLA-B27 発現状況、抗 BKZ 抗体発現状況及び中和抗体発現状況を含む、すべての部分集団において、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 の ACR50 改善率及び PASI90 改善率に一貫した臨床的に意味のある改善が認められた（ISE-PsA Section 5.3.1 及び Section 5.3.3）。

血漿中 BKZ 濃度と ACR 改善率の関係を記述するため、第 II 相臨床試験（PA0008 試験）及び第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の ACR 改善率の併合データを用いて PK/PD 解析を実施し、ACR 改善率に影響する可能性のある共変量を評価した（M2.7.2-PsA 2.2.5.2.1 項）。血漿中 BKZ 濃度及び BKZ 用量に対する Week 16 の ACR20/50/70 改善率のシミュレーションの結果（M2.7.2-PsA 図 2-9 及び図 2-10；CL0540 解析）、BKZ 160mg Q4W 投与により、PsA 患者の多くで、定常状態の血漿中 BKZ 濃度が、曝露-反応曲線がプラトーとなる付近で維持されることが示され、BKZ 160mg Q4W 投与は ACR 改善率を最大化するために適切な用法・用量であることが確認された。

また、第 III 相臨床試験で、BKZ 160mg Q4W を投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、有害事象及び感染症に該当する有害事象の発現率の臨床的に重要な上昇に関連しないことが示された（M2.7.2-PsA 2.2.6 項；ISS-PsA）。第 IIb 相臨床試験（PA0008 試験）では BKZ 320mg Q4W までの用量が検討され、いずれの用量も忍容性良好であり、想定外の安全性上の徴候は認められなかった（PA0008 CSR Section 11）。したがって、安全性、有効性及び PK/PD の臨床データに基づき、PsA を有する成人患者に対する BKZ の推奨用法・用量として BKZ 160mg Q4W 投与を選択することは妥当であると考えられた。

（2） 中等度～重度の皮疹を有する乾癬性関節炎患者に対する用法・用量（案）

平均的には尋常性乾癬発症の 10 年後に PsA が発症（診断）するが、15%の患者では、PsA と尋常性乾癬が同時に発症、又は PsA が先行して発症する（Ritchlin et al, 2017）。疾患の多面的性質から、PsA 患者の治療はリウマチ専門医及び皮膚科専門医の両方が行う。PsA の主な徴候は乾癬であり、乾癬の徴候及び症状を効果的に治療することで、PsA 患者がベネフィットを得られる可能性がある。関節症状及び皮膚症状の疾患重症度によって、PsA 患者に異なる BKZ 用法・用量を推奨することで、関節症状及び皮膚症状の両方をバランス良く治療することが可能となり、PsA の疾患ドメインの治療に対する全体的アプローチが可能となる。PsA 患者の皮膚症状の治療は、Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis ガイドライン及び欧州リウマチ学会の勧告で一致しており、疾患の重症度が最も高いドメインに基づく治療を推奨している。

1） 乾癬性関節炎における臨床試験及び PK/PD モデル解析の結果

PsA を有する被験者を対象とした第 IIb 相臨床試験（PA0008 試験）及び PA0008 試験に基づく PK/PD モデル解析から得た臨床データでは（M2.7.2-PsA 2.2.4 項；CL0464 解析及び CL0463 解

析）、BKZ 160mg Q4W 投与は関節症状への効果のために最適な用量であるが、皮膚症状に対しては、BKZ 320mg Q4W 投与の方が BKZ 160mg Q4W 投与よりも高い効果（特に PASI90 及び PASI100 改善率）をもたらすことが示された。これらの高い臨床反応は、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験及び PS0015 試験）の結果を反映していた。関節症状への効果に関して、PA0008 試験で BKZ 320mg Q4W 投与を受けた被験者が、長期継続投与試験である PA0009 試験で BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた場合、これらの被験者の ACR 改善は最長 2 年間維持された（Coates et al, 2022）。

BKZ 160mg Q4W 投与を用いた PA0010 試験及び PA0011 試験の両方の結果で、ベースラインに病変 BSA が 10%超［中等度～重度の尋常性乾癬の 3 つの基準のうちの 1 つ（残り 2 つは PASI スコア 12 以上及び IGA スコア 3 以上）］の部分集団及び全体集団で Week 16 に同程度の PASI90 改善率が認められた（PA0010 試験：部分集団 68.5%及び全体集団 61.3%、PA0011 試験：部分集団 64.2%及び全体集団 68.8%）（PA0010 Week 24 CSR Section 8.2.1.2 及び Section 8.4.2、PA0011 CSR Section 8.2.1.2 及び Section 8.4.2）。しかし、これらの PASI90 改善率は BKZ 320mg Q4W を用いた尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験で Week 16 に認められた PASI90 改善率よりも低かった［PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の Week 16 の PASI90 改善率の範囲：85.0%～90.8%（初回承認申請資料 ISE Section 3.1）］。この結果は、一部の、中等度～重度の皮疹を有している PsA 患者が、尋常性乾癬に対する用法・用量を用いることでベネフィットを得られる可能性があることを示唆している。

血漿中 BKZ 濃度と PASI スコアの関係を記述するため、第 II 相臨床試験（PA0008 試験）及び第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の PASI 改善率の併合データを用いて PK/PD 解析を実施し、PASI 改善率に影響する可能性のある共変量を評価した。PASI 改善率に関する PK/PD 最終モデルに基づく、BKZ 用量に対する Week 16 の PASI75 及び PASI90 改善率のシミュレーション結果（M2.7.2-PsA 図 2-11；CL0540 解析）により、中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者に対しては、BKZ 320mg Q4W 投与の方が BKZ 160mg Q4W 投与よりも Week 16 の高い PASI 改善率を期待できることから、初期治療の適切な用量は BKZ 320mg Q4W 投与であることが示された。BKZ 320mg Q4W 投与による改善率の上昇は PASI75 改善率よりも PASI90 改善率で顕著であった。

母集団 PK 及び PK/PD 解析の結果、ベースラインの体重は PK 及び PASI 改善率に大きな影響を及ぼす共変量であった（M2.7.2-PsA 2.2.5.1 項及び M2.7.2-PsA 2.2.5.2.2 項；CL0538 解析及び CL0540 解析）。体重の増加に伴い BKZ の曝露量は減少し、PASI90 改善率は PASI75 改善率よりも敏感に体重の影響を受けた。PsA を有する被験者を対象とした PASI 改善率に関する最終モデルに基づくシミュレーションで、体重 120kg 以上の被験者では体重 120kg 未満の被験者と比較して、BKZ 160mg Q4W を継続投与した時の Week 48 の PASI90 改善率が約 12%低くなることが示された。これらの結果から、体重 120kg 以上で中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者等では、PASI90 改善の最大化を持続するために用量又は投与頻度を増やすことで、ベネフィットが得られる可能性があることが示唆された。

また、（1）項に示したように、第 IIb 相臨床試験（PA0008 試験）では 320mg Q4W までの BKZ 用量で忍容性良好であり、想定外の安全性上の徴候は認められなかった（PA0008 CSR Section 11）。更に、過去に PsA を有する被験者及びその他の患者集団を対象に 320mg よりも多い BKZ 用量の検討を行っており、重要な安全性上の懸念は認められていない（PA0007 CSR Section 8、PS0010 CSR Section 11）。

2） 尋常性乾癬における臨床試験及び PK/PD モデル解析の結果

1）項に示した結果は、尋常性乾癬を適応症とした臨床開発プログラムで実施した、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした過去の PK/PD 解析の結果と一致していた。これらの結果から、多くの被験者の Week 16 の血漿中 BKZ 濃度の平均値が、BKZ 320mg Q4W を投与した時に曝露-反応曲線の最高値又はそれに近い値となることが示された（初回承認申請資料 M2.7.2 図 2-21）。BKZ 160mg Q4W 投与では、全被験者の約半数で血漿中 BKZ 濃度が低くなり、Week 16 の臨床反応も低くなることが予測された。このため、BKZ 320mg Q4W 投与が、中等度～重度の尋常性乾癬患者の初期治療において PASI 改善率を最大化するために適切な用量として選択された。同様に、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした過去の PASI 改善率に関する PK/PD モデル解析では、多くの被験者で臨床反応の維持のために BKZ 320mg の 8 週間隔（Q8W）投与が適切な用量であることが示された。Week 56 の血漿中 BKZ 濃度範囲（90 パーセンタイル）は、BKZ 320mg Q8W 投与と BKZ 320mg Q4W 投与でおおむね重なっており、曝露-反応曲線上の範囲も同様であったが、体重がより重い被験者が含まれる、濃度範囲の下限値では違いが認められた（初回承認申請資料 M2.7.2 図 2-22）。更に、シミュレーションの結果、体重 120kg 以上の被験者では、第 III 相臨床試験で検討した 2 つの用法・用量（BKZ 320mg Q4W を継続投与又は Week 16 まで BKZ 320mg Q4W を投与後 Q8W で投与）で、PASI90 及び PASI100 改善率の予測値（中央値）に Week 16 以降差が認められることが示された（CL0485 Figure 34）。この結果は、PASI100 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。

上記の結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした臨床試験データで認められた結果と一致していた。第 III 相臨床試験では、治療初期の BKZ 320mg Q4W 投与による良好な有効性プロファイルが示され、ほとんどの被験者（88.1%）が Week 16 までに PASI90 改善を達成した（初回承認申請資料 M2.7.3 表 3-3）。中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験で検討した 2 つの維持用量（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）の有効性プロファイルは良好で、ほとんどの被験者で Week 52 に PASI90 改善が維持された（BKZ 320mg Q4W 投与で 89.9%、BKZ 320mg Q8W 投与で 90.3%）（初回承認申請資料 M2.7.3 表 3-7）。

3） 中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する用法・用量（案）による乾癬性関節炎患者の ACR 改善の検討

中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する推奨維持用量を用いて PsA 患者の ACR 改善率を評価した臨床データは限られるが、BKZ 320mg Q8W 投与による定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の低下が ACR 改善にもたらす結果を検討するため PK 解析及び PK/PD 解析を用いた。PK シミュレーションの結果から、BKZ 160mg Q4W 投与時と BKZ 320mg Q8W 投与時の定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の分布に十分な重なりが認められた（M2.7.2-PsA 2.2.5.2.3 項；CL0540 解析）。この結果から、中等度～重度の皮疹を有する少数の PsA 患者へのリスクが限定的である可能性が示唆された。BKZ 320mg Q8W 投与による ACR 改善低下の潜在的なリスクは、中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する推奨用量を適用することによって緩和される。すなわち、一部の体重 120kg 以上の患者で Week 16 以降も BKZ 320mg Q4W を継続投与することが可能となり、その結果、BKZ 160mg Q4W 投与時と比較して同程度又は高い BKZ 曝露量となり、ACR 改善への影響の可能性は限定的となる。

4）　乾癬性関節炎に対する用法・用量（案）

上述の臨床試験及びモデル解析のデータに基づき、中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者では、尋常性乾癬に対する用法・用量で投与することを提案する。それにより、多くの患者で関節症状に対する効果を損なうことなく、皮膚症状に対する効果を最適化できると考えられる。すなわち、中等度～重度の皮疹を有する PsA 成人患者に対する推奨用法・用量は、「16 週までは BKZ 320mg の Q4W 投与、以降は Q8W 投与」とし、一部の中等度～重度の皮疹を有する患者（一部の体重 120kg 以上の患者等）は、Week 16 以降も BKZ 320mg を Q4W で継続投与することを検討可能とする。本用法・用量（案）は、中等度～重度の尋常性乾癬に対する効果を最適化するために、関節症状のみ又は軽度の皮膚症状を有する PsA 患者よりも、高い用量を必要とするものであり、現在承認されているその他の複数の bDMARD（その他の IL-17 抗体薬を含む）の海外での推奨用量と同様である。

5）　承認審査中の議論を踏まえた乾癬性関節炎に対する用法・用量

承認審査中の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との議論において、中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者に対する維持投与期間（投与 16 週以降）の用法・用量について、（2）項の内容に基づき、更なる詳細データを提示した[1]。

最終的に、機構での審査及び専門協議後の議論を踏まえ、申請者は尋常性乾癬の皮膚症状を有する PsA 患者に関する文言を用法・用量（案）から削除し、「通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。」のみとすること、及び中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者での適正使用を目的として、医療従事者向け資材を通じて別途情報提供することに同意した。

1.8.2.2.2　　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）

AS0010 試験及び AS0011 試験は、axSpA（nr-axSpA 及び AS）を対象とした臨床開発プログラムにおける主要な第 III 相臨床試験である。AS0010 試験は nr-axSpA、AS0011 試験は AS を対象とし、いずれも標準的な治療を受けているにも関わらず中等度～重度の活動性疾患を有する被験者を対象に、BKZ を 52 週間投与した時の安全性及び有効性に関する十分なエビデンスを得ることを目的として適切にデザインされた。両試験共に、短期の BKZ の有効性を詳細かつ包括的に評価するために十分な数の axSpA を有する被験者が含まれた［導入期間（Week 16 までの PBO 対照二重盲検期間）及び 36 週間の維持期間（Week 16～52）］。これらの臨床試験は、十分な検出力を有し、実臨床において BKZ 治療の対象となる患者集団を適切に反映していた。

予定される臨床用法・用量の選択では、多くの axSpA 患者に、安全性を損なうことなく、速やかな臨床反応、臨床ベネフィットの最大化及び臨床反応の持続性を提供できる用法・用量を確認することを目的とした。全体的なデータに基づき、BKZ の推奨用法・用量は、BKZ 160mg を Q4W で投与とすることが適切であると判断した。以下に、その根拠を示す。

---

[1] 用法・用量については、PK/PDモデリングデータの詳細情報に基づき、申請時の用法・用量（案）「通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。なお、中等度から重度の皮疹を有する患者では、尋常性乾癬に対する用法及び用量が推奨される。」に続く形で「なお、患者の状態に応じて16週以降も1回160 mgを4週間隔で皮下注射できる。」の追加文案を提示した。

（1） 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）に対する用法・用量（案）

第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の有効性の併合解析（Pool EA1）の結果から、PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で、導入期間の有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（ISE-axSpA Section 4.1.1）。Week 16 の ASAS40 改善率は BKZ を投与した被験者で 45.8%、PBO を投与した被験者で 21.9%であった（ISE-axSpA Section 5.2.1.1）。各試験の疾患適応症別［nr-axSpA（AS0010 試験）及び AS（AS0011 試験）］の結果も、併合解析の結果と同様であった（ISE-axSpA Section 3.1.1.5.1.1、Section 3.1.2.5.1.1）。

地域、ASDAS 及び BMI を除く多くの部分集団［年齢、性別、人種、罹病期間、ベースラインの体重、過去の TNF 阻害薬の使用、ベースラインの csDMARD 及び副腎皮質ステロイドの使用、HLA-B27 並びにベースラインの hs-CRP］で、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 の ASAS40 改善率に一貫した臨床的に意義のある改善が認められた（ISE-axSpA Section 5.3.1）。

血漿中 BKZ 濃度と ASAS 改善率の関係を記述するため、第 II 相臨床試験（AS0008 試験）及び第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の ASAS 改善率の併合データを用いて PK/PD 解析を実施し、ASAS 改善率に影響する可能性のある共変量を評価した（M2.7.2-axSpA 2.2.5.2 項）。血漿中 BKZ 濃度及び BKZ の用量別における Week 16 の ASAS20 及び ASAS40 改善率のシミュレーションの結果（M2.7.2-axSpA 図 2-10 及び図 2-11；CL0539 解析）、BKZ 160mg Q4W 投与により、axSpA 患者の多くで、定常状態の血漿中 BKZ 濃度が曝露-反応曲線がプラトーとなる付近で維持されることが示され、BKZ 160mg Q4W 投与は ASAS 改善率を最大化するために適切な用法・用量であることが確認された。低用量（BKZ 64mg Q4W 投与）では、多くの被験者で血漿中 BKZ 濃度が低く（BKZ 64mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度の中央値よりも低く）、Week 16 の ASAS 改善率が低くなると予測された。ASAS 改善率に対する PK 及び PK/PD のいずれの共変量も、用量調整により影響が低下することはないと考えられた。

また、第 III 相臨床試験で、BKZ 160mg Q4W を投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、有害事象又は感染症に該当する有害事象の発現率の臨床的に重要な上昇に関連しないことが示された（M2.7.2-axSpA 2.2.6 項；ISS-axSpA）。第 IIb 相臨床試験（AS0008 試験）では BKZ 320mg Q4W までの用量が検討され、いずれの用量も忍容性は良好であり、予想外の懸念すべき安全性上の徴候は認められなかった（AS0008 CSR Section 11）。

以上のことから、安全性、有効性及び PK/PD の臨床データに基づき、axSpA（AS 及び nr-axSpA）成人患者に対する BKZ の推奨用量は 160mg Q4W とすることが妥当であると考えられた。

参考文献

Coates LC, McInnes IB, Merola JF, et al. Safety and efficacy of bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a Phase 2b randomized controlled trial and its open-label extension study. Arthritis Rheumatol. 2022. Accepted article. Available online at https://doi.org/10.1002/art.42280.

Glatt S, Baeten D, Baker T, 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. Ann Rheum Dis 2018;77(4):523-32.

Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(10):957-70.

Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22(4):375-80.

Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):770-6.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25-31.

Shah M, Maroof A, Gikas P, et al. Dual neutralisation of IL-17F and IL-17A with bimekizumab blocks inflammation-driven osteogenic differentiation of human periosteal cells. RMD Open 2020;6(2):e001306.

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 1.1～1.2　（略） 1.3　本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。［5.1-5.4 参照］	1.1 項及び 1.2 項： 変更なし。 1.3 項： 適応追加に伴う記載整備を実施。
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） （略）	2 項： 変更なし。
5.効能又は効果に関連する注意 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 5.1　以下のいずれかを満たす患者に投与すること。［1.3 参照］ ・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者。 ・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。 〈乾癬性関節炎〉 5.2　既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。［1.3 参照］ 〈強直性脊椎炎〉 5.3　過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3 参照］ 〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉 5.4　過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。［1.3 参照］	5.1 項：尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 適応追加に伴う記載整備を実施。 5.2 項：乾癬性関節炎 第 III 相臨床試験（PA0010 試験：生物学的製剤での治療歴なしの活動性の乾癬性関節炎患者、PA0011 試験：TNFα 阻害薬で効果不十分又は不耐容であった活動性の乾癬性関節炎患者）に組み込まれた被験者像及び類薬の記載状況を踏まえ設定した。 5.3 項：強直性脊椎炎 第 III 相臨床試験［AS0011 試験：標準治療（非ステロイド性抗炎症剤等）で効果不十分又は不耐容であった活動性の強直性脊椎炎患者］に組み込まれた被験者像及び類薬の記載状況を踏まえ設定した。 5.4 項：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 第 III 相臨床試験［AS0010 試験：標準治療（非ステロイド性抗炎症剤等）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活動性の体軸性脊椎関節炎患者］に組み込まれた被験者像及び類薬の記載状況を踏まえ設定した。
7.用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤と他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。 7.2（略）	7.1 項：適応追加、並びに最近の医療環境を考慮した記載整備を実施。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>8.重要な基本的注意
8.1～8.6　（略）</td><td>8.1～8.6 項：
変更なし。</td></tr>
<tr><td>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
9.1.1～9.1.2　（略）
9.1.3　炎症性腸疾患の患者
観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。本剤の投与において、炎症性腸疾患の発現及び増悪が報告されている。［11.1.3 参照］
9.5～9.8　（略）</td><td>9.1.1～9.1.2 項：
変更なし。

9.1.3 項：
本剤が市販されたこと、本剤が複数の適応を有する薬剤となること等を踏まえ、企業中核データシート（CCDS）の記載が「本剤の臨床試験において、…」から「本剤の投与において、…」とより一般的な表現に改訂されたことに伴い、本邦の添付文書においても、同様の記載整備を行った。

9.5～9.8 項：
変更なし。</td></tr>
<tr><td>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（0.6%）
本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。投与中に重篤な感染症があらわれた場合や標準治療により改善が認められない場合は、患者の状態を十分に観察し、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。［1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照］
11.1.2　好中球数減少（0.9%）
11.1.3　炎症性腸疾患（0.2%）
［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><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td>口腔カンジダ症、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）、耳感染</td><td>胃腸炎、中咽頭カンジダ症、結膜炎、食道カンジダ症</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td></td><td>頭痛</td></tr></table></td><td>11 項：
乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の各臨床開発プログラムより得られた安全性データに基づき、本項の改訂の有無を検討した。
M2.7.4 臨床的安全性（要旨）に概括のとおり、当該適応においてもビメキズマブ治療の良好な忍容性が示され、その安全性プロファイルは尋常性乾癬患者で示された結果と一致しており、新たな安全性シグナルは認められなかった。また、副作用と考えられる新たな有害事象は特定されず、尋常性乾癬のデータに基づく現在の CCDS の情報が引き続き有効であると考えられた。
上記を踏まえ、副作用については、現添付文書の基になっている「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）」に、各臨床開発プログラムで得られた以下の結果を合算し、添付文書上に提示すべき頻度評価を行った。
・乾癬性関節炎患者を対象とした第 III 相臨床試験の安全性併合解析結果（日本人 35 例を含む計 1209 例）</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td>皮膚及び 皮下組織障害</td><td></td><td>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）</td><td>ざ瘡</td></tr><tr><td>一般・全身障害及び 投与部位の状態</td><td></td><td>注射部位反応</td><td>疲労</td></tr></table>	・体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を対象とした第 III 相臨床試験の安全性併合解析結果（日本人 23 例を含む計 574 例） 結果、本項の改訂は以下のとおりとなった。 11.1 重大な副作用 ・重篤な感染症：0.5%から 0.6%へ変更 ・好中球数減少：0.5%から 0.9%へ変更 ・炎症性腸疾患：0.1%未満から 0.2%へ変更 ・重篤な過敏症反応：変更なし 11.2 その他の副作用 ・口腔カンジダ症：合算の結果（13.2%から 9.2%）、特筆すべき頻度には該当せず、頻度記載を削除 ・中咽頭カンジダ症、結膜炎：「1～5%未満」から「1%未満」へ変更 ・耳感染：「1%未満」から「1～5%未満」へ変更 ・食道カンジダ症[2]：「1%未満」へ追加 上記以外の副作用について、頻度区分の変更なし。
14.適用上の注意 （略）	14 項： 変更なし。
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 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 (1)　海外及び国際共同試験において尋常性乾癬患者に本剤 320mg を 16 週後までは 4 週間隔、その後は 8 週間隔で投与したところ、約 45%（116/257 例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 34%（40/116 例、本剤を投与した全患者の約 16%［40/257 例］）に中和抗体が認められた。 日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤 320mg を 16 週後までは 4 週間隔、その後は 8 週間隔で投与注）したところ、約 46%（30/66 例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 53%（16/30 例、本剤を投与した全患者の約 24%［16/66 例］）に中和抗体が認められた。 抗ビメキズマブ抗体が認められた患者では、本薬の血	15.1.1 項 乾癬での記載を踏まえ、乾癬性関節炎、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）患者での免疫原性に関する情報を追加し、あわせて記載整備を実施した。

[2] 当該一部変更承認申請審査中に実施した添付文書改訂相談に基づき、その他の副作用の1つとして「食道カンジダ症」を追加した。

使用上の注意（案）	設定根拠
漿中濃度は低下する傾向が認められたが、抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。 注）膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者で 16 週時に IGA0/1 未達成の場合は 16 週以降も 4 週間隔投与を継続。 〈乾癬性関節炎〉 (2)　国際共同試験において乾癬性関節炎患者に本剤 160mg を 4 週間隔で、16 週まで投与したところ、約 31%（218/698 例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 33%（72/218 例、本剤を投与した全患者の約 10%［72/698 例］）に中和抗体が認められた。本剤 160mg を 4 週間隔で、52 週まで投与した患者（PA0010 試験に参加した患者）では、約 47%（201/431 例）で抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 38%（77/201 例、本剤を投与した全患者の約 18%［77/431 例］）に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。 〈強直性脊椎炎〉 (3)　国際共同試験において強直性脊椎炎患者に本剤 160mg を 4 週間隔で、52 週まで投与したところ、約 44%（86/194 例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち、約 44%（38/86 例）（本剤を投与した全患者の約 20%［38/194 例］）に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。 〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉 (4)　国際共同試験において X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に本剤 160mg を 4 週間隔で、52 週まで投与したところ、約 57%（68/119 例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち、約 44%（30/68 例）（本剤を投与した全患者の約 25%［30/119 例］）に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。	
15.1.2　悪性腫瘍発現頻度 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 (1)　乾癬患者を対象とした海外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	15.1.2 項： 乾癬での記載を踏まえ、乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者での悪性腫瘍の発現頻度に関する情報を追加した。

使用上の注意（案）	設定根拠
（0.5～2.9/100 人年）と同程度であった。［1.1、8.4 参照］ 〈乾癬性関節炎〉 (2)　乾癬性関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者 1,413 例について、悪性腫瘍の発現頻度は 0.6/100 人年（17/1,413 例）であり、乾癬性関節炎患者で推定される悪性腫瘍の発現率（0.6/100 人年）と同程度であった。［1.1、8.4 参照］ 〈強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉 (3)　強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者 928 例について、悪性腫瘍の発現頻度は 0.3/100 人年（6/928 例）であった。なお、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率は、1.05/100 人年である。［1.1、8.4 参照］	
15.1.3　（略）	15.1.3 項： 変更なし。

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)

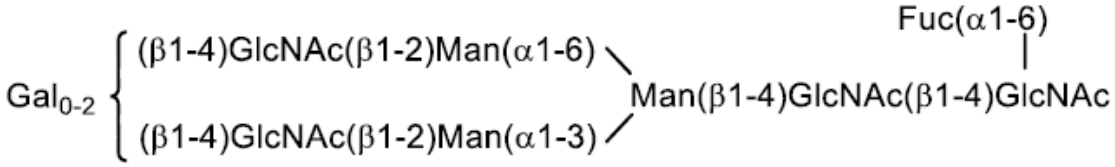
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



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



$C_{6540}H_{10082}N_{1746}O_{2030}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

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

L 鎖　$C_{1040}H_{1615}N_{281}O_{335}S_{6}$

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．

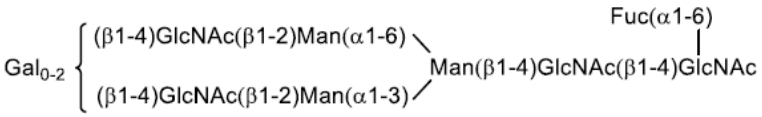
Bimekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human interleukin-17A (IL-17A) and IL-17F monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Bimekizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. 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

＜現行＞

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 RFSGSGSGTD FRLTISSLQP EDFATYYCQQ TWSDPWTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC H 鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYNMAWVRQA PGKGLEWVAT ITYEGRNTYY RDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASPP QYYEGSIYRL WFAHWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP 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  $C_{6540}H_{10082}N_{1746}O_{2030}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖） H 鎖　$C_{2230}H_{3430}N_{592}O_{680}S_{15}$ L 鎖　$C_{1040}H_{1615}N_{281}O_{335}S_{6}$

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	生物由来製品、劇薬（原体及び製剤）、処方箋医薬品
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)　サル　静脈内及び皮下投与　＞200

亜急性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
サル	8 週	静脈内	20, 200	200	200mg/kg/週で、臨床病理学的変化や臨床症状がみられない。
サル	8 週	皮下	50, 200	200	200mg/kg/週で、臨床病理学的変化や臨床症状がみられない。

慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
サル	26 週	皮下	50, 200	＜50	50mg/kg/週群で死亡例がみられ、200mg/kg/週群の一部の動物でみられた皮膚所見は有害所見と考えられたことから、本試験の無毒性量は確定できず。

副作用

副作用発現率：550/1495＝36.8 %　　臨床検査値異常発現率：30/1495＝2.0 %

副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数
口腔カンジダ症	198	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5
鼻咽頭炎	76	結核菌検査偽陽性	3
毛包炎	25	好中球数減少	3
上気道感染	23	体重増加	3
口腔真菌感染	19 等		3 等

［乾癬患者を対象とした第 III 相試験併合データ（日本人 166 例を含む計 1495 例）］

会社	ユーシービージャパン株式会社　　製剤：製造販売

＜変更＞

変更箇所に下線を付記

化学名・別名	
構造式	
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 ○乾癬性関節炎 ○強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
用法・用量	〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉 通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。 なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。 〈乾癬性関節炎〉 通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。 〈強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉 通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	副作用発現率：1240/3278＝37.8 %　臨床検査値異常発現率：100/3278＝3.1 % 副作用の種類　例数 口腔カンジダ症　314 鼻咽頭炎　148 上気道感染　84 尿路感染　51 口腔真菌感染　50 等 臨床検査値異常の種類　例数 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加　22 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　20 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　19 血中ビリルビン増加　11 好中球数減少　9 等 ［乾癬患者、乾癬性関節炎患者及び体軸性脊椎関節炎患者（強直性脊椎炎患者及び 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 相試験併合データ（日本人 224 例を含む計 3278 例）］
会社	

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	評価／参考
4.2.1.1.1	RRUK1940	Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling	UCB Celltech	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日~20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料

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	評価／参考
4.2.1.2.1	40001929	Investigating the cell depletive potential of UCB4940 via ADCC or CDC on IL-17 producing CD4+ T cells in vitro	UCB Biopharma UK	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日~20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料

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	評価／参考
4.2.3.4.3.1	bimekizumab-carcino-assessment-2022	Carcinogenicity Assessment Document - Bimekizumab (updated in 2022)	UCB	_	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料

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	Baeten D, Adamopoulos IE. IL-23 Inhibition in Ankylosing Spondylitis: Where Did It Go Wrong? Front Immunol. 2021;11:623874. doi: 10.3389/fimmu.2020.623874.
4.3.2	Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med. 2015;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066.
4.3.3	Cole S, Murray J, Simpson C, Okoye R, Tyson K, Griffiths M, et al. Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling. Front Immunol. 2020;11:585134. doi: 10.3389/fimmu.2020.585134.
4.3.4	Combe B, Rahman P, Kameda H, Cañete JD, Gallo G, Agada N, et al. Safety results of ixekizumab with 1822.2 patient-years of exposure: an integrated analysis of 3 clinical trials in adult patients with psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther. 2020;22(1):14. doi: 10.1186/s13075-020-2099-0.
4.3.5	Croes M, Öner FC, van Neerven D , Sabir E , Kruyt MC, Blokhuis TJ, et al. Proinflammatory T cells and IL-17 stimulate osteoblast differentiation. Bone. 2016;84:262-70. doi: 10.1016/j.bone.2016.01.010.
4.3.6	Genovese MC, Mysler E, Tomita T, Papp KA, Salvarani C, Schwartzman S, et al. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. Rheumatology (Oxford). 2020;59(12):3834-44. doi:10.1093/rheumatology/keaa189.
4.3.7	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. Ann Rheum Dis. 2018;77(4):523-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212127.
4.3.8	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. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(2):101-11. doi: 10.1038/nrd3365.
4.3.9	Kolbinger F, Loesche C, Valentin M-A, Jiang X, Cheng Y, Jarvis P, et al. β-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A–driven skin pathology in patients with psoriasis. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(3):923-32.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.038.
4.3.10	Lebwohl M, Deodhar A, Griffiths CEM, Menter MA, Poddubnyy D, Bao W, et al. The risk of malignancy in patients with secukinumab-treated psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: analysis of clinical trial and postmarketing surveillance data with up to five years of follow-up. Br J Dermatol. 2021;185(5): 935-44. doi: 10.1111/bjd.20136.
4.3.11	Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III future 5 study. Ann Rheum Dis. 2018;77(6):890-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212687.
4.3.12	Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709.
4.3.13	Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-R, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10086):2317-27. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0.
4.3.14	Noack M, Beringer A, Miossec P. Additive or Synergistic Interactions Between IL-17A or IL-17F and TNF or IL-1β Depend on the Cell Type. Front Immunol. 2019;10:1726. doi: 10.3389/fimmu.2019.01726.
4.3.15	Shah M, Maroof A, Gikas P, Mittal G, Keen R, Baeten D, et al. Dual neutralisation of IL-17F and IL-17A with bimekizumab blocks inflammation-driven osteogenic differentiation of human periosteal cells. RMD Open. 2020;6(2):e001306. doi:10.1136/rmdopen-2020-001306.

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

5.3.1.4 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	実施期間又は報告書作成日	評価／参考
バリデーション報告書（PK、抗BKZ抗体、中和抗体）					
5.3.1.4.1	NCD3091	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 (addendum 1 / addendum 2 / addendum 3)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 /20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 /20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
5.3.1.4.2	NCD3248	Validation of an MSD-ECL method for the quantitation of UCB4940 in human plasma (addendum 3 / addendum 4)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 /20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
5.3.1.4.3	NCD3219	Validation of a MSD ECL method for the quantitation of UCB4940 in lithium-heparin human plasma (original / addendum 1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 /20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
5.3.1.4.4	NCD3427	Inter laboratory method performance evaluation: a MSD ECL method for the determination of UCB4940 in lithium-heparin human plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
5.3.1.4.5	NCD3207	Validation of an MSD-ECL method for the detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma (addendum 3)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
5.3.1.4.6	NCD3541	Partial validation of competitive electro-chemiluminescent immunoassays for the detection of UCB4940 neutralizing antibodies with specificity to either IL-17FF or IL-17AA in human lithium-heparin plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
各臨床試験における抗BKZ抗体測定報告書					
乾癬性関節炎（PsA）					
5.3.1.4.7	NCD3089	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma samples from clinical study PA0008 by electrochemiluminescent immunoassay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.8	NCD3150	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma using MSD ECL assays in support of clinical study PA0009	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
5.3.1.4.9	NCD3362	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (PA0010)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.10	NCD3384	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (PA0011) (original / addendum 1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 /20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.11	NCD3336	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (PA0012/DV0004)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
体軸性脊椎関節炎（axSpA）［強直性脊椎炎（AS）及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）］					
5.3.1.4.12	NCD3094	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma samples from clinical study AS0008 by electrochemiluminescent immunoassay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.13	NCD3145	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma using MSD ECL assays in support of clinical study AS0009	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
5.3.1.4.14	NCD3400	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (AS0010)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.15	NCD3402	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (AS0011)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.16	NCD3013	Determination of anti-UCB4940 antibodies in human plasma using the MSD platform, in support of phase 2A clinical study AS0013 (original / amendment 1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 /20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
5.3.1.4.17	NCD3604	Detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma by electrochemiluminescence (UP0067)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
各臨床試験における中和抗体測定報告書					
乾癬性関節炎（PsA）					
5.3.1.4.18	NCD3614	Detection of anti-UCB4940 neutralizing antibodies in human lithium-heparin plasma using IL-17AA- and IL-17FF-specific CLBA methods (PA0010)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.19	NCD3615	Detection of anti-UCB4940 neutralizing antibodies in human lithium-heparin plasma using IL-17AA- and IL-17FF-specific CLBA methods (PA0011)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.20	NCD3695	Detection of anti-UCB4940 neutralizing antibodies in human lithium-heparin plasma using IL-17AA- and IL-17FF-specific CLBA methods (PA0012)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
体軸性脊椎関節炎（axSpA）［強直性脊椎炎（AS）及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）］					
5.3.1.4.21	NCD3612	Detection of anti-UCB4940 neutralizing antibodies in human lithium-heparin plasma using IL-17AA- and IL-17FF-specific CLBA methods (AS0010)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.22	NCD3613	Detection of anti-UCB4940 neutralizing antibodies in human lithium-heparin plasma using IL-17AA- and IL-17FF-specific CLBA methods (AS0011)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料

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	実施期間又は報告書作成日	評価／参考
5.3.3.1.1	UP0067	A randomized, double-blind, placebo-controlled single dose study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of bimekizumab in healthy Chinese subjects 治験総括報告書（外国試験）	—	2020年12月～2021年6月	参考資料
健康被験者対象試験におけるPK測定報告書					
5.3.3.1.2	NCD3567	Determination of UCB4940 concentration in lithium-heparin human plasma by MSD, in support of clinical study UP0067	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料

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	実施期間又は報告書作成日	評価／参考
乾癬性関節炎（PsA）					
5.3.3.2.1	NCD3088	Determination of UCB4940 in human plasma samples from clinical study PA0008 by electrochemiluminescent immunoassay (amendment 1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.3.2.2	NCD3149	Determination of UCB4940 in human plasma using MSD ECL assays in support of clinical study PA0009 (amendment 1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
5.3.3.2.3	NCD3361	Quantitation of UCB4940 (bimekizumab) in human plasma samples using an MSD-ECL method (PA0010)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.3.2.4	NCD3383	Quantitation of UCB4940 (bimekizumab) in human plasma samples using an MSD-ECL method (PA0011) (original / addendum 1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 /20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.3.2.5	NCD3335	Quantitation of UCB4940 (bimekizumab) in human plasma samples using an MSD-ECL method (PA0012/DV0004)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
体軸性脊椎関節炎（axSpA）［強直性脊椎炎（AS）及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）］					
5.3.3.2.6	NCD3093	Determination of UCB4940 in human plasma samples from clinical study AS0008 by electrochemiluminescent immunoassay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.3.2.7	NCD3144	Determination of UCB4940 in human plasma using MSD ECL assays in support of clinical study AS0009	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
5.3.3.2.8	NCD3527	Determination of UCB4940 concentration in lithium-heparin human plasma by MSD, in support of clinical study AS0010	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.3.2.9	NCD3399	Quantitation of UCB4940 (bimekizumab) in human plasma samples using an MSD-ECL method (AS0010)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.3.2.10	NCD3566	Determination of UCB4940 concentration in lithium-heparin human plasma by MSD, in support of clinical study AS0011	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.3.2.11	NCD3401	Quantitation of UCB4940 (bimekizumab) in human plasma samples using an MSD-ECL method (AS0011)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.3.2.12	NCD3012	Determination of UCB4940 in human plasma, from clinical study AS0013 by electrochemiluminescent immunoassay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料

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	実施期間又は報告書作成日	評価／参考
5.3.3.5.1	CL0463	Development of a population PKPD model to establish the dose-exposure-response relationship between bimekizumab and psoriasis area severity index (PASI) in adult participants with active psoriatic arthritis	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（申請電子データセット提出有）
5.3.3.5.2	CL0464	Development of population PKPD model to establish the dose exposure response relationship between bimekizumab and ACR20/50/70 response to support dose selection for phase 3 studies in PsA program	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（申請電子データセット提出有）
5.3.3.5.3	CL0536	Population PKPD modelling of the ASAS and ASDAS responses following bimekizumab (UCB-4940) administration in patients with active ankylosing spondylitis / Population PK model for bimekizumab (UCB4940) in patients with active ankylosing spondylitis	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 /20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（申請電子データセット提出有）
5.3.3.5.4	CL0538	Population PK analysis of bimekizumab in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（申請電子データセット提出有）
5.3.3.5.5	CL0539	Population PK-PD modeling of ASAS response following bimekizumab subcutaneous administration in patients with axial spondyloarthritis	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（申請電子データセット提出有）
5.3.3.5.6	CL0540	Population PK-PD modeling of PASI and ACR response following bimekizumab subcutaneous administration in patients with psoriatic arthritis	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（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

乾癬性関節炎（PsA）

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	実施期間又は報告書作成日	評価／参考
5.3.5.1.1	PA0008	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）	—	2016年10月～2018年7月	評価資料（申請電子データセット提出有）
5.3.5.1.2	PA0010	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Reference Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants with Active Psoriatic Arthritis 24週時中間報告書（国際共同試験：日本人及び外国人成人対象）	—	2019年5月～20[redacted]年[redacted]月（データカットオフ）	評価資料（申請電子データセット提出有）
5.3.5.1.3	PA0011	A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects with Active Psoriatic Arthritis 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）	—	2019年3月～2022年2月	評価資料（申請電子データセット提出有）
5.3.5.1.8	PA0010-final	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Reference Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants with Active Psoriatic Arthritis 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)	—	2019年5月～2022年7月	評価資料(申請電子データセット提出有)

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	実施期間又は報告書作成日	評価／参考
5.3.5.2.1	PA0009	A multicenter, open-label, follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of bimekizumab in subjects with psoriatic arthritis 治験総括報告書（外国試験）	—	2017年11月～2020年10月	参考資料
5.3.5.2.2	PA0012 Japan Self-administration	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy Of Bimekizumab in the Treatment of Subjects with Active Psoriatic Arthritis 日本人症例のみを対象とした中間報告書（国際共同試験：日本人及び外国人成人対象）	—	2020年2月～20[redacted]年[redacted]月（データカットオフ）	評価資料
5.3.5.2.3	DV0004	A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringe or Auto-Injector for the Subcutaneous Self-Injection of Bimekizumab Solution by Subjects with Active Psoriatic Arthritis 治験総括報告書（外国試験）	—	2019年8月～2020年11月	参考資料
5.3.5.2.4	PA0012-Narrative-Clinical-Data-Cut-04-Jan-2022	PA0012 Clinical safety narratives - Clinical Data Cut 04 Jan 2022 PA0012試験 ISS作成時有害事象の叙述一覧	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（データカットオフ）	参考資料
5.3.5.2.8	PA0012-Narrative-Clinical-Data-Cut-20-May-2022	PA0012 Clinical safety narratives - Clinical Data Cut 20 May 2022 PA0012試験 Safety Update作成時有害事象の叙述一覧	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月(データカットオフ)	参考資料

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	実施期間又は報告書作成日	評価／参考
5.3.5.3.1	ISI	Bimekizumab: Integrated Summary of Immunogenicity - PsA/axSpA	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず
5.3.5.3.2	ISE-PsA	Bimekizumab: Integrated Summary of Efficacy - PsA	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず(申請電子データセット提出有)
5.3.5.3.3	ISS-PsA	Bimekizumab: Integrated Summary of Safety - PsA	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず(申請電子データセット提出有)
5.3.5.3.4	SUSAR listing for ongoing studies	SUSAR Report for Bimekizumab - PsA/axSpA (Study ID: PA0012; AS0009; AS0014; PS0014; PS0015; PS0032; HS0003, HS0004, HS0005)	—	20[redacted]年[redacted]月（データカットオフ）	該当せず
5.3.5.3.7	ISI Update	Bimekizumab: Integrated Summary of Immunogenicity - PsA/axSpA - Update	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず
5.3.5.3.8	Safety Update-PsA	Bimekizumab: Safety Update - PsA	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず(申請電子データセット提出有)

体軸性脊椎関節炎（axSpA）［強直性脊椎炎（AS）及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）］					
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	実施期間又は報告書作成日	評価／参考
5.3.5.1.4	AS0008	A Multicenter, Phase 2B, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in subjects with Active Ankylosing Spondylitis 治験総括報告書（外国試験）	—	2016年4月～2018年8月	評価資料（申請電子データセット提出有）
5.3.5.1.5	AS0010	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Bimekizumab In Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis 24週時中間報告書（国際共同試験：日本人及び外国人成人対象）	—	2019年4月～20[redacted]年[redacted]月（データカットオフ）	評価資料（申請電子データセット提出有）
5.3.5.1.6	AS0011	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Bimekizumab In Subjects With Active Ankylosing Spondylitis 24週時中間報告書（国際共同試験：日本人及び外国人成人対象）	—	2019年4月～20[redacted]年[redacted]月（データカットオフ）	評価資料（申請電子データセット提出有）
5.3.5.1.7	AS0013	A multicenter, Phase 2a, randomized, Investigator-blind, subject-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab and certolizumab pegol in subjects with active ankylosing spondylitis 治験総括報告書（外国試験）	—	2017年10月～2020年5月	参考資料
5.3.5.1.9	AS0010-final	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Bimekizumab In Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis 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)	—	2019年4月～2022年7月	評価資料(申請電子データセット提出有)
5.3.5.1.10	AS0011-final	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Bimekizumab In Subjects With Active Ankylosing Spondylitis 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)	—	2019年4月～2022年8月	評価資料(申請電子データセット提出有)
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	実施期間又は報告書作成日	評価／参考
5.3.5.2.5	AS0009	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy Of Bimekizumab in Subjects with Ankylosing Spondylitis 中間報告書（外国試験）	—	2017年11月～20[redacted]年[redacted]月（データカットオフ）	参考資料
5.3.5.2.6	AS0014-Japan interim CSR	A Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants with Active Axial Spondyloarthritis, Ankylosing Spondylitis, and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis 日本人症例のみを対象とした中間報告書(国際共同試験:日本人及び外国人成人対象)	—	2020年6月～20[redacted]年[redacted]月（データカットオフ）	評価資料（申請電子データセット提出有）
5.3.5.2.7	AS0014-Narrative-Clinical-Data-Cut-20-Dec-2021	AS0014 Clinical safety narratives - Clinical Data Cut 20 Dec 2021 AS0014試験 ISS作成時有害事象の叙述一覧	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（データカットオフ）	参考資料
5.3.5.2.9	AS0009-Narrative-Clinical-Data-Cut-04-Jul-2022	AS0009 Clinical safety narratives - Clinical Data Cut 04 Jul 2022 AS0009試験 Safety Update作成時有害事象の叙述一覧	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月(データカットオフ)	参考資料
5.3.5.2.10	AS0014-Narrative-Clinical-Data-Cut-01-Jul-2022	AS0014 Clinical safety narratives - Clinical Data Cut 01 Jul 2022 AS0014試験 Safety Update作成時有害事象の叙述一覧	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月(データカットオフ)	参考資料

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	実施期間又は報告書作成日	評価／参考
5.3.5.3.5	ISE-axSpA	Bimekizumab: Integrated Summary of Efficacy - axSpA	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（申請電子データセット提出有）
5.3.5.3.6	ISS-axSpA	Bimekizumab: Integrated Summary of Safety - axSpA	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（申請電子データセット提出有）
5.3.5.3.9	Efficacy Update-axSpA	Bimekizumab: Efficacy Update - axSpA	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（申請電子データセット提出有）
5.3.5.3.10	Safety Update-axSpA	Bimekizumab: Safety Update - axSpA	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（申請電子データセット提出有）

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	表題
5.3.7.1	症例一覧表：PA0008、PA0010、PA0011、PA0012（日本人集団）、AS0008、AS0010、AS0011
5.3.7.2	有害事象一覧表：PA0008、PA0010、PA0011、PA0012（日本人集団）、AS0008、AS0010、AS0011
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表：PA0008、PA0010、PA0011、PA0012（日本人集団）、AS0008、AS0010、AS0011
5.3.7.4	臨床検査値一覧表：PA0008、PA0010、PA0011、PA0012（日本人集団）、AS0008、AS0010、AS0011

5.4 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
乾癬性関節炎（PsA）	
5.4.1	朝比奈昭彦, 梅澤慶紀, 大槻マミ太郎, et al. ;日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会. 乾癬性関節炎診療ガイドライン2019. 日皮会誌. 2019;129(13):2675-733.
5.4.2	Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: A Danish nationwide cohort study. J Intern Med. 2011;270(2):147-57.
5.4.3	Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D, et al. Clinical and demographic factors influence on anxiety and depression in early psoriatic arthritis (ePsA). Clin Exp Rheumatol. 2013;31(2):318-9.
5.4.4	Bavière W, Deprez X, Houvenagel E, et al. Association Between Comorbidities and Quality of Life in Psoriatic Arthritis: Results from a Multicentric Cross-sectional Study. J Rheumatol. 2020;47(3):369-76.
5.4.5	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.
5.4.6	Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(2):143-9.
5.4.7	Cella D, Wilson H, Shalhoub H, et al. Content validity and psychometric evaluation of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue in patients with psoriatic arthritis. J Patient Rep Outcomes. 2019;3(1):30.
5.4.8	Charlton R, Green A, Shaddick G, et al. Risk of uveitis and inflammatory bowel disease in people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2018;77(2):277-80.
5.4.9	Cipollini V, Anrather J, Orzi F, et al. Th17 and cognitive impairment: possible mechanisms of action. Front Neuroanat. 2019;13:95.
5.4.10	Coates LC, McInnes IB, Merola JF, et al. Safety and efficacy of bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a Phase 2b randomized controlled trial and its open-label extension study. Arthritis Rheumatol. 2022. Accepted article. Available online at https://doi.org/10.1002/art.42280.
5.4.11	Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol. 2022a; published online 27 Jun 2022.
5.4.12	Crowe B, Chuang-Stein C, Lettis S, et al. Reporting adverse drug reactions in product labels. Ther Innov Regul Sci. 2016;50(4):455-63.
5.4.13	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.
5.4.14	Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, et al. Recommendations for systematic statistical computation of immunogenicity cut points. AAPS J. 2017;19(5):1487-98.
5.4.15	Egeberg A, Skov L, Gislason GH, et al. Incidence and prevalence of psoriasis in Denmark. Acta Derm Venereol. 2017;97(7):808-12.
5.4.16	Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. Neuroscience. 2013;246:199-229.
5.4.17	Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, et al. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. Drugs Context. 2020;9:2020-2-1.
5.4.18	Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. Drug Saf. 2009;32(1):55-68.
5.4.19	Fujishima S, Watanabe H, Kawaguchi M, et al. Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2010;302(7):499-505.
5.4.20	Fujita H, Ohtsuki M, Morita A, et al. Safety and effectiveness of secukinumab in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: Real-world evidence in Japan. J Dermatol. 2021;48(2):175-83.
5.4.21	García Porrúa C, Maceiras Pan FJ, Mosquera Martínez JA, et al. Epidemiological Characteristics and Adverse Events of Patients with Psoriatic Arthritis Undergoing Treatment with Biological Therapies in Galicia. Reumatol Clin (Engl Ed). 2021;17(3):150-4.
5.4.22	Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2-Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. J Am Acad Dermatol. 2021;84(5):1254-68.
5.4.23	Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA, et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. Arthritis Rheum. 2010;62(4):929-39.
5.4.24	Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):569-79
5.4.25	Glatt S, Baeten D, Baker T, 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. Ann Rheum Dis. 2018;77(4):523-32.
5.4.26	Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700-12.
5.4.27	Gossec L, de Wit M, Kiltz U, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):1012-9.
5.4.28	Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, et al. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2021;41(2):275-84.
5.4.29	Hagberg KW, Li L, Peng M, et al. Rates of cancers and opportunistic infections in patients with psoriatic arthritis compared with patients without psoriatic arthritis. J Clin Rheumatol. 2016;22(5):241-7.
5.4.30	Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. Clin Dev Immunol. 2011;2011:345803.
5.4.31	Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2006;33(11):2167-72.
5.4.32	Harper EG, Guo C, Rizzo H, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. J Invest Dermatol. 2009;129(9):2175-83.
5.4.33	Højgaard P, Klokker L, Orbai A-M, et al. A systematic review of measurement properties of patient reported outcome measures in psoriatic arthritis: a GRAPPA-OMERACT initiative. Semin Arthritis Rheum 2018;47(5):654-65.
5.4.34	Holmes SE, Hinz R, Conen S, et al. Elevated Translocator Protein in Anterior Cingulate in Major Depression and a Role for Inflammation in Suicidal Thinking: A Positron Emission Tomography Study. Biol Psychiatry. 2018;83(1):61-9.

5.4.35	Houttekiet C, de Vlam K, Neerinckx B, et al. Systematic review of the use of CRP in clinical trials for psoriatic arthritis: a concern for clinical practice? RMD Open. 2022;8(1):e001756.
5.4.36	Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Sci Transl Med. 2010;2(52):52-72.
5.4.37	Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):677-98.
5.4.38	Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoepithelial bacterial infection and allergic responses. Immunity. 2009;30(1):108-19.
5.4.39	Jamnitski A, Visman IM, Peters MJL, et al. Prevalence of cardiovascular diseases in psoriatic arthritis resembles that of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):875-6.
5.4.40	Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. Br J Dermatol. 2009;160(2):319-24.
5.4.41	Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, et al. An overview of psoriatic arthritis - epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(21-22):791-5.
5.4.42	Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015; 5(1): e006450.
5.4.43	Langley RG, Feldman SR, Han C, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2010;63(3):457-65.
5.4.44	Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. P T. 2010;35(12):680-9.
5.4.45	Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2012;366(13):1190-9.
5.4.46	Leung YY, Tillett W, Hojgaard P, et al. Test-retest reliability for HAQ-DI and SF-36 PF for the measurement of physical function in psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2021;48(10):1547-51.
5.4.47	Li W, Deng G, Li M, et al. Roles of Mucosal Immunity against Mycobacterium tuberculosis Infection. Tuberc Res Treat. 2012;2012:791728.
5.4.48	Li X, Andersen KM, Chang HY, et al. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2020;79(2):285-91.
5.4.49	Liu W, Ma W, Liu H, et al. Stroke risk in arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. PLoS One. 2021;16(3):e0248564.
5.4.50	Makredes M, Robinson D Jr, Bala M, et al. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):405-10.
5.4.51	Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. Br J Clin Pharmacol. 1998;46(5):505-11.
5.4.52	McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. Rheumatology (Oxford). 2003;42(6):778-83.
5.4.53	McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013; 382(9894):780-9.
5.4.54	McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;386(9999):1137-46.
5.4.55	McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. Ann Rheum Dis. 2014;73(2):349-56.
5.4.56	Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of Interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. N Engl J Med. 2015;373(14):1329-39.
5.4.57	Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature. 2007;449(7164):819-26.
5.4.58	Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. J Invest Dermatol. 2018;138(4):760-7.
5.4.59	Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):545-68.
5.4.60	Oh EH, Ro YS, Kim JE. Epidemiology and cardiovascular comorbidities in patients with psoriasis: A Korean nationwide population-based cohort study. J Dermatol. 2017;44(6):621-9.
5.4.61	Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, et al. Prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis in Japan. J Rheumatol. 2015;42(8):1439-42.
5.4.62	Pakchotanon R, Ye JY, Cook RJ, et al. Liver Abnormalities in Patients with Psoriatic Arthritis. J Rheumatol. 2020; 47(6):847-53.
5.4.63	Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. N Engl J Med. 2012;366(13):1181-9.
5.4.64	Picard M, Galvão VR. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):600-9.
5.4.65	Pittam B, Gupta S, Harrison NL, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2020;59(9):2199-206.
5.4.66	Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. BMJ. 2000;320(7241):1036.
5.4.67	Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. Mol Cell Biochem. 2012;359(1-2):419–29.
5.4.68	Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021a;397(10273):487-98.
5.4.69	Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021b;385(2):142-52.
5.4.70	Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):990-9.

5.4.71	Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(10):957-70.
5.4.72	Ritchlin CT, Kavanaugh A, Merola JF, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet. 2020;395(10222):427-40.
5.4.73	Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22(4):375-80.
5.4.74	Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):770-6.
5.4.75	Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25-31.
5.4.76	Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, et al. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:25.
5.4.77	Shah M, Maroof A, Gikas P, et al. Dual neutralisation of IL-17F and IL-17A with bimekizumab blocks inflammation-driven osteogenic differentiation of human periosteal cells. RMD Open. 2020;6(2):e001306.
5.4.78	Sheahan A, Suruki R, Taylor PC, et al. Depression and suicidality are common in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis, and rates are comparable to those in psoriasis. Ann Rheum Dis. 2017;76:1459.
5.4.79	Srinivas C, Odsbu I, Linder M. Risk of common infections among individuals with psoriasis in Sweden: A nationwide cohort study comparing secukinumab to ustekinumab. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020;29(12):1562-9.
5.4.80	Stark MA, Huo Y, Burcin TL, et al. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. Immunity. 2005;22(3):285-94.
5.4.81	Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. Cytokine Growth Factor Rev. 2010;21(6):455-62.
5.4.82	Tran C, Knowles SR, Liu BA, et al. Gender differences in adverse drug reactions. J Clin Pharmacol. 1998;38(11):1003-9.
5.4.83	Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, et al. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156(4):421-9.
5.4.84	Vivekanantham A, McGagh D, Coates LC. Current treatments and recommendations for psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2021;35(2):101680.
5.4.85	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.
5.4.86	Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):130-41.
5.4.87	Watanabe H, Kawaguchi M, Fujishima S, et al. Functional characterization of IL-17F as a selective neutrophil attractant in psoriasis. J Invest Dermatol. 2009;129(3):650-6.
5.4.88	Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu Rev Immunol. 2007;25:821-52.
5.4.89	Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al. Prevalence and current therapies of psoriatic arthritis in Japan: A survey by the Japanese Society of Psoriasis Research in 2016. J Dermatol. 2017;44(6): e121.
5.4.90	Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al. Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. J Dermatol. 2016;43(10):1193-6.
5.4.91	Zohar A, Cohen AD, Bitterman H, et al. Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis. Clin Rheumatol. 2016;35(11):2679-84.
体軸性脊椎関節炎（axSpA）［強直性脊椎炎（AS）及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）］	
5.4.92	Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? RMD Open. 2015;15;1(Suppl 1):e000053.
5.4.93	Baraliakos X, Deodhar A, Dougados M, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from a Phase 2b Randomized Controlled Trial and its Open-Label Extension Study. Arthritis Rheumatol. 2022. Online ahead of print (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35829672/); accessed 05 Aug 2022.
5.4.94	Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, et al. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):102.
5.4.95	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.（PsA 5.4.5と同一）
5.4.96	Bohn R, Cooney M, Deodhar A, et al. Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(2):263-74.
5.4.97	Braun J. Axial spondyloarthritis: thoughts about nomenclature and treatment targets. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(4 Suppl 73):S132-5.
5.4.98	Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor α agents. Arthritis Rheum. 2007;57(4):639-47.
5.4.99	Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379-90.
5.4.100	Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. Ann Rheum Dis. 1996;55(4):268-70.
5.4.101	Burgos-Vargas R, Wei JCC, Rahman MU, et al. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):132.
5.4.102	Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNFα blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1241-8.
5.4.103	Celkys K, Ly J, Soden M. Serious infection rates with biological disease modifying anti-rheumatic agents (bdmards) and predisposing factors: a 5-year retrospective review. Ann Rheum Dis. 2020;79(S1):1249-50.
5.4.104	Cella D, Lai JS, Chang CH, et al. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. Cancer. 2002;94(2):528-38.
5.4.105	Choi SJ, Oh JS, Hong S, et al. Liver enzyme elevation in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a single-center historical cohort study. Korean J Intern Med. 2020;35(3):723-31.
5.4.106	Cipollini V, Anrather J, Orzi F, et al. Th17 and cognitive impairment: Possible mechanisms of action. Front Neuroanat. 2019;13:95.（PsA 5.4.9と同一）

5.4.107	Crowe B, Chuang-Stein C, Lettis S, et al. Reporting adverse drug reactions in product labels. Ther Innov Regul Sci. 2016;50(4) 455-63.（PsA 5.4.12と同一）
5.4.108	Curtis JR, Harrold LR, Asgari MM, et al. Diagnostic prevalence of ankylosing spondylitis using computerized health care data, 1996 to 2009: Underrecognition in a US health care setting. Perm J. 2016;20(4):15-151.
5.4.109	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.（PsA 5.4.13と同一）
5.4.110	Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, 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.
5.4.111	Davidson L, van den Reek JMPA, Bruno M, et al. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: A real-world observational study of multiple independent sources. Lancet Reg Health Eur. 2021;13:100266.
5.4.112	Deng C, Li W, Fei Y, et al. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:32063.
5.4.113	Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, et al. Recommendations for systematic statistical computation of immunogenicity cut points. AAPS J. 2017;19(5):1487- 98.（PsA 5.4.14と同一）
5.4.114	Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, et al. 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.
5.4.115	Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. 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.
5.4.116	Fabre J, Giustiniani J, Garbar C, et al. Targeting the tumor microenvironment: the protumor effects of IL-17 related to cancer type. Int J Mol Sci. 2016;17(9):1433.
5.4.117	Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. Neuroscience. 2013;246:199-229.（PsA 5.4.16と同一）
5.4.118	Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, et al. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. Drugs Context. 2020;9:2020-2-1.（PsA 5.4.17と同一）

5.4.119	Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. Drug Saf. 2009;32(1):55-68.（PsA 5.4.18と同一）
5.4.120	Fragoulis GE, Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: what, when and how? Rheumatology (Oxford). 2020;59(Suppl 4):iv79-iv89.
5.4.121	Gao X, Wendling D, Botteman MF, et al. Clinical and economic burden of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis patients treated with anti-tumor necrosis factor agents. J Med Econ. 2012;15(6):1054-63.
5.4.122	Glatt S, Baeten D, Baker T, 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. Ann Rheum Dis. 2018;77(4):523-32.（PsA 5.4.25と同一）
5.4.123	Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. Clin Dev Immunol. 2011;2011:345803.（PsA 5.4.30と同一）
5.4.124	Holmes SE, Hinz R, Conen S, et al. Elevated translocator protein in anterior cingulate in major depression and a role for inflammation in suicidal thinking: a positron emission tomography study. Biol Psychiatry. 2018;83(1):61-9.（PsA 5.4.34と同一）
5.4.125	Houttekiet C, de Vlam K, Neerinckx B, et al. Systematic review of the use of CRP in clinical trials for psoriatic arthritis: a concern for clinical practice? RMD Open. 2022;8(1):e001756.（PsA 5.4.35と同一）
5.4.126	Hudesman DP, Chakravarty SD, Emond B, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with inflammatory bowel disease among patients with chronic inflammatory diseases: a retrospective cohort study. BMC Rheumatol. 2020;4:16.
5.4.127	Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoepithelial bacterial infection and allergic responses. Immunity. 2009;30(1):108-19.（PsA 5.4.38と同一）
5.4.128	Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(9):1415-22.
5.4.129	Kim JH, Choi IA. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with spondyloarthritis: A meta-analysis. Int J Rheum Dis. 2021;24(4):477-86.
5.4.130	Kopplin LJ, Mount G, Suhler EB. Review for Disease of the Year: Epidemiology of HLA-B27 Associated Ocular Disorders. Ocul Immunol Inflamm. 2016;24(4):470-5.
5.4.131	Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Arch Dermatol. 2010;146(8):891-5.
5.4.132	Langley RG, Feldman SR, Han C, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2010;63(3):457-65.（PsA 5.4.43と同一）
5.4.133	Li S, Yu M, Li H, et al. IL-17 and IL-22 in cerebrospinal fluid and plasma are elevated in Guillain-Barré syndrome. Mediators Inflamm. 2012;2012:260473.
5.4.134	López-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. RMD Open. 2019;5(2):e001108.
5.4.135	Matsubara Y, Nakamura Y, Tamura N, et al. A nationwide questionnaire survey on the prevalence of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in Japan. Mod Rheumatol. 2022;32(5):960-7.
5.4.136	Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. Br J Clin Pharmacol. 1998;46(5):505-11.（PsA 5.4.51と同一）
5.4.137	Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature. 2007;449(7164):819-26.（PsA 5.4.57と同一）
5.4.138	Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):1016-23.
5.4.139	Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. J Immunol. 2009;183(7):4169-75.
5.4.140	Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2021;80(12):1511-21. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221035.
5.4.141	Picard M, Galvão VR. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):600-9.（PsA 5.4.64と同一）
5.4.142	Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013;5(1):45-54.
5.4.143	Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. Ann Rheum Dis. 2012a;71(12):1998-2001.
5.4.144	Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Ann Rheum Dis. 2012;71(10):1616-22.
5.4.145	Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021a;397(10273):487-98.（PsA 5.4.68と同一）
5.4.146	Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021b;385(2):142-52.（PsA 5.4.69と同一）
5.4.147	Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics. 1993;4(5):353-65.
5.4.148	Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, et al. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. Arthritis Rheum. 2012a;64(5):1407-11.
5.4.149	Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):905-10.
5.4.150	Revicki DA, Rentz AM, Luo MP, et al. Psychometric characteristics of the short form 36 health survey and functional assessment of chronic illness Therapy-Fatigue subscale for patients with ankylosing spondylitis. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:36.
5.4.151	Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, et al. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. Nat Rev Rheumatol. 2021;17(2):109-18.
5.4.152	Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthritis Rheum. 2009c;60(3):717-27.
5.4.153	Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009b;68(6):777-83.
5.4.154	Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. Ann Rheum Dis. 2019;78(4):473-9.
5.4.155	Shah M, Maroof A, Gikas P, et al. Dual neutralisation of IL-17F and IL-17A with bimekizumab blocks inflammation-driven osteogenic differentiation of human periosteal cells. RMD Open. 2020;6(2):e001306.（PsA 5.4.77と同一）

5.4.156	Sheahan A, Suruki R, Taylor PC, et al. Depression and suicidality are common in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis, and rates are comparable to those in psoriasis. Ann Rheum Dis. 2017;76:1459.（PsA 5.4.78と同一）
5.4.157	Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390(10089):73-84.
5.4.158	Sloan VS, Sheahan A, Stark JL, et al. Opioid Use in Patients with Ankylosing Spondylitis Is Common in the United States: Outcomes of a Retrospective Cohort Study. J Rheumatol. 2019;46(11):1450-7.
5.4.159	Stark MA, Huo Y, Burcin TL, et al. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. Immunity. 2005;22(3):285-94.（PsA 5.4.80と同一）
5.4.160	Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013; 65(8):1299-306.
5.4.161	Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. Cytokine Growth Factor Rev. 2010;21(6):455-62.（PsA 5.4.81と同一）
5.4.162	Toussirot E. The Risk of Cardiovascular Diseases in Axial Spondyloarthritis. Current Insights. Front Med (Lausanne). 2021;8:782150.
5.4.163	van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis. 2020;79(5):595-604.
5.4.164	van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.
5.4.165	van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a family and population study. Br J Rheumatol. 1983;22(4 Suppl 2):18-9.
5.4.166	van Tubergen A, Black PM, Coteur G. Are patient-reported outcome instruments for ankylosing spondylitis fit for purpose for the axial spondyloarthritis patient? A Qualitative and Psychometric Analysis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(10):1842-51.
5.4.167	Walsh JA, Song X, Kim G, et al. Evaluation of the comorbidity burden in patients with ankylosing spondylitis treated with tumour necrosis factor inhibitors using a large administrative claims data set. J Pharm Health Serv Res. 2018a;9(2):115-21.
5.4.168	Walsh JA, Song X, Kim G, et al. Evaluation of the comorbidity burden in patients with ankylosing spondylitis using a large US administrative claims data set. Clin Rheumatol. 2018b;37(7):1869-78.
5.4.169	Wang S, He Q, Shuai Z. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2018;37(2):439-50.
5.4.170	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.（PsA 5.4.85と同一）
5.4.171	Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(2):282-98.
5.4.172	Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71(10):1285-99.
5.4.173	Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):130-41.（PsA 5.4.86と同一）
5.4.174	Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu Rev Immunol. 2007;25:821-52.（PsA 5.4.88と同一）
5.4.175	Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, et al. Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. Arthritis Rheum. 1995;38(11):1672-7.
5.4.176	Yang B, Kang H, Fung A, et al. The role of interleukin 17 in tumour proliferation, angiogenesis, and metastasis. Mediators Inflamm. 2014;2014:623759.
5.4.177	Ye B, Tao T, Zhao A, et al. Blockade of IL-17A/IL-17R pathway protected mice from sepsis-associated encephalopathy by inhibition of microglia activation. Mediators Inflamm. 2019;2019:8461725.
5.4.178	Zhao S, Thong D, Miller N, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):140.
5.4.179	Zhao SS, Robertson S, Reich T, et al. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: Systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2020;59(S4): iv47-iv57.
5.4.180	Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2010;10(4):248-56. Erratum in: Nat Rev Immunol. 2011;11(8):565.

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.S	原薬
3.2.P	製剤
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

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	薬物動態試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
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	生殖発生毒性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験

第5部（モジュール5）臨床試験報告書

項目番号	項目
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA) 試験報告書
5.3.1.2	比較BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3	*In Vitro-In Vivo* 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
5.3.3.4	外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
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書