

審議結果報告書

令和 6 年 9 月 5 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ、同皮下注160mgオートインジェクター
[一 般 名] ビメキズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年11月10日

[審 議 結 果]

令和 6 年 8 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は残余期間（令和 12 年 1 月 19 日まで）とされた。

[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。

審査報告書

令和6年8月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター
[一 般 名] ビメキズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和5年11月10日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1.0 mL）中にビメキズマブ（遺伝子組換え）160 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の化膿性汗腺炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 既存治療で効果不十分な下記疾患
○尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
○乾癬性関節炎
○強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
化膿性汗腺炎

（下線部追加、点線部は令和5年12月22日付けで変更）

[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 320 mg 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 160 mg 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 160 mg を4週間隔で皮下注射する。.....

.....〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回 320 mg を初回から16週までは2週間隔で皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜2週間隔又は4週間隔を選択することができる。

（下線部追加、点線部は令和5年12月22日付で変更）

[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。

審査報告 (1)

令和 6 年 7 月 2 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター
[一 般 名] ビメキズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 10 日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1.0 mL）中にビメキズマブ（遺伝子組換え）160 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・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
○化膿性汗腺炎

(下線部追加)

[申請時の用法・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 320 mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。
なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。
〈化膿性汗腺炎〉
通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320 mg を初回から 16 週までは 2 週間隔で皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	28
10. その他	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター」（本剤）の有効成分であるビメキズマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、英国 UCB Celltech により創製されたヒト IL-17A 及び IL-17F に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、本邦では 2022 年 1 月に「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」、2023 年 12 月に「既存治療で効果不十分な下記疾患 乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」の効能・効果で承認されている。

化膿性汗腺炎（HS）は、慢性、炎症性、再発性、消耗性の皮膚毛包性疾患である。通常、思春期以降に、アポクリン腺の多い腋窩、鼠径、肛門性器部、臀部等の皮膚深層に有痛性結節、膿瘍、瘻孔、瘢痕等が生じ、重症例では瘻孔が複雑に交通して迷路のような穿掘性皮下瘻孔（排膿路）を形成し、膿性、漿液性、血性の分泌物を排泄するため、悪臭を生じる（診療の手引き）。HS は欧米では女性に多く、腋窩・乳房型が多い一方、本邦では男性優位で臀部型が多いといった違いはあるものの（診療の手引き）、HS の病理組織学的所見は国内外において類似している（皮膚臨床 2006; 48: 977-85、Br J Dermatol 1995; 133: 254-8）。

HS の重症度は喫煙及び肥満と相関すると報告されており（J Invest Dermatol 2013; 133: 97-103）、HS 治療は、まず禁煙や減量等の生活指導を行い、軽症例では抗菌薬の外用やテトラサイクリン系抗菌薬等の内服治療が行われ、再発を繰り返す病変に対しては局所切除が行われる。また、病変が広範囲に及ぶ又は孤立性病変が多発している場合には生物製剤の投与が考慮され、前者ではアダリムマブで炎症を抑制し、病変範囲を縮小させた後に外科的切除が、後者では可能な限り病変切除を行った後、残存病変の治癒又は再発抑制のためにアダリムマブの投与が行われる（診療の手引き）。

HS 患者の皮膚病変部では TNF α 等の炎症性サイトカインの局所濃度が高いことに加えて、IL-17 の発現が亢進していることが報告されており（Front Immunol 2020; 11: 594735、Clin Exp Immunol 2020; 201: 121-34）、Th17 細胞から産生される IL-17 は、好中球から核内クロマチンや顆粒からなる Neutrophil extracellular traps (NETs) を放出させ、更なる炎症を惹起すると考えられている（診療の手引き）。本薬は、IL-17A 及び IL-17F に結合し、その生物活性を中和する薬剤であることから、HS に対する治療効果が期待できるとして開発が進められた。

本剤の HS に対する臨床開発は 2017 年 9 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。海外においては、2024 年 6 月時点で、HS に対する治療薬として欧州の 31 の国又は地域で承認されており、米国では審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされたが、新たに本薬を用いた HS に対する効力を裏付ける試験として、海外第Ⅱ相試験の被験者から採取した皮膚組織における遺伝子発現を検討した成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 HS 皮膚病変部における遺伝子発現に対する作用 (CTD 4.2.1.1.2)

HS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (7.1.1 項参照) の被験者 32 例から採取した皮膚組織を用いて、RNA シークエンス解析により本剤投与前後の遺伝子発現が検討された。ベースライン時の HS 患者の病変部では非病変部と比較して好中球機能に影響を及ぼす複数の遺伝子セット¹⁾で発現量の増加が認められていた。ベースラインに比べ、本剤投与 12 週時に HiSCR50 (定義は 10 項参照) を達成した 17 例では、全体として当該遺伝子セットの発現量低下が認められた一方、達成しなかった 15 例では、発現量の変化は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、初回承認時に提出された資料も含めて本薬の薬理作用は示されており、HS に対する効果は期待し得ると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は電気化学発光免疫法 (定量下限: 150 又は 250 ng/mL) により、血漿中 ADA 及び中和抗体は電気化学発光法 (検出下限: 13.7~39.0 ng/mL [ADA]、33.5~87.0 ng/mL [中和抗体]) により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として HS 患者を対象とした臨床試験成績、母集団薬物動態/薬力学解析等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の用量は本薬としての用量を記載する。

6.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : HS0001 試験 [2017 年 9 月~2019 年 2 月])

外国人 HS 患者に本剤 320 mg (初回は 640 mg) を Q2W で 12 週間反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度の推移は、表 1 のとおりであった。投与 30 週時までに、ADA は 19.6% (9/46 例) に認められた。なお、中和抗体は測定されなかった。

表 1 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度 (µg/mL)

投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時
26.9±11.2 (45)	29.8±12.9 (46)	33.9±15.1 (43)	32.2±17.5 (42)

平均値±標準偏差 (例数)

¹⁾ 好中球の走化性、活性化、遊走及び血管外漏出、好中球関連ケモカイン、好中球マーカー等に関与する各遺伝子セット (N Engl J Med 2006; 354: 610-21、BMC Genomics 2013; 14: 527、Database (Oxford) 2019; 2019: baz046、Nat Genet 2000; 25: 25-9)。

6.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2 : HS0003 試験〔2020 年 2 月～20 年 月〕）

外国人 HS 患者に本剤 320 mg を Q4W 若しくは Q2W、又は投与 16 週時までは Q2W、以降 Q4W（Q2W/Q4W）で 48 週間反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度の推移は、表 2 のとおりであった。投与 48 週時までに、ADA は本剤 Q4W 群で 53.8%（77/143 例）、本剤 Q2W/Q4W 群で 47.6%（69/145 例）、本剤 Q2W 群で 52.5%（74/141 例）に認められ、このうち中和抗体は本剤 Q4W 群で 68.8%（53/77 例）、本剤 Q2W/Q4W 群で 66.7%（46/69 例）、本剤 Q2W 群で 55.4%（41/74 例）に認められた。

表 2 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

用法・用量	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 20 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 48 週時
320 mg Q4W	14.0 $\pm$ 5.6 (135)	8.10 $\pm$ 4.17 (129)	11.2 $\pm$ 6.4 (126)	11.6 $\pm$ 6.5 (115)	11.2 $\pm$ 7.0 (108)	11.5 $\pm$ 6.7 (102)	11.8 $\pm$ 7.0 (97)	11.7 $\pm$ 7.2 (77)	11.2 $\pm$ 7.1 (74)
320 mg Q2W/Q4W	15.2 $\pm$ 6.1 (140)	24.2 $\pm$ 11.1 (132)	32.2 $\pm$ 15.6 (122)	35.2 $\pm$ 16.5 (122)	36.8 $\pm$ 17.8 (117)	22.6 $\pm$ 14.7 (107)	18.3 $\pm$ 12.7 (99)	14.6 $\pm$ 9.6 (91)	13.9 $\pm$ 9.7 (85)
320 mg Q2W	13.8 $\pm$ 6.4 (136)	21.7 $\pm$ 10.8 (132)	29.1 $\pm$ 15.1 (120)	31.2 $\pm$ 17.5 (119)	30.6 $\pm$ 17.3 (119)	30.9 $\pm$ 17.4 (108)	32.4 $\pm$ 19.2 (101)	32.8 $\pm$ 18.9 (85)	32.9 $\pm$ 17.9 (80)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

6.2.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3 : HS0004 試験〔2020 年 3 月～2022 年 9 月〕）

日本人を含む HS 患者に本剤 320 mg を Q4W、Q2W/Q4W 又は Q2W で 48 週間反復皮下投与したときの血漿中本薬濃度の推移は、表 3 のとおりであり、日本人部分集団においても全体集団と概ね同様であった。投与 48 週時までに、ADA は本剤 Q4W 群で 67.6%（96/142 例）、本剤 Q2W/Q4W 群で 69.9%（102/146 例）、本剤 Q2W 群で 60.4%（87/144 例）に認められ、このうち中和抗体は本剤 Q4W 群で 58.3%（56/96 例）、本剤 Q2W/Q4W 群で 60.8%（62/102 例）、本剤 Q2W 群で 55.2%（48/87 例）に認められた。

表 3 本剤反復皮下投与時の血漿中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

用法・用量	対象集団	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 20 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 48 週時
320 mg Q4W	全体集団	15.9 $\pm$ 6.8 (139)	9.53 $\pm$ 4.72 (132)	14.1 $\pm$ 7.8 (125)	15.0 $\pm$ 8.6 (123)	15.4 $\pm$ 9.5 (121)	16.0 $\pm$ 10.6 (110)	15.5 $\pm$ 9.6 (102)	16.8 $\pm$ 10.3 (98)	17.3 $\pm$ 10.5 (96)
	日本人部分集団	14.4 $\pm$ 5.7 (6)	6.95 $\pm$ 2.99 (6)	10.7 $\pm$ 5.3 (6)	10.6 $\pm$ 6.0 (6)	9.89 $\pm$ 5.96 (6)	11.5 $\pm$ 7.5 (6)	11.8 $\pm$ 7.3 (6)	11.6 $\pm$ 5.6 (6)	13.4 $\pm$ 6.6 (6)
320 mg Q2W/Q4W	全体集団	15.0 $\pm$ 5.2 (138)	24.1 $\pm$ 9.2 (129)	31.9 $\pm$ 13.4 (123)	35.3 $\pm$ 15.0 (124)	34.4 $\pm$ 14.7 (120)	21.2 $\pm$ 10.9 (106)	16.8 $\pm$ 9.5 (99)	14.5 $\pm$ 7.5 (98)	14.1 $\pm$ 7.6 (97)
	日本人部分集団	17.4 $\pm$ 5.5 (6)	25.0 $\pm$ 9.2 (5)	29.7 $\pm$ 10.2 (5)	33.2 $\pm$ 11.7 (5)	31.1 $\pm$ 10.0 (5)	16.9 $\pm$ 8.5 (5)	12.9 $\pm$ 6.2 (5)	11.9 $\pm$ 5.3 (5)	12.8 $\pm$ 5.6 (5)
320 mg Q2W	全体集団	14.9 $\pm$ 5.8 (136)	24.7 $\pm$ 9.9 (132)	34.3 $\pm$ 14.5 (126)	36.2 $\pm$ 16.4 (125)	37.2 $\pm$ 17.3 (116)	38.6 $\pm$ 18.7 (108)	38.4 $\pm$ 19.6 (98)	39.5 $\pm$ 18.5 (104)	37.1 $\pm$ 20.3 (101)
	日本人部分集団	19.5 $\pm$ 4.8 (11)	32.2 $\pm$ 9.9 (11)	45.0 $\pm$ 15.3 (11)	45.7 $\pm$ 18.4 (10)	46.1 $\pm$ 18.3 (10)	50.4 $\pm$ 23.9 (10)	50.7 $\pm$ 21.7 (10)	51.3 $\pm$ 24.7 (10)	51.1 $\pm$ 23.6 (9)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）

6.2.4 母集団薬物動態／薬力学解析（CTD 5.3.3.5.1）

HS 患者を対象とした臨床試験（HS0001、HS0003 及び HS0004 試験）から得られた血漿中本薬濃度データ（1,035 例〔8,891 測定点〕）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.5.0）が実施された。

本薬の薬物動態は、CL/F 及び V/F に対してベースライン時の体重を共変量とした 1 次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルにより記述され、さらなる共変量探索²⁾の結果、CL/F に対して生物製剤の使用歴の有無及び Hurley 病期分類（Ⅱ又はⅢ）を共変量としたモデルが最終モデルとされた。

最終モデルにより推定された本薬の薬物動態パラメータ及び共変量の影響は表 4 及び表 5 のとおりで

²⁾ 共変量として、CL/F に対して ADA／中和抗体の発現状況、生物製剤の使用歴の有無、Hurley 病期分類（Ⅱ又はⅢ）、年齢、性別、人種及び地域が検討された。

あり、既承認効能・効果の患者における検討（令和3年11月22日及び令和5年11月13日付け審査報告書「ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ他」参照）と同様、ベースライン時の体重が本薬の薬物動態に最も影響を及ぼす共変量であることが示唆された。

また、詳細な機序は不明であるが、HS患者に本剤320mgをQ4Wで投与したときの曝露量は、既承認効能・効果の患者に本剤を同じ用法・用量で投与したときの曝露量³⁾と比較して低くなると推定されている。

表4 最終モデルにより推定された本薬の薬物動態パラメータ

用法・用量	AUC _{τ,ss} (μg・day/mL)	C _{max,ss} (μg/mL)	C _{trough,ss} (μg/mL)
320 mg Q4W	569 [218, 1,390]	28.2 [11.7, 64.9]	11.8 [3.39, 35.0]
320 mg Q2W	569 [218, 1,390]	45.7 [18.5, 110]	32.6 [11.5, 84.7]

中央値 [2.5 パーセンタイル, 97.5 パーセンタイル]

表5 最終モデルにより推定された共変量の影響

用法・用量	典型的なケースから変更した条件		AUC _{τ,ss}	C _{max,ss}	C _{trough,ss}
320 mg Q4W	体重	62 kg ^{a)}	1.61 [1.54, 1.68]	1.55 [1.49, 1.62]	1.71 [1.63, 1.81]
		142 kg ^{b)}	0.64 [0.61, 0.67]	0.66 [0.64, 0.69]	0.59 [0.56, 0.63]
	生物製剤の使用歴	あり	0.90 [0.85, 0.94]	0.92 [0.89, 0.97]	0.85 [0.78, 0.91]
	Hurley 病期分類	Ⅲ	0.85 [0.82, 0.87]	0.89 [0.86, 0.91]	0.77 [0.73, 0.81]
320 mg Q2W	体重	62 kg ^{a)}	1.61 [1.54, 1.68]	1.58 [1.52, 1.66]	1.65 [1.58, 1.73]
		142 kg ^{b)}	0.64 [0.61, 0.67]	0.65 [0.62, 0.68]	0.62 [0.59, 0.66]
	生物製剤の使用歴	あり	0.90 [0.85, 0.94]	0.91 [0.87, 0.95]	0.88 [0.82, 0.93]
	Hurley 病期分類	Ⅲ	0.85 [0.82, 0.87]	0.86 [0.83, 0.89]	0.82 [0.78, 0.85]

典型的なケース（体重95kg、生物製剤の使用歴なし、Hurley病期分類II）に対する比 [90%CI]

a) 対象患者の体重の5パーセンタイル、b) 対象患者の体重の95パーセンタイル

母集団薬物動態解析において得られた薬物動態パラメータの個別推定値と、HS患者対象の第Ⅲ相試験（HS0003及びHS0004試験）で得られた各被験者のHiSCR50/75/90/100達成状況に係るデータ（997例〔11,942測定点〕）を用いて、母集団薬物動態／薬力学解析が実施された。薬物動態／薬力学モデルにより予測された用法・用量ごとの投与16週時及び48週時におけるHiSCR達成率は、表6のとおりであった。

表6 薬物動態／薬力学モデル^{a)}により予測されたHiSCR達成率

時点	用法・用量	HiSCR50 達成率	HiSCR75 達成率	HiSCR90 達成率	HiSCR100 達成率
投与16週時	320 mg Q4W	58.9 [55.9, 62.1]	38.1 [35.5, 40.9]	21.0 [18.7, 23.2]	15.1 [12.8, 17.0]
	320 mg Q2W	61.8 [59.1, 64.9]	41.3 [37.8, 44.8]	23.6 [21.2, 26.0]	17.1 [15.1, 19.2]
投与48週時	320 mg Q4W	80.2 [77.7, 82.8]	63.5 [60.5, 66.4]	43.6 [40.9, 46.6]	34.5 [32.0, 37.6]
	320 mg Q2W/Q4W	80.0 [77.7, 82.1]	63.4 [59.9, 65.9]	43.8 [40.6, 47.0]	34.7 [31.4, 38.0]
	320 mg Q2W	82.1 [79.4, 84.2]	66.3 [63.1, 68.8]	47.0 [43.7, 49.9]	37.7 [34.8, 40.5]

中央値 [95%予測区間] (%)

a) 最大効果 (E_{max}) モデルで表される薬剤効果及び経時的に増加するプラセボ効果を考慮した比例オッズモデル

6.2.5 安全性に係る曝露－反応解析 (CTD 5.3.5.3.3)

HS患者対象の第Ⅲ相試験（HS0003及びHS0004試験）の成績を用いて、安全性に係る曝露－反応解析が実施された。用法・用量ごとの投与36週時における血漿中本薬トラフ濃度の四分位別の全有害事象及び感染症に該当する有害事象の発現状況は表7のとおりであり、本薬の曝露量と安全性に明確な関連は認められなかった。

³⁾ 尋常性乾癬、PsA及びaxSpA患者を対象とした臨床試験から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析において、本剤160mgをQ4Wで皮下投与したときのAUC_{τ,ss}及びC_{trough,ss}はそれぞれ922μg・day/mL及び10.7μg/mLと推定されており（令和5年11月13日付け審査報告書「ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ他」）、本剤320mgQ4W投与時の曝露量はこれらの約2倍程度と考えられる。

表7 投与36週時の四分位別血漿中本薬トラフ濃度における有害事象の発現状況（HS0003 及び HS0004 試験、全試験期間）

用法・用量	血漿中本薬トラフ濃度の範囲（μg/mL）	例数	総曝露期間（100人・年）	全有害事象	感染症および寄生虫症（SOC）	カンジダ感染（HLT）	口腔カンジダ症（PT）
320 mg Q4W	7.6 以下	52	0.49	44 (84.6) 595.7	32 (61.5) 173.0	10 (19.2) 25.6	8 (15.4) 19.4
	7.6 超 13.1 以下	51	0.50	41 (80.4) 429.3	31 (60.8) 159.2	7 (13.7) 16.4	2 (3.9) 4.2
	13.1 超 18.1 以下	52	0.50	43 (82.7) 496.7	35 (67.3) 215.6	14 (26.9) 38.1	9 (17.3) 21.8
	18.1 超	50	0.46	42 (84.0) 568.2	27 (54.0) 126.8	8 (16.0) 20.6	4 (8.0) 9.4
320 mg Q2W/Q4W	8.3 以下	55	0.53	47 (85.5) 588.3	36 (65.5) 195.4	9 (16.4) 20.5	8 (14.5) 17.8
	8.3 超 12.7 以下	55	0.53	50 (90.9) 1,121.1	37 (67.3) 216.0	11 (20.0) 25.8	9 (16.4) 20.2
	12.7 超 19.7 以下	54	0.51	49 (90.7) 1,061.5	33 (61.1) 168.2	6 (11.1) 13.2	6 (11.1) 13.2
	19.7 超	53	0.50	44 (83.0) 509.5	36 (67.9) 224.8	14 (26.4) 38.4	11 (20.8) 28.0
320 mg Q2W	22 以下	54	0.51	47 (87.0) 717.1	33 (61.1) 170.2	6 (11.1) 13.2	5 (9.3) 10.8
	22 超 33.5 以下	54	0.51	49 (90.7) 1,049.7	36 (66.7) 216.1	8 (14.8) 18.6	5 (9.3) 10.9
	33.5 超 47.1 以下	54	0.51	46 (85.2) 568.2	34 (63.0) 178.1	11 (20.4) 27.2	9 (16.7) 21.3
	47.1 超	53	0.50	45 (84.9) 607.8	33 (62.3) 174.9	9 (17.0) 21.5	9 (17.0) 21.5

上段：例数（%）、下段：総曝露期間^{a)}で調整した100人・年当たりの発現例数

a) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、臨床薬理の観点から HS 患者に対する新たな懸念は示されていないと判断した。ただし、ADA の影響に係る判断については、6.R.1 項に記載する。

6.R.1 ADA が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について

申請者は、以下のように説明している。

HS 患者対象の第Ⅲ相試験（HS0003 及び HS0004 試験）の併合集団における本剤投与時の ADA 発現有無別の血漿中本薬濃度、有効性及び有害事象の発現状況は、それぞれ表 8、表 9 及び表 10 のとおりであった。

ADA 陽性例では血漿中本薬濃度が低下する傾向が認められ、本剤 Q2W 投与を受けた被験者では有効性の低下傾向が認められたものの、ADA の発現状況によらず一定の HiSCR50/75 達成率が認められた。また、ADA 及び中和抗体の発現状況により安全性に対する臨床的に意義のある影響は認められなかった。

表 8 ADA 発現有無別の血漿中本薬濃度 (HS0003 及び HS0004 試験、μg/mL)

用法・用量	ADA 発現状況	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 20 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 48 週時
320 mg Q4W	ADA 陰性	14.4±5.8 (74)	8.64±4.41 (74)	12.6±6.4 (72)	14.1±8.2 (72)	14.8±9.5 (69)	15.1±9.4 (66)	15.0±9.4 (63)	15.0±9.7 (62)	14.9±9.9 (62)
	ADA 陽性／ 中和抗体陰性	14.1±7.2 (63)	8.52±5.39 (61)	12.2±8.2 (56)	13.0±9.0 (51)	13.2±9.1 (51)	13.7±9.5 (49)	13.6±10.0 (46)	14.6±10.3 (42)	15.6±10.6 (40)
	ADA 陽性／ 中和抗体陽性	15.5±6.0 (104)	9.06±4.14 (102)	13.1±7.5 (99)	12.6±7.1 (96)	12.3±7.8 (92)	13.1±9.3 (84)	12.8±7.2 (78)	14.0±8.5 (68)	13.9±8.9 (65)
320 mg Q2W/Q4W	ADA 陰性	15.7±6.1 (80)	26.1±11.0 (76)	35.0±15.3 (78)	38.9±16.5 (77)	40.1±17.9 (72)	25.5±14.5 (73)	20.6±12.8 (70)	16.6±9.6 (70)	16.1±10.0 (66)
	ADA 陽性／ 中和抗体陰性	14.6±5.4 (59)	23.2±9.7 (61)	30.1±13.1 (57)	32.5±13.6 (55)	34.0±15.3 (53)	21.4±12.6 (44)	16.8±10.1 (43)	14.5±6.8 (35)	13.2±6.7 (36)
	ADA 陽性／ 中和抗体陽性	14.4±5.5 (104)	22.8±9.6 (99)	30.2±14.5 (95)	33.7±16.3 (99)	32.8±15.9 (95)	18.8±11.2 (85)	14.9±9.6 (79)	12.7±8.2 (79)	12.4±7.9 (74)
320 mg Q2W	ADA 陰性	14.9±6.2 (83)	24.5±11.2 (84)	35.1±16.2 (82)	38.4±19.0 (82)	39.3±20.4 (80)	39.3±20.8 (76)	39.2±20.7 (74)	40.8±20.4 (73)	40.1±20.4 (69)
	ADA 陽性／ 中和抗体陰性	14.9±6.0 (69)	24.4±10.4 (66)	32.0±15.6 (66)	34.3±17.1 (66)	34.4±16.6 (61)	36.6±18.9 (55)	38.0±22.3 (50)	38.4±20.2 (46)	37.9±21.4 (46)
	ADA 陽性／ 中和抗体陽性	13.2±5.6 (87)	20.6±8.5 (85)	27.4±12.6 (81)	29.0±12.9 (78)	28.4±13.1 (77)	28.2±13.6 (69)	28.4±13.2 (64)	29.5±13.7 (63)	27.5±13.5 (62)

平均値±標準偏差 (例数)

表 9 ADA 発現有無別の有効性 (HS0003 及び HS0004 試験、MI^{a)})

用法・用量	ADA 発現状況	HiSCR50 達成率		HiSCR75 達成率	
		投与 16 週時	投与 48 週時	投与 16 週時	投与 48 週時
320 mg Q4W	ADA 陰性	44.2 [34.8, 53.7]	39.2 [29.8, 48.5]	24.2 [16.1, 32.4]	31.1 [22.3, 39.9]
	ADA 陽性／中和抗体陰性	46.7 [36.2, 57.3]	46.4 [35.6, 57.1]	30.0 [20.3, 39.7]	40.5 [29.8, 51.1]
	ADA 陽性／中和抗体陽性	54.3 [46.4, 62.3]	45.5 [37.3, 53.7]	32.5 [25.0, 40.0]	38.3 [30.2, 46.3]
320 mg Q2W/Q4W	ADA 陰性	52.4 [NC, NC]	41.5 [32.4, 50.5]	42.7 [NC, NC]	31.5 [22.9, 40.0]
	ADA 陽性／中和抗体陰性	56.2 [45.8, 66.5]	43.7 [32.7, 54.6]	37.0 [26.9, 47.1]	31.5 [21.1, 41.8]
	ADA 陽性／中和抗体陽性	44.7 [36.8, 52.6]	42.5 [34.4, 50.6]	29.6 [22.3, 36.9]	30.1 [22.6, 37.5]
320 mg Q2W	ADA 陰性	53.0 [44.1, 61.9]	50.5 [41.5, 59.5]	38.8 [NC, NC]	40.9 [32.1, 49.8]
	ADA 陽性／中和抗体陰性	50.0 [40.0, 59.9]	39.1 [29.2, 49.0]	36.5 [27.0, 46.1]	31.7 [22.1, 41.2]
	ADA 陽性／中和抗体陽性	53.2 [44.5, 62.0]	42.7 [33.8, 51.5]	32.6 [24.3, 40.9]	30.5 [22.1, 38.8]

% [90%CI]、NC：計算結果が得られなかった

a) 効果不十分若しくは有害事象による試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には HiSCR50/75 非達成とし、それ以外の試験中止の場合には多重補完法により欠測が補完された。

表 10 ADA 発現有無別の有害事象の発現状況 (HS0003 及び HS0004 試験、全試験期間)

	ADA 陰性	ADA 陽性／ 中和抗体陰性	ADA 陽性／ 中和抗体陽性
例数	303	237	334
総曝露期間 (100 人・年)	2.68	1.92	2.88
全有害事象	260 (85.8) 271.5	202 (85.2) 289.5	277 (82.9) 267.6
重篤な有害事象	19 (6.3) 7.3	16 (6.8) 8.6	18 (5.4) 6.4
感染症および寄生虫症 (SOC)	193 (63.7) 117.7	133 (56.1) 111.1	201 (60.2) 115.1
カンジダ感染 (HLT)	47 (15.5) 19.3	32 (13.5) 18.3	58 (17.4) 22.5
口腔カンジダ症 (PT)	32 (10.6) 12.7	25 (10.5) 14.0	44 (13.2) 16.6
過敏症反応 (SMQ)	60 (19.8) 25.7	36 (15.2) 20.8	78 (23.4) 31.3
注射部位反応 (HLT)	2 (0.7) 0.8	1 (0.4) 0.5	3 (0.9) 1.0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間^{a)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった被験者については投与期間) の合計

機構は、本剤 Q2W 投与時に ADA 陽性例では有効性が陰性例に比べて低いことを考慮すると、ADA の発現が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないことから、既承認効能・効果と同様に、本剤の臨床試験における ADA の発現状況並びに ADA 発現による本薬の薬物動態、有効性及び安全性に対

する影響を添付文書等で適切に情報提供するとともに、製造販売後においても ADA の発現による影響について引き続き注視し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す試験成績が提出された。その他の資料として、国際共同第Ⅲ相試験である HS0005 試験⁴⁾の中間解析の成績が提出された。

表 11 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
Ⅱ	HS0001	海外	HS 患者	①46 ②22 ③22	①本剤 320 mg Q2W (初回は 640 mg) ②アダリムマブ ^{a)} ③プラセボ	有効性・安全性 【投与 12 週時の HiSCR50 達成率】
Ⅲ	HS0003	海外	HS 患者	①144 ②146 ③143 ④72	①本剤 320 mg Q4W ②本剤 320 mg Q2W/Q4W ③本剤 320 mg Q2W ④プラセボ ^{b)}	有効性・安全性 【投与 16 週時の HiSCR50 達成率】
Ⅲ	HS0004	国際共同	HS 患者	①144 ②146 ③145 ④74	①本剤 320 mg Q4W ②本剤 320 mg Q2W/Q4W ③本剤 320 mg Q2W ④プラセボ ^{b)}	有効性・安全性 【投与 16 週時の HiSCR50 達成率】

a) 投与 0 週時にアダリムマブ 160 mg、2 週時にアダリムマブ 80 mg、4 週時以降はアダリムマブ 40 mg QW

b) 投与 16 週時以降は本剤 320 mg Q2W

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 HS 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1.1 : HS0001 試験 [2017 年 9 月～2019 年 2 月])

HS 患者 (表 12) (目標例数 80 例 [本剤群 40 例、アダリムマブ群 20 例、プラセボ群 20 例]) を対象に、本剤の HS に対する有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、オーストラリア、ロシア等の 7 の国又は地域で実施された。

表 12 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 1. 18 歳から 70 歳 2. ベースラインの 1 年以上前に HS と診断されている 3. 2 カ所以上の異なる解剖学的部位に HS 病変を有し、このうち 1 つの解剖学的部位が Hurley 病期分類 (Dermatologic surgery. Marcel Dekker; 1989. p729-39) の病期Ⅱ又はⅢに該当する 4. スクリーニングの 2 カ月以上前からベースライン時まで HS の症状が不変である 5. HS に対して、経口抗菌薬による治療を 3 カ月以上受け効果不十分、経口抗菌薬による治療中止後に HS が再発、又は経口抗菌薬による治療に不耐性若しくは禁忌である 6. ベースライン時に膿瘍及び炎症性結節の総数が 3 以上である 7. ベースライン時に CRP が 3 mg/L 超である <主な除外基準> 1. ベースライン前 14 日以内に、HS に対する局所治療薬を処方された 2. ベースライン前 28 日以内に、HS に対し治療効果が期待できる非生物製剤の全身投与を受けた 3. ベースライン時に排膿性瘻孔の総数が 20 超である 4. TNF 阻害薬の使用歴がある 5. IL-17 阻害薬の使用歴がある 6. ベースライン前 14 日以内にオピオイド鎮痛薬又は一定用量でない非オピオイド経口鎮痛薬の投与を受けた 7. トラマドールを除くオピオイド鎮痛薬の使用が必要又は必要となることが予測される

⁴⁾ 先行試験 (HS0003 及び HS0004 試験) の完了患者対象。非盲検下で本剤 320 mg を Q2W 又は Q4W で最長 100 週間皮下投与。先行試験の投与 36、40 及び 44 週時における HiSCR90 達成率は Q4W 群、同非達成率は Q2W 群に割り付けられ、Q4W 群に割り付けられた被験者は、膿瘍及び炎症性結節の総数がいずれかの連続する 8 週間の平均で、先行試験のベースラインと比較して 90%以上の改善を維持できなかった場合、又は来院時の膿瘍及び炎症性結節の総数の改善が 75%未満であった場合には、Q2W への変更が可とされた。また、トレーニングを受けた患者は自己投与可能とされた。

用法・用量は、試験期間を通じて市販の局所消毒剤⁵⁾を用いて HS 病変部を毎日消毒した上で、本剤群は本剤を 320 mg Q2W（初回は 640 mg）⁶⁾、アダリムマブ群はアダリムマブを投与 0 週時に 160 mg、2 週時に 80 mg、4 週時以降は 40 mg QW、プラセボ群はプラセボを投与 0 週時及び 2 週時、並びに 4 週時以降は QW で 12 週間、それぞれ皮下投与することと設定された。

無作為化⁷⁾された 90 例（本剤群 46 例、アダリムマブ群 22 例、プラセボ群 22 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 88 例（本剤群 46 例、アダリムマブ群 21 例、プラセボ群 21 例）が安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、1 つ以上の有効性評価項目についてベースライン及びベースライン後の有効なデータを有し、かつ有効性主要評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 4 例⁸⁾を除いた 84 例（本剤群 44 例、アダリムマブ群 20 例、プラセボ群 20 例）が PPS とされ、PPS が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤群 17.4% (8/46 例)、アダリムマブ群 22.7% (5/22 例)、プラセボ群 18.2% (4/22 例) であり、主な中止理由は、同意撤回（本剤群 2 例、アダリムマブ群 3 例、プラセボ群 3 例）及び追跡不能（本剤群 5 例、プラセボ群 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の HiSCR50 達成率（定義は 10 項参照）は表 13 のとおりであった。

表 13 投与 12 週時の HiSCR50 達成率（有効性解析対象集団、NRI）

	本剤群	アダリムマブ群	プラセボ群
HiSCR50 達成率 (%)	56.8 (25/44 例)	60.0 (12/20 例)	25.0 (5/20 例)

有害事象は、本剤群 69.6% (32/46 例)、アダリムマブ群 71.4% (15/21 例)、プラセボ群 61.9% (13/21 例) に認められ、主な有害事象は表 14 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 4.3% (2/46 例、蓄膿、貧血各 1 例)、アダリムマブ群 4.8% (1/21 例、汗腺炎 1 例)、プラセボ群 9.5% (2/21 例、心筋梗塞／感覚鈍麻、頭痛／浮動性めまい各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

試験中止に至った有害事象は、本剤群 2.2% (1/46 例) に認められた。

副作用は、本剤群 39.1% (18/46 例)、アダリムマブ群 42.9% (9/21 例)、プラセボ群 14.3% (3/21 例) に認められた。

⁵⁾ クロルヘキシジングルコン酸塩、トリクロサン、過酸化ベンゾイル又は dilute bleach in bathwater のいずれか 1 つ

⁶⁾ 盲検性の維持のため、投与 5 週以降は Q2W でプラセボが投与された。

⁷⁾ ベースライン時の Hurley 病期分類が層別因子とされた。

⁸⁾ 選択基準からの逸脱 2 例（アダリムマブ群、プラセボ群各 1 例）、治療不遵守 1 例（本剤群 1 例）、規定来院不遵守 1 例（本剤群 1 例）

表 14 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（全試験期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (46 例)	アダリムマブ群 (21 例)	プラセボ群 (21 例)	事象名	本剤群 (46 例)	アダリムマブ群 (21 例)	プラセボ群 (21 例)
汗腺炎	8 (17.4)	7 (33.3)	3 (14.3)	高血圧	3 (6.5)	0	0
疲労	4 (8.7)	2 (9.5)	0	注射部位そう痒感	2 (4.3)	2 (9.5)	0
下痢	3 (6.5)	1 (4.8)	0	上気道感染	2 (4.3)	2 (9.5)	0
間擦疹	3 (6.5)	1 (4.8)	0	鼻炎	2 (4.3)	0	0
悪心	3 (6.5)	1 (4.8)	0	背部痛	2 (4.3)	0	0
口腔カンジダ症	3 (6.5)	1 (4.8)	0	急性腎障害	2 (4.3)	0	0
鼻咽頭炎	3 (6.5)	1 (4.8)	0	接触性皮膚炎	2 (4.3)	0	0
頭痛	3 (6.5)	0	3 (14.3)	関節痛	1 (2.2)	2 (9.5)	1 (4.8)
注射部位反応	3 (6.5)	0	0	発熱	1 (2.2)	2 (9.5)	0
注射部位疼痛	3 (6.5)	0	0	インフルエンザ	0	3 (14.3)	0

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 HS 患者を対象とした海外試験（CTD 5.3.5.1.2：HS0003 試験〔2020 年 2 月～20 年 月〕）

HS 患者（表 15）（目標例数 490 例〔本剤 Q4W 群、本剤 Q2W/Q4W 群、本剤 Q2W 群各 140 例、プラセボ群 70 例〕⁹⁾）を対象に、本剤の HS に対する有効性の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ドイツ、ギリシャ等の 15 の国又は地域で実施された。

表 15 主な選択・除外基準

＜主な選択基準＞ 1. 18 歳以上 2. ベースラインの 6 カ月以上前に HS と診断されている 3. スクリーニング及びベースライン時に 2 カ所以上の異なる解剖学的部位に HS 病変を有し、このうち 1 つの解剖学的部位が Hurley 病期分類の病期Ⅱ又はⅢに該当する 4. スクリーニング及びベースライン時に膿瘍及び炎症性結節の総数が 5 以上である 5. スクリーニング時に HS に対して抗菌薬の全身投与を受け、効果不十分（経口抗菌薬不耐容、禁忌、中止後の HS 再発を含む）であったことが確認された ＜主な除外基準＞ 1. ベースライン前 14 日以内に、HS に対する局所治療薬を処方された 2. ベースライン前 28 日以内に、HS に対し治療効果が期待できる生物製剤又は非生物製剤の全身投与を受けた 3. ベースライン時に排膿性瘻孔の総数が 20 超である 4. ベースライン前 6 カ月以内に IL-17 阻害薬の使用歴がある 5. 投与 16 週時までで一定用量でない非オピオイド鎮痛薬の投与（症状を考慮した減量は許容される）又は試験期間を通じてオピオイド鎮痛薬の投与が必要又は必要となることが予測される
--

本試験は、2 期構成（導入期：投与 16 週まで、維持期：投与 16 週から投与 48 週まで）で実施された。用法・用量¹⁰⁾は、本剤 320 mg を Q4W¹¹⁾、Q2W/Q4W¹²⁾若しくは Q2W で、又はプラセボ/本剤 320 mg を Q2W で皮下投与することと設定された。なお、ベースライン時に一定の用法・用量で抗菌薬（ドキシサイクリン、ミノサイクリン又は同等のテトラサイクリン）の全身投与を受けていた場合は少なくとも導入期中は継続することとされ、ベースライン時に一定の用法・用量で非オピオイド鎮痛薬の投与を受けていた場合は試験期間を通じて継続することが許容された。また、試験期間を通じて光線療法、免疫調節療法及び外科的介入は禁止されたが、HS 病変部への生理食塩液又はワセリン塗布、創傷部への創傷被覆剤（アルギネート、ハイドロコロイド及びハイドロゲル）の併用、レスキュー治療としての抗菌薬又

⁹⁾ 主要評価項目である投与 16 週時の HiSCR50 達成率として、本剤 Q4W 群、本剤 Q2W 群及びプラセボ群のそれぞれの期待値は 50%、60%、25%と仮定され、有意水準両側 2.5%の下、目標例数における本剤 Q4W 群とプラセボ群の比較に係る仮説検定の検出力は 90%、本剤 Q2W 群とプラセボ群の比較に係る仮説検定の検出力は 99%となる。

¹⁰⁾ 「●/●」は、導入期/維持期の投与薬剤又は投与間隔を示す。

¹¹⁾ 盲検性維持のため、投与 2 週時以降は Q4W でプラセボが投与された。

¹²⁾ 盲検性維持のため、投与 18 週時以降は Q4W でプラセボが投与された。

は鎮痛薬（イブプロフェン又はアセトアミノフェン／paracetamol）の投与、並びに維持期中の抗菌薬の併用は許容された。

無作為化¹³⁾された 505 例（本剤 Q4W 群 144 例、本剤 Q2W/Q4W 群 146 例、本剤 Q2W 群 143 例、プラセボ群 72 例¹⁴⁾）が有効性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団のうち治験薬が 1 回以上投与された 501 例（本剤 Q4W 群 143 例、本剤 Q2W/Q4W 群 145 例、本剤 Q2W 群 141 例、プラセボ群 72 例）が安全性解析対象集団とされた。

導入期における中止例は、本剤 Q4W 群 11.1%（16/144 例）、本剤 Q2W 群 9.3%（27/289 例）、プラセボ群 9.7%（7/72 例）であり、主な中止理由は、同意撤回（本剤 Q4W 群 4.2%〔6/144 例〕、本剤 Q2W 群 4.8%〔14/289 例〕、プラセボ群 5.6%〔4/72 例〕）及び有害事象（本剤 Q4W 群 3.5%〔5/144 例〕、本剤 Q2W 群 2.4%〔7/289 例〕、プラセボ群 1.4%〔1/72 例〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の HiSCR50 達成率（定義は 10 項参照）は表 16 のとおりであり、本剤 Q4W 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差は認められなかったが、本剤 Q2W 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 Q2W の優越性が検証された。

表 16 投与 16 週時の HiSCR50 達成率（有効性解析対象集団、MI^{a)}）

投与群	本剤 Q4W 群 (144 例)	本剤 Q2W 群 (289 例)	プラセボ群 (72 例)
HiSCR50 達成率 [95%CI]	45.3 [36.8, 53.8]	47.8 [41.8, 53.7]	28.7 [18.1, 39.3]
プラセボ群に対するオッズ比 [97.5%CI] ^{b)}	2.000 [0.979, 4.089]	2.234 [1.159, 4.307]	
両側 p 値 ^{b,c)}	0.030	0.006	

%

- a) 効果不十分若しくは有害事象による試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には HiSCR50 非達成とし、それ以外の試験中止の場合には多重補完法により欠測が補完された。
- b) 投与群、ベースライン時の Hurley 病期分類、ベースライン時の抗菌薬の使用の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル
- c) 有意水準両側 2.5%、試験全体の有意水準は両側 5%にするために、並列型ゲートキーピング法の枠組みの下で閉検定手順により仮説検定の多重性が調整された。

導入期における有害事象は、本剤 Q4W 群 65.7%（94/143 例）、本剤 Q2W 群 67.1%（192/286 例）、プラセボ群 66.7%（48/72 例）に認められ、主な有害事象は表 17 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 Q4W 群 2.8%（4/143 例、角膜炎、小腸閉塞、自殺念慮、人工流産各 1 例）、本剤 Q2W 群 2.1%（6/286 例、急性心不全、胆石症、薬物性肝障害、蜂巣炎、避妊中の妊娠、汗腺炎各 1 例）に認められ、このうち本剤 Q4W 群 2 例（角膜炎、自殺念慮各 1 例）及び本剤 Q2W 群 1 例（薬物性肝障害）は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

試験中止に至った有害事象は、本剤 Q4W 群 4.2%（6/143 例）、本剤 Q2W 群 3.5%（10/286 例）、プラセボ群 1.4%（1/72 例）に認められた。

副作用は、本剤 Q4W 群 25.9%（37/143 例）、本剤 Q2W 群 29.4%（84/286 例）、プラセボ群 16.7%（12/72 例）に認められた。

¹³⁾ ベースライン時の Hurley 病期分類及び抗菌薬の使用の有無が層別因子とされた。また、導入期では本剤 Q2W 群と本剤 Q2W/Q4W 群を併合し、本剤 Q2W 群として扱うこととされた。

¹⁴⁾ 全試験期間に関して記載する場合は、導入期との区別のためプラセボ/本剤群と記載する。また、プラセボ/本剤群の解析対象は、導入期で試験中止となった 7 例を除いた 65 例となる。

表 17 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象（導入期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤 Q4W 群 (143 例)	本剤 Q2W 群 (286 例)	プラセボ群 (72 例)	事象名	本剤 Q4W 群 (143 例)	本剤 Q2W 群 (286 例)	プラセボ群 (72 例)
汗腺炎	12 (8.4)	19 (6.6)	10 (13.9)	無力症	3 (2.1)	4 (1.4)	1 (1.4)
下痢	12 (8.4)	18 (6.3)	1 (1.4)	咽頭炎	3 (2.1)	3 (1.0)	1 (1.4)
頭痛	8 (5.6)	22 (7.7)	3 (4.2)	皮膚真菌感染	3 (2.1)	2 (0.7)	1 (1.4)
鼻咽頭炎	7 (4.9)	12 (4.2)	3 (4.2)	食中毒	3 (2.1)	1 (0.3)	1 (1.4)
精神医学的評価異常	6 (4.2)	2 (0.7)	2 (2.8)	注射部位疼痛	3 (2.1)	1 (0.3)	0
発熱	5 (3.5)	9 (3.1)	2 (2.8)	口腔カンジダ症	2 (1.4)	17 (5.9)	0
間擦疹	5 (3.5)	3 (1.0)	1 (1.4)	コロナウイルス感染	2 (1.4)	9 (3.1)	2 (2.8)
そう痒症	4 (2.8)	6 (2.1)	1 (1.4)	ざ瘡	2 (1.4)	6 (2.1)	0
脂漏性皮膚炎	4 (2.8)	6 (2.1)	0	高コレステロール血症	2 (1.4)	4 (1.4)	2 (2.8)
疲労	4 (2.8)	5 (1.7)	3 (4.2)	細菌性膣症	2 (1.4)	2 (0.7)	2 (2.8)
悪心	4 (2.8)	4 (1.4)	2 (2.8)	歯痛	2 (1.4)	1 (0.3)	2 (2.8)
尿路感染	4 (2.8)	4 (1.4)	1 (1.4)	上腹部痛	1 (0.7)	6 (2.1)	1 (1.4)
うつ病	4 (2.8)	2 (0.7)	0	四肢痛	1 (0.7)	4 (1.4)	2 (2.8)
毛包炎	3 (2.1)	8 (2.8)	0	背部痛	0	7 (2.4)	6 (8.3)
腹痛	3 (2.1)	5 (1.7)	1 (1.4)	インフルエンザ	0	3 (1.0)	2 (2.8)
口腔咽頭痛	3 (2.1)	5 (1.7)	1 (1.4)	アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.3)	2 (2.8)
湿疹	3 (2.1)	5 (1.7)	1 (1.4)	好中球増加症	0	0	2 (2.8)
外陰部腔カンジダ症	3 (2.1)	5 (1.7)	0	2 型糖尿病	0	0	2 (2.8)
外陰腔真菌感染	3 (2.1)	5 (1.7)	0	例数 (%)			

全試験期間における有害事象は、本剤 Q4W 群 85.3% (122/143 例)、本剤 Q2W/Q4W 群 85.5% (124/145 例)、本剤 Q2W 群 89.4% (126/141 例)、プラセボ/本剤群 92.3% (60/65 例) に認められ、主な有害事象は表 18 のとおりであった。

死亡は、本剤 Q2W 群 0.7% (1/141 例、うつ血性心不全) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤 Q4W 群 9.1% (13/143 例、汗腺炎、自殺念慮各 2 例、角膜炎／汗腺炎、腎結石症／尿管結石症、回転性めまい、小腸閉塞、性器カンジダ症／間擦疹、中咽頭カンジダ症、足関節部骨折、人工流産、表在性血栓性静脈炎各 1 例)、本剤 Q2W/Q4W 群 5.5% (8/145 例、急性冠動脈症候群、潰瘍性大腸炎、歯膿瘍、気管支炎、ブドウ球菌性創感染／交通事故、自然流産、避妊中の妊娠、腎結石症各 1 例)、本剤 Q2W 群 9.2% (13/141 例、汗腺炎 3 例、蜂巣炎／自殺念慮／糖尿病性足病変、蜂巣炎／深部静脈血栓症、急性心不全／うつ血性心不全、胆石症、薬物性肝障害、腹膜炎、兎径部感染、敗血症、脳梗塞、糖尿病性潰瘍各 1 例)、プラセボ/本剤群 9.2% (6/65 例、心房細動、アフタ性潰瘍／裂傷、眼窩周囲蜂巣炎、乳管内増殖性病変、自殺念慮、汗腺炎各 1 例) に認められ、このうち本剤 Q4W 群 4 例（自殺念慮、角膜炎、性器カンジダ症、中咽頭カンジダ症各 1 例）、本剤 Q2W/Q4W 群 2 例（潰瘍性大腸炎、腎結石症各 1 例）、本剤 Q2W 群 2 例（薬物性肝障害、汗腺炎）は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

試験中止に至った有害事象は、本剤 Q4W 群 9.1% (13/143 例)、本剤 Q2W/Q4W 群 6.9% (10/145 例)、本剤 Q2W 群 5.7% (8/141 例)、プラセボ/本剤群 13.8% (9/65 例) に認められた。

副作用は、本剤 Q4W 群 45.5% (65/143 例)、本剤 Q2W/Q4W 群 49.7% (72/145 例)、本剤 Q2W 群 46.8% (66/141 例)、プラセボ/本剤群 43.1% (28/65 例) に認められた。

表 18 いずれかの群で2%以上認められた有害事象（全試験期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤 Q4W 群 (143 例)	本剤 Q2W/Q4W 群 (145 例)	本剤 Q2W 群 (141 例)	プラセボ/ 本剤群 (65 例)	事象名	本剤 Q4W 群 (143 例)	本剤 Q2W/Q4W 群 (145 例)	本剤 Q2W 群 (141 例)	プラセボ/ 本剤群 (65 例)
汗腺炎	36 (25.2)	27 (18.6)	22 (15.6)	19 (29.2)	高血圧	2 (1.4)	4 (2.8)	5 (3.5)	1 (1.5)
コロナウイルス感染	16 (11.2)	23 (15.9)	23 (16.3)	11 (16.9)	胃腸炎	2 (1.4)	4 (2.8)	2 (1.4)	0
下痢	16 (11.2)	12 (8.3)	15 (10.6)	7 (10.8)	痔核	2 (1.4)	4 (2.8)	0	2 (3.1)
口腔カンジダ症	13 (9.1)	16 (11.0)	15 (10.6)	3 (4.6)	不安	2 (1.4)	4 (2.8)	0	0
鼻咽頭炎	11 (7.7)	12 (8.3)	12 (8.5)	6 (9.2)	高コレステロール血症	2 (1.4)	3 (2.1)	3 (2.1)	3 (4.6)
頭痛	10 (7.0)	16 (11.0)	12 (8.5)	7 (10.8)	不眠症	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (1.5)
湿疹	10 (7.0)	8 (5.5)	7 (5.0)	3 (4.6)	消化不良	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (1.5)
精神医学的評価異常	10 (7.0)	4 (2.8)	1 (0.7)	4 (6.2)	びまん性脱毛症	2 (1.4)	3 (2.1)	0	0
間擦疹	9 (6.3)	7 (4.8)	8 (5.7)	2 (3.1)	乾癬様皮膚炎	2 (1.4)	2 (1.4)	5 (3.5)	2 (3.1)
発熱	8 (5.6)	8 (5.5)	7 (5.0)	3 (4.6)	インフルエンザ	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (2.8)	5 (7.7)
毛包炎	7 (4.9)	11 (7.6)	8 (5.7)	2 (3.1)	歯痛	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.1)	3 (4.6)
上気道感染	7 (4.9)	10 (6.9)	8 (5.7)	2 (3.1)	異汗性湿疹	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (1.5)
尿路感染	7 (4.9)	9 (6.2)	9 (6.4)	5 (7.7)	爪囲炎	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.1)	0
そう痒症	7 (4.9)	3 (2.1)	7 (5.0)	3 (4.6)	足部白癬	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (1.5)
嘔吐	7 (4.9)	2 (1.4)	4 (2.8)	1 (1.5)	鉄欠乏性貧血	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (3.1)
脂漏性皮膚炎	6 (4.2)	11 (7.6)	3 (2.1)	3 (4.6)	口腔真菌感染	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (4.6)
疲労	6 (4.2)	5 (3.4)	3 (2.1)	3 (4.6)	アフタ性潰瘍	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (3.1)
外陰腔真菌感染	6 (4.2)	4 (2.8)	2 (1.4)	2 (3.1)	裂傷	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (3.1)
腹痛	5 (3.5)	6 (4.1)	4 (2.8)	4 (6.2)	2 型糖尿病	2 (1.4)	0	2 (1.4)	2 (3.1)
咽頭炎	5 (3.5)	5 (3.4)	3 (2.1)	2 (3.1)	ヘモグロビン減少	2 (1.4)	0	1 (0.7)	2 (3.1)
耳感染	5 (3.5)	3 (2.1)	6 (4.3)	1 (1.5)	自殺念慮	2 (1.4)	0	1 (0.7)	2 (3.1)
関節痛	5 (3.5)	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (3.1)	結核菌検査偽陽性	2 (1.4)	0	0	2 (3.1)
悪心	5 (3.5)	1 (0.7)	8 (5.7)	2 (3.1)	外耳炎	1 (0.7)	6 (4.1)	1 (0.7)	1 (1.5)
発疹	5 (3.5)	0	3 (2.1)	0	注射部位反応	1 (0.7)	4 (2.8)	5 (3.5)	1 (1.5)
皮膚真菌感染	4 (2.8)	7 (4.8)	5 (3.5)	3 (4.6)	上腹部痛	1 (0.7)	4 (2.8)	4 (2.8)	1 (1.5)
背部痛	4 (2.8)	7 (4.8)	3 (2.1)	6 (9.2)	四肢痛	1 (0.7)	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (3.1)
口腔咽頭痛	4 (2.8)	6 (4.1)	4 (2.8)	4 (6.2)	鼻炎	1 (0.7)	3 (2.1)	2 (1.4)	0
筋肉痛	4 (2.8)	4 (2.8)	2 (1.4)	1 (1.5)	ALT 増加	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (3.1)
胃食道逆流性疾患	4 (2.8)	3 (2.1)	4 (2.8)	1 (1.5)	注射部位紅斑	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.1)	0
うつ病	4 (2.8)	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (3.1)	単球数増加	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.1)	0
無力症	4 (2.8)	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (1.5)	全身性そう痒症	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (3.1)
咳嗽	4 (2.8)	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (3.1)	アトピー性皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.7)	6 (4.3)	1 (1.5)
気管支炎	4 (2.8)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.5)	蕁麻疹	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.5)	1 (1.5)
筋骨格痛	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	尿検査異常	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.8)	1 (1.5)
転倒	4 (2.8)	0	0	2 (3.1)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (3.1)
接触性皮膚炎	3 (2.1)	6 (4.1)	6 (4.3)	2 (3.1)	高血糖	1 (0.7)	0	3 (2.1)	0
副鼻腔炎	3 (2.1)	5 (3.4)	4 (2.8)	2 (3.1)	滑液包炎	1 (0.7)	0	3 (2.1)	0
血中ブドウ糖増加	3 (2.1)	5 (3.4)	4 (2.8)	1 (1.5)	皮膚炎	0	5 (3.4)	2 (1.4)	0
歯感染	3 (2.1)	5 (3.4)	2 (1.4)	0	歯膿瘍	0	4 (2.8)	0	2 (3.1)
細菌性結膜炎	3 (2.1)	4 (2.8)	3 (2.1)	1 (1.5)	靬帯捻挫	0	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (1.5)
ざ瘡	3 (2.1)	3 (2.1)	5 (3.5)	1 (1.5)	ウイルス性上気道感染	0	3 (2.1)	1 (0.7)	0
細菌性膣症	3 (2.1)	3 (2.1)	3 (2.1)	2 (3.1)	AST 増加	0	1 (0.7)	4 (2.8)	4 (6.2)
結膜炎	3 (2.1)	3 (2.1)	3 (2.1)	0	γ-GT 増加	0	1 (0.7)	4 (2.8)	1 (1.5)
便秘	3 (2.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	0	膿疱疹	0	1 (0.7)	3 (2.1)	0
扁桃炎	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (0.7)	0	低ナトリウム血症	0	1 (0.7)	3 (2.1)	0
外陰部腔カンジダ症	3 (2.1)	2 (1.4)	5 (3.5)	2 (3.1)	坐骨神経痛	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (3.1)
腎結石症	3 (2.1)	2 (1.4)	0	1 (1.5)	ウイルス性結膜炎	0	1 (0.7)	0	2 (3.1)
コロナウイルス検査陽性	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.1)	2 (3.1)	腔分泌物	0	1 (0.7)	0	2 (3.1)
注射部位疼痛	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.1)	0	呼吸困難	0	0	5 (3.5)	0
片頭痛	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.1)	0	倦怠感	0	0	4 (2.8)	1 (1.5)
円形脱毛症	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.5)	好中球数増加	0	0	3 (2.1)	1 (1.5)
アレルギー性鼻炎	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	白血球数増加	0	0	3 (2.1)	0
悪寒	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	皮膚潰瘍	0	0	3 (2.1)	0

事象名	本剤 Q4W 群 (143 例)	本剤 Q2W/Q4W 群 (145 例)	本剤 Q2W 群 (141 例)	プラセボ/ 本剤群 (65 例)	事象名	本剤 Q4W 群 (143 例)	本剤 Q2W/Q4W 群 (145 例)	本剤 Q2W 群 (141 例)	プラセボ/ 本剤群 (65 例)
蜂巣炎	3 (2.1)	0	4 (2.8)	1 (1.5)	腹部不快感	0	0	1 (0.7)	2 (3.1)
食中毒	3 (2.1)	0	1 (0.7)	1 (1.5)	好中球増加症	0	0	0	2 (3.1)
疼痛	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	血小板増加症	0	0	0	2 (3.1)
血尿	3 (2.1)	0	0	0	感染性皮膚炎	0	0	0	2 (3.1)
眼瞼炎	2 (1.4)	6 (4.1)	2 (1.4)	1 (1.5)	節足動物咬傷	0	0	0	2 (3.1)

例数 (%)

7.2.2 HS 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.3 : HS0004 試験 [2020 年 3 月～2022 年 9 月])

HS 患者 (表 15) (目標例数 490 例 [本剤 Q4W 群、本剤 Q2W/Q4W 群、本剤 Q2W 群各 140 例、プラセボ群 70 例]⁹⁾) を対象に、本剤の HS に対する有効性の検証及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、ポーランド、米国等の 15 の国又は地域で実施された。

本試験は HS0003 試験 (7.2.1 項参照) と同一の試験デザインで実施された。

無作為化¹³⁾された 509 例 (本剤 Q4W 群 144 例、本剤 Q2W/Q4W 群 146 例、本剤 Q2W 群 145 例、プラセボ群 74 例¹⁵⁾) が有効性解析対象集団とされた。有効性解析対象集団のうち治験薬が 1 回以上投与された 506 例 (本剤 Q4W 群 142 例、本剤 Q2W/Q4W 群 146 例、本剤 Q2W 群 144 例、プラセボ群 74 例) が安全性解析対象集団とされた。

導入期における中止例は、本剤 Q4W 群 6.3% (9/144 例)、本剤 Q2W 群 9.6% (28/291 例)、プラセボ群 6.8% (5/74 例) であり、主な中止理由は、同意撤回 (本剤 Q4W 群 5.6% [8/144 例]、本剤 Q2W 群 4.1% [12/291 例]、プラセボ群 2.7% [2/74 例]) 及び有害事象 (本剤 Q4W 群 0.7% [1/144 例]、本剤 Q2W 群 3.1% [9/291 例]、プラセボ群 1.4% [1/74 例]) であった。

有効性解析対象集団のうち、日本人部分集団は 27 例 (本剤 Q4W 群 6 例、本剤 Q2W/Q4W 群 6 例、本剤 Q2W 群 11 例、プラセボ群 4 例) であり、導入期における中止例は、本剤 Q2W 群で 1 例 (同意撤回) 認められた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の HiSCR50 達成率は表 19 のとおりであり、本剤 Q4W 群又は本剤 Q2W 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 Q4W 及び本剤 Q2W の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 19 のとおりであった。

表 19 投与 16 週時の HiSCR50 達成率 (有効性解析対象集団、MI⁹⁾)

集団	全体集団			日本人部分集団		
投与群	本剤 Q4W 群 (144 例)	本剤 Q2W 群 (291 例)	プラセボ群 (74 例)	本剤 Q4W 群 (6 例)	本剤 Q2W 群 (17 例)	プラセボ群 (4 例)
HiSCR50 達成率 [95%CI]	53.8 [45.4, 62.1]	52.0 [46.1, 57.8]	32.2 [21.4, 42.9]	50.0 [NC, NC]	39.8 [16.0, 63.5]	25.0 [NC, NC]
プラセボ群に対するオッズ比 [97.5%CI] ^{b)} 両側 p 値 ^{b,c)}	2.422 [1.221, 4.804] 0.004	2.287 [1.220, 4.291] 0.003		2.448 [0.084, 71.069] —	1.498 [0.068, 32.863] —	

%, NC : 計算結果が得られなかった

a) 効果不十分若しくは有害事象による試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には HiSCR50 非達成とし、それ以外の試験中止の場合には多重補完法により欠測が補完された。

b) 投与群、ベースライン時の Hurley 病期分類、ベースライン時の抗菌薬の使用の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

c) 有意水準両側 2.5%、試験全体の有意水準は両側 5%にするために、並列型ゲートキーピング法の枠組みの下で閉検定手順により仮説検定の多重性が調整された。

¹⁵⁾ 全試験期間に関して記載する場合は、導入期との区別のためプラセボ/本剤群と記載する。また、プラセボ/本剤群の解析対象は、導入期で試験中止となった 5 例を除いた 69 例となる。

導入期における有害事象は、本剤 Q4W 群 51.4% (73/142 例)、本剤 Q2W 群 64.5% (187/290 例)、プラセボ群 56.8% (42/74 例) に認められ、主な有害事象は表 20 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 Q4W 群 2.1% (3/142 例、鉄欠乏性貧血、急性胆嚢炎／胆石症、腓骨骨折／脛骨骨折各 1 例)、本剤 Q2W 群 3.1% (9/290 例、汗腺炎 2 例、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、半月板損傷、横紋筋融解症、乳癌、月経過多、皮膚疼痛各 1 例) に認められ、このうち本剤 Q4W 群 1 例 (急性胆嚢炎／胆石症)、本剤 Q2W 群 1 例 (潰瘍性大腸炎) は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

試験中止に至った有害事象は、本剤 Q4W 群 2.1% (3/142 例)、本剤 Q2W 群 4.1% (12/290 例) に認められた。

副作用は、本剤 Q4W 群 26.8% (38/142 例)、本剤 Q2W 群 36.2% (105/290 例)、プラセボ群 10.8% (8/74 例) に認められた。

表 20 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (導入期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 Q4W 群 (142 例)	本剤 Q2W 群 (290 例)	プラセボ群 (74 例)	事象名	本剤 Q4W 群 (142 例)	本剤 Q2W 群 (290 例)	プラセボ群 (74 例)
汗腺炎	13 (9.2)	25 (8.6)	5 (6.8)	鼻閉	3 (2.1)	1 (0.3)	0
外陰部腔カンジダ症	8 (5.6)	1 (0.3)	0	筋痙縮	3 (2.1)	0	0
頭痛	7 (4.9)	18 (6.2)	7 (9.5)	頻脈	3 (2.1)	0	0
口腔カンジダ症	5 (3.5)	24 (8.3)	0	接触性皮膚炎	2 (1.4)	8 (2.8)	0
下痢	5 (3.5)	18 (6.2)	6 (8.1)	そう痒症	2 (1.4)	7 (2.4)	0
注射部位疼痛	5 (3.5)	8 (2.8)	1 (1.4)	不安	2 (1.4)	6 (2.1)	1 (1.4)
毛包炎	5 (3.5)	8 (2.8)	0	無力症	2 (1.4)	6 (2.1)	1 (1.4)
疲労	4 (2.8)	11 (3.8)	0	尿路感染	2 (1.4)	5 (1.7)	3 (4.1)
悪心	4 (2.8)	6 (2.1)	1 (1.4)	口腔咽頭痛	1 (0.7)	10 (3.4)	1 (1.4)
皮膚炎	4 (2.8)	1 (0.3)	0	湿疹	1 (0.7)	9 (3.1)	1 (1.4)
鼻咽頭炎	3 (2.1)	11 (3.8)	0	腹痛	1 (0.7)	8 (2.8)	1 (1.4)
コロナウイルス感染	3 (2.1)	11 (3.8)	0	血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (2.7)
発熱	3 (2.1)	10 (3.4)	0	注射部位反応	0	9 (3.1)	0
脂漏性皮膚炎	3 (2.1)	5 (1.7)	0	高血圧	0	2 (0.7)	2 (2.7)
咳嗽	3 (2.1)	4 (1.4)	1 (1.4)	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3)	2 (2.7)
間擦疹	3 (2.1)	2 (0.7)	1 (1.4)	例数 (%)			

日本人部分集団の導入期における有害事象は、本剤 Q4W 群 16.7% (1/6 例)、本剤 Q2W 群 70.6% (12/17 例)、プラセボ群 75.0% (3/4 例) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は発熱 (本剤 Q2W 群 11.8% [2/17 例])、口腔カンジダ症 (本剤 Q2W 群 17.6% [3/17 例]) であった。

死亡及び試験中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 Q2W 群で 5.9% (1/17 例、横紋筋融解症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤 Q2W 群 47.1% (8/17 例)、プラセボ群 25.0% (1/4 例) に認められた。

全試験期間における有害事象は、本剤 Q4W 群 79.6% (113/142 例)、本剤 Q2W/Q4W 群 87.7% (128/146 例)、本剤 Q2W 群 84.7% (122/144 例)、プラセボ/本剤群 76.8% (53/69 例) に認められ、主な有害事象は表 21 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 Q4W 群 4.9% (7/142 例、鉄欠乏性貧血、クローン病、急性胆嚢炎／胆石症、コロナウイルス感染、腓骨骨折／脛骨骨折、避妊中の妊娠、汗腺炎／皮膚疼痛各 1 例)、本剤 Q2W/Q4W

群 3.4% (5/146 例、汗腺炎、胃腸炎、うつ病、汗腺炎／月経過多、皮膚疼痛各 1 例)、本剤 Q2W 群 6.9% (10/144 例、裂肛／痔瘻、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、バルトリン腺炎、膿疱性皮疹、半月板損傷、横紋筋融解症、乳癌、汗腺炎、リンパ浮腫各 1 例)、プラセボ/本剤群 2.9% (2/69 例、腹痛、虫垂炎各 1 例) に認められ、このうち本剤 Q4W 群 2 例 (急性胆嚢炎／胆石症、クローン病各 1 例)、本剤 Q2W 群 3 例 (潰瘍性大腸炎、膿疱性皮疹、汗腺炎各 1 例) は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

試験中止に至った有害事象は、本剤 Q4W 群 5.6% (8/142 例)、本剤 Q2W/Q4W 群 6.8% (10/146 例)、本剤 Q2W 群 6.3% (9/144 例) に認められた。

副作用は、本剤 Q4W 群 35.2% (50/142 例)、本剤 Q2W/Q4W 群 52.7% (77/146 例)、本剤 Q2W 群 50.0% (72/144 例)、プラセボ/本剤群 30.4% (21/69 例) に認められた。

表 21 いずれかの群で2%以上認められた有害事象（全試験期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤 Q4W 群 (142 例)	本剤 Q2W/Q4W 群 (146 例)	本剤 Q2W 群 (144 例)	プラセボ/ 本剤群 (69 例)	事象名	本剤 Q4W 群 (142 例)	本剤 Q2W/Q4W 群 (146 例)	本剤 Q2W 群 (144 例)	プラセボ/ 本剤群 (69 例)
汗腺炎	26 (18.3)	31 (21.2)	26 (18.1)	10 (14.5)	副鼻腔炎	2 (1.4)	5 (3.4)	2 (1.4)	1 (1.4)
口腔カンジダ症	14 (9.9)	25 (17.1)	22 (15.3)	3 (4.3)	インフルエンザ様疾患	2 (1.4)	5 (3.4)	1 (0.7)	1 (1.4)
頭痛	13 (9.2)	14 (9.6)	13 (9.0)	9 (13.0)	麦粒腫	2 (1.4)	5 (3.4)	1 (0.7)	1 (1.4)
下痢	10 (7.0)	16 (11.0)	8 (5.6)	7 (10.1)	足部白癬	2 (1.4)	4 (2.7)	4 (2.8)	2 (2.9)
外陰部腔カンジダ症	10 (7.0)	3 (2.1)	3 (2.1)	1 (1.4)	貨幣状湿疹	2 (1.4)	4 (2.7)	2 (1.4)	0
鼻咽頭炎	8 (5.6)	11 (7.5)	16 (11.1)	2 (2.9)	浮動性めまい	2 (1.4)	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (1.4)
毛包炎	8 (5.6)	9 (6.2)	13 (9.0)	2 (2.9)	筋肉痛	2 (1.4)	3 (2.1)	3 (2.1)	0
上気道感染	7 (4.9)	6 (4.1)	7 (4.9)	5 (7.2)	扁桃炎	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)	0
コロナウイルス感染	6 (4.2)	15 (10.3)	11 (7.6)	4 (5.8)	うつ病	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)	0
湿疹	6 (4.2)	13 (8.9)	4 (2.8)	4 (5.8)	ざ瘡	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	0
尿路感染	6 (4.2)	6 (4.1)	3 (2.1)	5 (7.2)	鼻炎	2 (1.4)	2 (1.4)	7 (4.9)	2 (2.9)
皮膚炎	6 (4.2)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	胃腸炎	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (2.9)
悪心	5 (3.5)	7 (4.8)	5 (3.5)	1 (1.4)	眼瞼炎	2 (1.4)	2 (1.4)	0	2 (2.9)
間擦疹	5 (3.5)	4 (2.7)	6 (4.2)	3 (4.3)	外耳炎	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (3.5)	1 (1.4)
脂漏性皮膚炎	5 (3.5)	4 (2.7)	3 (2.1)	2 (2.9)	気管支炎	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (3.5)	1 (1.4)
注射部位疼痛	5 (3.5)	3 (2.1)	5 (3.5)	1 (1.4)	血中ブドウ糖増加	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (4.3)
AST 増加	5 (3.5)	2 (1.4)	0	1 (1.4)	アトピー性皮膚炎	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (2.9)
疲労	4 (2.8)	9 (6.2)	6 (4.2)	1 (1.4)	注射部位反応	1 (0.7)	7 (4.8)	3 (2.1)	1 (1.4)
乾癬	4 (2.8)	4 (2.7)	3 (2.1)	0	耳感染	1 (0.7)	5 (3.4)	4 (2.8)	1 (1.4)
関節痛	4 (2.8)	3 (2.1)	7 (4.9)	2 (2.9)	皮膚疼痛	1 (0.7)	4 (2.7)	2 (1.4)	1 (1.4)
咳嗽	4 (2.8)	3 (2.1)	4 (2.8)	2 (2.9)	便秘	1 (0.7)	3 (2.1)	6 (4.2)	0
無力症	4 (2.8)	3 (2.1)	4 (2.8)	1 (1.4)	口角口唇炎	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (1.4)
背部痛	4 (2.8)	3 (2.1)	4 (2.8)	1 (1.4)	口腔ヘルペス	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	0
皮膚カンジダ	4 (2.8)	2 (1.4)	4 (2.8)	0	挫傷	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	0
嘔吐	4 (2.8)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (2.9)	消化不良	1 (0.7)	3 (2.1)	0	0
そう痒症	3 (2.1)	8 (5.5)	3 (2.1)	2 (2.9)	異汗性湿疹	1 (0.7)	2 (1.4)	4 (2.8)	1 (1.4)
発熱	3 (2.1)	7 (4.8)	10 (6.9)	2 (2.9)	注射部位紅斑	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.1)	0
外陰腔真菌感染	3 (2.1)	6 (4.1)	4 (2.8)	0	高血圧	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (4.3)
接触性皮膚炎	3 (2.1)	5 (3.4)	7 (4.9)	2 (2.9)	中耳炎	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.8)	2 (2.9)
口腔咽頭痛	3 (2.1)	5 (3.4)	7 (4.9)	1 (1.4)	口腔真菌感染	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (1.4)
不安	3 (2.1)	5 (3.4)	5 (3.5)	2 (2.9)	腎結石症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (2.9)
咽頭炎	3 (2.1)	3 (2.1)	5 (3.5)	2 (2.9)	第一度房室ブロック	1 (0.7)	0	3 (2.1)	0
四肢痛	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (1.4)	インフルエンザ	0	4 (2.7)	3 (2.1)	0
鼻閉	3 (2.1)	2 (1.4)	0	0	片頭痛	0	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (1.4)
皮膚乾燥	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.1)	2 (2.9)	結核菌検査偽陽性	0	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (1.4)
細菌性結膜炎	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	季節性アレルギー	0	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (1.4)
2 型糖尿病	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0	γ-GT 増加	0	3 (2.1)	0	0
爪囲炎	3 (2.1)	0	3 (2.1)	1 (1.4)	全身性そう痒症	0	3 (2.1)	0	0
多汗症	3 (2.1)	0	2 (1.4)	0	胃食道逆流性疾患	0	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (2.9)
頻脈	3 (2.1)	0	1 (0.7)	0	鼓腸	0	0	3 (2.1)	0
筋痙攣	3 (2.1)	0	0	1 (1.4)	注射部位そう痒感	0	0	3 (2.1)	0
血圧上昇	3 (2.1)	0	0	0	歯肉炎	0	0	3 (2.1)	0
精神医学的評価異常	2 (1.4)	6 (4.1)	2 (1.4)	0	裂傷	0	0	3 (2.1)	0
腹痛	2 (1.4)	5 (3.4)	4 (2.8)	2 (2.9)	霰粒腫	0	0	1 (0.7)	2 (2.9)
蕁麻疹	2 (1.4)	5 (3.4)	3 (2.1)	1 (1.4)	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.7)	2 (2.9)

例数 (%)

日本人部分集団の全試験期間における有害事象は、本剤 Q4W 群 50.0% (3/6 例)、本剤 Q2W/Q4W 群 83.3% (5/6 例)、本剤 Q2W 群 90.9% (10/11 例)、プラセボ/本剤群 100% (4/4 例) に認められ、主な有害事象は表 22 のとおりであった。

死亡及び試験中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 Q2W 群 9.1% (1/11 例、横紋筋融解症) に認められたが、治験薬との因果関

係は否定された。

副作用は、本剤 Q4W 群 16.7% (1/6 例)、本剤 Q2W/Q4W 群 33.3% (2/6 例)、本剤 Q2W 群 72.7% (8/11 例)、プラセボ/本剤群 50.0% (2/4 例) に認められた。

表 22 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象 (全試験期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	本剤 Q4W 群 (6 例)	本剤 Q2W/Q4W 群 (6 例)	本剤 Q2W 群 (11 例)	プラセボ/本剤群 (4 例)
湿疹	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (9.1)	0
下痢	1 (16.7)	0	1 (9.1)	2 (50.0)
発熱	0	1 (16.7)	3 (27.3)	0
口腔カンジダ症	0	0	4 (36.4)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	2 (18.2)	1 (25.0)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、以下のように説明している。

HS は欧米と本邦で男女比や病変好発部位に違いはあるものの (診療の手引き)、HS の定義、病態、疾患概念及び診断方法に国内外で大きな差異はなく、治療反応性も類似すると想定される。HS に対する治療は、疾患の程度及び活動性に応じて、薬物治療 (外用療法、内服薬治療、生物製剤投与) 及び外科的治療 (切開・排膿、切除術、デルーフィング、レーザー治療等) が実施されており、治療体系に国内外で大きな違いはない (診療の手引き、J Eur Acad Dermatol Venerol 2015; 29: 619-44)。また、本剤の既承認効能・効果の患者において、本薬の薬物動態に臨床的に問題となる民族差は認められていない (令和 3 年 11 月 22 日及び令和 5 年 11 月 13 日付け審査報告書「ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ他」参照)。

以上より、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験成績である HS0004 試験及び同一試験デザインで実施された HS0003 試験を中心に HS に関する臨床データパッケージを構築し、日本人 HS 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

また、申請者は、HS0003 及び HS0004 試験の各種設定の根拠等について、以下のように説明している。

● 対象患者について

HS の治療体系 (1 項参照) を踏まえ、本剤は他の生物製剤と同様に全身性抗菌薬等による治療によっても病変が広範囲に及ぶ又は孤立性病変が多発している HS 患者に対して使用されるものと想定し、HS に対して全身性抗菌薬の投与を行ってもなお、HS 病変が複数箇所が存在し、炎症性病変が多発している患者を HS0003 及び HS0004 試験の対象とした。

● 用法・用量について

HS 患者を対象とした第Ⅱ相試験 (HS0001 試験) において、主要評価項目である投与 12 週時の HiSCR50 達成率についてプラセボ群を上回る成績が得られ、安全性上の懸念も認められなかった (7.1.1 参照) 本剤 320 mg Q2W を設定することとした。また、HS0003 及び HS0004 試験の計画時点で、他の適応症に対する有効性及び安全性が期待されていた用法・用量である本剤 320 mg Q4W 投与時の HS に対する有効性及び安全性についても評価することとした。なお、HS0001 試験において実施した初回負荷投与については、治療効果をより早期にもたらす可能性があるものの、治療効果そのものの増大には寄与しないと

考えられたことから、慢性疾患としての側面を考慮し、第Ⅲ相試験では設定しないこととした。以上より、HS0003 及び HS0004 試験における本剤の用法・用量は、320 mg を Q2W 又は Q4W で皮下投与することと設定された。

● 主要評価項目及び評価時期について

HS の疾患活動性の評価指標として、ベースラインからの膿瘍及び炎症性結節の総数、並びに膿瘍及び排膿性瘻孔の総数の変化が考慮された指標であり、他の生物製剤の臨床試験（N Engl J Med 2016; 375: 422-34）でも使用されている HiSCR50 達成率を、第Ⅱ相試験である HS0001 試験に引き続き、HS0003 及び HS0004 試験においても有効性の主要評価項目に設定することとした。また、評価時期は、HS 患者が有する高い炎症負荷（Arch Dermatol Res 2015; 307: 885-9）等を考慮すると、HS0001 試験の投与 12 週時よりも長い評価期間を設定することで、本剤による真の HiSCR50 達成率がより明確になるとの考えから、投与 16 週時と設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、対象患者、用法・用量、並びに主要評価項目及び評価時期を以上のとおり設定した HS0003 及び HS0004 試験を中心とした臨床試験成績に基づき、本剤の HS に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、以下のように説明している。

HS 患者を対象とした第Ⅲ相試験において、主要評価項目（投与 16 週時における HiSCR50 達成率）に関して、HS0003 試験では本剤 Q2W 群、HS0004 試験では本剤 Q2W 群及び本剤 Q4W 群ともにプラセボ群との各対比較において統計学的な有意差が認められた（7.2.1 項及び 7.2.2 項参照）。また、有効性に係るその他の評価項目についても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた（表 23、表 24）。また、本剤 Q2W 及び Q4W いずれにおいても一定の HiSCR50/75/90 達成が 48 週間の投与を通じて持続した。

例数が限られるため結果の解釈には注意を要するものの、日本人部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が認められた。

表 23 投与 16 週時の各有効性評価項目（有効性解析対象集団）

評価項目	HS0003 試験			HS0004 試験			日本人部分集団		
	本剤 Q4W 群 (144 例)	本剤 Q2W 群 (289 例)	プラセボ群 (72 例)	本剤 Q4W 群 (144 例)	本剤 Q2W 群 (291 例)	プラセボ群 (74 例)	本剤 Q4W 群 (6 例)	本剤 Q2W 群 (17 例)	プラセボ群 (4 例)
HiSCR75 達成率 ^{a)}	24.7 [17.3, 32.1]	33.4 [27.8, 39.1]	18.4 [9.3, 27.5]	33.7 [25.7, 41.7]	35.7 [30.1, 41.3]	15.6 [7.2, 24.0]	33.3 [NC, NC]	36.6 [13.3, 60.0]	25.0 [NC, NC]
DLQI 総スコアの変化量 ^{b,c)}	-5.11± 0.60	-5.21± 0.47	-2.53± 0.78	-4.78± 0.53	-4.69± 0.41	-2.38± 0.64	-2.35± 1.32	-2.21± 0.93	0.52± 1.71
最も強い皮膚疼痛 (HSSDD) の変化量 ^{b,c)}	-1.52± 0.30	-2.16± 0.22	-0.97± 0.39	-1.20± 0.27	-1.56± 0.23	-0.30± 0.33	-0.47± 0.86	-0.98± 0.62	-0.001± 1.13
最も強い皮膚疼痛 (HSSDD) 改善率 ^{a)}	22.1 [12.7, 31.4]	32.3 [25.1, 39.5]	15.0 [3.6, 26.5]	28.6 [19.5, 37.8]	31.8 [25.1, 38.4]	10.9 [1.7, 20.1]	0.0 [NC, NC]	25.5 [0.6, 50.4]	0.0 [NC, NC]

達成率及び改善率：％ [95%CI]、変化量：最小二乗平均値±標準誤差、NC：計算結果が得られなかった

a) 効果不十分若しくは有害事象による試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には非達成又は非改善とし、それ以外の試験中止の場合には多重補完法により欠測が補完された。

b) 試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には多重補完法により欠測が補完された。

c) 投与群、ベースライン時の Hurley 病期分類、ベースライン時の抗菌薬の使用の有無、評価項目のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

表 24 投与 16 週及び 48 週時の各有効性評価項目の推移
(HS0003 及び HS0004 試験、有効性解析対象集団、MI^{a)} [HiSCR50/75/90 達成率] 又は OC [HiSCR 構成要素及び DLQI 総スコア])

評価項目	評価時点	HS0003 試験					HS0004 試験							
		本剤 Q4W 群 (144 例)	本剤 Q2W/Q4W 群 (146 例)	本剤 Q2W 群 (143 例)	プラセボ/ 本剤群 (72 例)	本剤 Q4W 群 (144 例)	本剤 Q2W/Q4W 群 (146 例)	本剤 Q2W 群 (145 例)	プラセボ/ 本剤群 (74 例)	日本人部分集団				
										本剤 Q4W 群 (6 例)	本剤 Q2W/Q4W 群 (6 例)	本剤 Q2W 群 (11 例)	プラセボ/ 本剤群 (4 例)	
HiSCR50 達成率	16 週 時	45.3 [36.8, 53.8]	47.8 [41.8, 53.7]		28.7 [18.1, 39.3]	53.8 [45.4, 62.1]	52.0 [46.1, 57.8]		32.2 [21.4, 42.9]	50.0 [NC, NC]	39.8 [16.0, 63.5]		25.0 [NC, NC]	
	48 週 時	35.2 [26.6, 43.9]	40.2 [31.7, 48.7]	40.5 [31.8, 49.2]	31.7 [20.3, 43.1]	51.2 [42.6, 59.9]	44.5 [36.0, 53.0]	45.7 [37.0, 54.3]	55.8 [44.0, 67.6]	66.7 [NC, NC]	65.8 [27.3, 100]	53.3 [23.2, 83.4]	50.0 [NC, NC]	
HiSCR75 達成率	16 週 時	24.7 [17.3, 32.1]	33.4 [27.8, 39.1]		18.4 [9.3, 27.5]	33.7 [25.7, 41.7]	35.7 [30.1, 41.3]		15.6 [7.2, 24.0]	33.3 [NC, NC]	36.6 [13.3, 60.0]		25.0 [NC, NC]	
	48 週 時	28.6 [20.5, 36.7]	28.1 [20.2, 35.9]	31.0 [22.8, 39.1]	26.6 [15.9, 37.3]	44.3 [35.7, 53.0]	32.8 [24.8, 40.8]	36.2 [27.8, 44.6]	48.5 [36.7, 60.4]	66.7 [NC, NC]	23.8 [0.0, 61.1]	52.6 [22.3, 83.0]	50.0 [NC, NC]	
HiSCR90 達成率	16 週 時	17.1 [10.6, 23.7]	20.4 [15.6, 25.2]		11.3 [3.9, 18.7]	19.0 [12.4, 25.6]	19.7 [15.1, 24.4]		5.9 [0.4, 11.4]	16.7 [NC, NC]	17.6 [NC, NC]		0.0 [NC, NC]	
	48 週 時	18.5 [11.4, 25.7]	19.3 [12.4, 26.3]	20.7 [13.5, 27.8]	15.9 [7.0, 24.8]	30.9 [23.0, 38.9]	26.1 [18.6, 33.5]	26.0 [18.2, 33.7]	33.6 [22.3, 44.9]	66.7 [NC, NC]	16.8 [0.0, 46.9]	32.5 [3.5, 61.4]	25.0 [NC, NC]	
膿瘍の 総数	ベース ライン	4.5±8.4 (144)	3.7±6.1 (289)		2.9±6.6 (72)	3.5±5.0 (144)	3.3±5.9 (291)		2.4±2.8 (74)	8.8±13.9 (6)	8.5±9.9 (17)		3.0±2.4 (4)	
	16 週 時	1.8±5.2 (124)	1.3±3.3 (257)		2.9±7.5 (65)	1.6±5.2 (133)	1.1±4.3 (265)		1.5±2.4 (70)	9.7±19.5 (6)	3.6±7.2 (16)		3.3±1.9 (4)	
	48 週 時	0.5±1.4 (86)	0.5±1.1 (104)	0.6±1.6 (97)	0.7±1.5 (44)	0.9±4.2 (109)	0.8±4.4 (107)	0.5±1.4 (110)	0.4±1.2 (61)	7.8±15.9 (6)	2.2±3.9 (5)	0.6±1.3 (10)	1.5±1.7 (4)	
炎症性結節 の総数	ベース ライン	13.3±22.4 (144)	11.6±11.4 (289)		12.2±10.0 (72)	14.1±13.3 (144)	13.4±12.2 (291)		11.4±6.7 (74)	16.0±18.5 (6)	22.0±20.7 (17)		7.5±6.2 (4)	
	16 週 時	6.7±9.0 (124)	6.0±9.2 (257)		7.7±10.7 (65)	7.2±10.4 (133)	6.4±9.3 (265)		7.7±7.9 (70)	14.8±23.2 (6)	10.9±14.9 (16)		3.0±3.2 (4)	
	48 週 時	4.2±7.6 (86)	3.8±5.0 (104)	2.7±3.9 (97)	3.1±5.1 (44)	3.7±9.3 (109)	3.2±6.7 (107)	3.0±5.6 (110)	2.2±2.9 (61)	9.2±22.5 (6)	2.6±3.8 (5)	7.5±13.3 (10)	2.5±2.1 (4)	
膿瘍及び炎 症性結節の 総数	ベース ライン	17.8±25.3 (144)	15.3±13.5 (289)		15.0±11.9 (72)	17.6±15.4 (144)	16.7±15.5 (291)		13.9±7.8 (74)	24.8±31.0 (6)	30.5±25.2 (17)		10.5±7.0 (4)	
	16 週 時	8.5±11.2 (124)	7.3±10.3 (257)		10.6±13.3 (65)	8.9±14.2 (133)	7.4±12.3 (265)		9.2±8.7 (70)	24.5±41.4 (6)	14.4±20.0 (16)		6.3±5.0 (4)	
	48 週 時	4.7±7.8 (86)	4.3±5.5 (104)	3.3±4.6 (97)	3.8±5.3 (44)	4.6±12.3 (109)	4.0±10.1 (107)	3.5±6.1 (110)	2.6±3.4 (61)	17.0±38.3 (6)	4.8±7.5 (5)	8.1±13.2 (10)	4.0±2.7 (4)	
排膿性瘻孔 の総数	ベース ライン	3.8±4.9 (144)	4.0±4.9 (289)		3.2±4.0 (72)	2.8±3.1 (144)	3.6±4.0 (291)		3.5±3.7 (74)	2.2±2.0 (6)	5.4±6.3 (17)		4.5±3.1 (4)	
	16 週 時	2.3±3.9 (124)	2.4±3.9 (257)		2.8±3.9 (65)	1.7±3.0 (133)	1.8±3.2 (265)		3.0±3.6 (70)	1.7±2.7 (6)	2.6±5.1 (16)		3.8±4.3 (4)	
	48 週 時	1.6±2.4 (86)	1.5±3.0 (104)	1.6±2.6 (97)	1.0±1.9 (44)	1.1±2.1 (109)	1.5±2.9 (107)	1.3±2.1 (110)	1.8±3.5 (61)	0.2±0.4 (6)	2.8±3.8 (5)	0.9±1.9 (10)	1.8±1.3 (4)	
DLQI 総スコア	ベース ライン	12.8±7.6 (144)	11.5±6.6 (281)		12.4±8.0 (71)	10.5±7.0 (141)	10.6±6.5 (287)		11.9±6.1 (72)	5.2±5.5 (6)	5.6±4.4 (17)		9.3±3.2 (4)	
	16 週 時	7.5±6.6 (124)	6.4±5.7 (253)		9.1±7.5 (65)	5.9±5.7 (133)	6.0±5.5 (267)		8.8±6.6 (70)	3.7±2.8 (6)	3.6±3.7 (16)		7.3±1.7 (4)	
	48 週 時	6.6±5.9 (85)	6.1±6.6 (103)	5.2±5.2 (95)	6.6±7.1 (40)	4.2±5.2 (108)	4.8±5.2 (106)	4.6±4.7 (108)	5.0±4.7 (61)	3.7±2.4 (6)	4.0±2.6 (5)	3.1±2.5 (10)	6.5±4.7 (4)	

達成率：% [95%CI]、各スコア：平均値±標準偏差（例数）、NC：計算結果が得られなかった

a) 効果不十分若しくは有害事象による試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には非達成とし、それ以外の試験中止の場合には多重補完法により欠測が補完された。

患者背景別の部分集団における投与 16 週時の HiSCR50 達成率は表 25 のとおりであり、該当例数が限られる部分集団では信頼区間の幅が広く結果の解釈には注意を要するものの、いずれの部分集団でも本剤群の有効性がプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 25 患者背景別部分集団における投与 16 週時の HiSCR50 達成率 (HS0003 及び HS0004 試験、有効性解析対象集団、MI^{a)})

		HS0003 試験			HS0004 試験		
		本剤 Q4W 群 (144 例)	本剤 Q2W 群 (289 例)	プラセボ群 (72 例)	本剤 Q4W 群 (144 例)	本剤 Q2W 群 (291 例)	プラセボ群 (74 例)
全体集団		45.3 [36.8, 53.8]	47.8 [41.8, 53.7]	28.7 [18.1, 39.3]	53.8 [45.4, 62.1]	52.0 [46.1, 57.8]	32.2 [21.4, 42.9]
年齢	40 歳未満	48.1 [37.5, 58.6]	52.3 [44.6, 60.0]	32.1 [18.2, 46.0]	56.5 [46.4, 66.6]	48.2 [40.8, 55.7]	36.5 [22.4, 50.7]
	40 歳以上 65 歳未満	39.0 [24.9, 53.1]	40.4 [30.8, 50.0]	20.0 [4.3, 35.7]	45.7 [30.8, 60.5]	57.4 [47.8, 67.1]	29.2 [NC, NC]
	65 歳以上	100 [NC, NC]	50.0 [NC, NC]	100 [NC, NC]	100 [NC, NC]	75.0 [NC, NC]	0.0 [NC, NC]
性別	男性	48.0 [32.8, 63.1]	44.9 [35.4, 54.3]	19.4 [4.2, 34.5]	53.6 [41.5, 65.7]	52.8 [44.5, 61.2]	30.7 [16.8, 44.6]
	女性	44.0 [33.8, 54.3]	49.6 [42.0, 57.3]	34.6 [20.4, 48.8]	53.9 [42.4, 65.4]	51.2 [42.9, 59.4]	34.3 [17.3, 51.2]
体重 ^{c)}	100 kg 以下	42.5 [29.9, 55.2]	49.5 [41.8, 57.2]	29.2 [NC, NC]	56.5 [46.0, 67.1]	56.2 [49.0, 63.4]	34.6 [19.9, 49.3]
	100 kg 超	47.7 [36.1, 59.2]	45.2 [35.9, 54.6]	27.8 [8.9, 46.6]	50.0 [36.5, 63.5]	43.8 [34.0, 53.7]	29.2 [13.4, 44.9]
人種	黒人又は アフリカ系米国人	50.6 [27.6, 73.6]	51.7 [35.5, 67.9]	62.5 [NC, NC]	67.8 [41.8, 93.9]	44.2 [22.3, 66.1]	0.0 [NC, NC]
	白人	42.3 [32.5, 52.0]	47.8 [41.2, 54.4]	26.1 [14.3, 37.8]	52.6 [43.4, 61.8]	54.2 [47.7, 60.7]	34.7 [22.9, 46.4]
	その他	59.8 [35.4, 84.3]	32.1 [6.7, 57.5]	16.6 [0.0, 44.6]	50.0 [NC, NC]	39.3 [22.1, 56.4]	20.0 [NC, NC]
地域	アジア又は オーストラリア	33.3 [NC, NC]	52.7 [32.7, 72.8]	17.0 [0.0, 47.4]	57.1 [NC, NC]	44.4 [23.3, 65.5]	20.0 [NC, NC]
	西ヨーロッパ	38.0 [23.6, 52.4]	44.3 [34.4, 54.1]	27.7 [12.3, 43.1]	60.5 [41.9, 79.0]	49.3 [37.2, 61.4]	26.7 [NC, NC]
	北米	52.1 [40.4, 63.8]	46.5 [37.6, 55.4]	34.0 [15.9, 52.0]	53.0 [38.1, 68.0]	38.8 [27.6, 49.9]	25.5 [8.3, 42.6]
	中央又は 東ヨーロッパ	40.0 [NC, NC]	60.6 [42.9, 78.3]	20.0 [NC, NC]	50.9 [38.5, 63.4]	63.1 [54.5, 71.8]	43.5 [25.0, 62.1]
罹病期間	中央値 ^{b)} 未満	46.1 [34.4, 57.8]	49.7 [41.4, 58.0]	26.3 [9.5, 43.0]	61.5 [50.2, 72.7]	59.9 [51.5, 68.2]	38.4 [22.5, 54.2]
	中央値 ^{b)} 以上	44.4 [32.2, 56.6]	45.7 [37.1, 54.3]	30.2 [16.4, 43.9]	44.9 [32.8, 56.9]	44.6 [36.6, 52.7]	26.0 [11.6, 40.4]
全身性 抗菌薬 ^{c)}	使用あり	37.5 [NC, NC]	42.7 [23.7, 61.7]	20.0 [NC, NC]	52.7 [20.5, 84.9]	54.8 [36.3, 73.3]	0.0 [NC, NC]
	使用なし	45.7 [37.0, 54.5]	48.3 [42.0, 54.5]	29.3 [18.2, 40.5]	53.8 [45.2, 62.4]	51.6 [45.5, 57.8]	35.0 [23.5, 46.5]
HS に対する 生物製剤の 使用歴	あり	41.8 [23.8, 59.9]	38.7 [27.7, 49.7]	10.5 [NC, NC]	56.3 [NC, NC]	57.2 [41.9, 72.5]	50.0 [NC, NC]
	なし	46.2 [36.6, 55.9]	51.0 [44.0, 58.0]	35.2 [22.1, 48.4]	53.4 [44.6, 62.3]	51.1 [44.8, 57.4]	29.4 [18.1, 40.7]
鎮痛薬の 使用	あり	39.0 [21.9, 56.1]	32.8 [21.6, 44.0]	23.8 [NC, NC]	50.5 [29.8, 71.1]	42.6 [30.0, 55.2]	20.1 [0.0, 40.3]
	なし	47.0 [37.3, 56.7]	52.5 [45.6, 59.3]	31.2 [18.1, 44.3]	54.1 [45.1, 63.2]	54.5 [47.9, 61.0]	35.7 [23.2, 48.1]
病変部への 治療介入	あり	66.7 [NC, NC]	33.3 [NC, NC]	50.0 [NC, NC]	37.6 [6.5, 68.7]	33.3 [NC, NC]	0.0 [NC, NC]
	なし	44.2 [35.6, 52.9]	48.2 [42.2, 54.3]	27.8 [16.9, 38.7]	54.7 [46.1, 63.3]	52.4 [46.4, 58.3]	34.1 [22.9, 45.4]
Hurley 病期 分類 ^{c)}	II	43.8 [31.7, 56.0]	53.1 [44.7, 61.5]	30.2 [14.5, 45.9]	55.1 [44.5, 65.7]	58.1 [50.7, 65.5]	28.5 [15.0, 41.9]
	III	46.7 [34.9, 58.5]	42.1 [33.7, 50.4]	27.3 [12.9, 41.8]	51.6 [38.2, 65.0]	42.4 [33.1, 51.6]	37.9 [NC, NC]

% [95%CI]、NC：計算結果が得られなかった

a) 効果不十分若しくは有害事象による試験中止又は抗菌薬によるレスキュー治療が行われた場合には非達成とし、それ以外の試験中止の場合には多重補完法により欠測が補完された。

b) HS0003 試験は 6.19 年、HS0004 試験は 4.63 年

c) ベースライン時

機構は、以下のように考える。

提示された成績 (表 23～表 25) から、導入期の本剤 320 mg Q2W の HS に対する有効性は確認された。本剤 320 mg Q4W も、HS0004 試験では有効性が確認されており、HS0003 試験でも本剤 320 mg Q2W の HiSCR50 達成率と概ね同様の値であり、有効性を否定する結果ではない。また、維持期についても、本剤 320 mg Q2W 及び Q4W の有効性に顕著な違いはなく、日本人部分集団においても全体集団と概ね同様の成績が得られており、日本人 HS 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、以下のように説明している。

本剤の安全性の概要及び本剤の薬理作用、疾患特性等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況は表 26 のとおりであった。HS と同じ皮膚科領域の疾患である既承認の乾癬に比べて、全有害事象の 100 人・年当たりの発現が高かったが、第Ⅲ相試験の実施時期（新型コロナウイルス感染症の流行時期）や、HS

に起因する有害事象（汗腺炎等）が影響したと考えられ、本剤の安全性プロファイルに新たな懸念やシグナルは認められていないと考えている。注目すべき有害事象のうち、真菌感染症、過敏症、注射部位反応、自殺念慮及び自殺行為並びにうつ病の総曝露期間調整後の発現例数は、乾癬に比べ、HS で高い傾向が認められたが、ほとんどは軽度から中等度であり、投与は中止されなかった。また、第Ⅲ相試験において、治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象として、潰瘍性大腸炎 2 例及びクローン病 1 例が認められている（7.2 項参照）。HS 患者では一般的な集団と比較して炎症性腸疾患を有する又は発現するリスクが高いことが知られており（J Invest Dermatol 2017; 137: 1060-4）、また、因果関係が証明はされていないものの、IL-17 阻害薬の投与を受けた患者で炎症性腸疾患の新規発症又は増悪が報告（Drugs Context 2020; 9: 2020-2-1）されていることから当該リスクは重要な特定されたリスクに設定されており、既承認効能・効果と同様に引き続き添付文書等において注意喚起を行う。

表 26 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	HS ^{a)}			乾癬 ^{b)}	
	二重盲検期			全試験期間	全試験期間
	本剤 Q4W 群	本剤 Q2W 群	プラセボ群	本剤投与例 ^{c)}	本剤投与例 ^{c)}
例数	285	576	146	995	2,186
総曝露期間 (100 人・年)	0.87	1.75	0.45	12.72	54.61
有害事象の概要					
全有害事象	167 (58.6) 333.5	379 (65.8) 398.2	90 (61.6) 348.6	899 (90.4) 261.6	2,012 (92.0) 174.4
重篤な有害事象	7 (2.5) 8.1	15 (2.6) 8.6	0	90 (9.0) 7.3	286 (13.1) 5.6
試験中止に至った有害事象	9 (3.2) 10.5	22 (3.8) 12.8	1 (0.7) 2.3	88 (8.8) 7.0	168 (7.7) 3.1
副作用	75 (26.3) 105.5	189 (32.8) 137.2	20 (13.7) 48.8	504 (50.7) 64.0	1,011 (46.2) 28.9
死亡	0	0	0	2 (0.2) 0.2	21 (1.0) 0.4
注目すべき有害事象					
感染症	91 (31.9) 126.8	193 (33.5) 134.9	30 (20.5) 76.4	677 (68.0) 104.7	1649 (75.4) 79.3
重篤な感染症	0	1 (0.2) 0.6	0	21 (2.1) 1.7	72 (3.3) 1.3
日和見感染	2 (0.7) 2.3	1 (0.2) 0.6	0	12 (1.2) 0.9	47 (2.2) 0.9
真菌感染症	35 (12.3) 42.6	75 (13.0) 45.6	1 (0.7) 2.3	289 (29.0) 28.6	719 (32.9) 17.5
悪性腫瘍	0	1 (0.2) 0.6	0	9 (0.9) 0.7	47 (2.2) 0.9
有棘細胞癌	0	0	0	1 (0.1) 0.1	7 (0.3) 0.1
MACE	0	0	0	4 (0.4) 0.3	28 (1.3) 0.5
好中球減少症	0	0	0	2 (0.2) 0.2	27 (1.2) 0.5
好中球数低値 (Grade 3 以上)	0	1 (0.2) 0.6	1 (0.7) 2.2	8 (0.8) 0.6	37 (1.7) 0.7
自殺念慮及び自殺行為	1 (0.4) 1.2	1 (0.2) 0.6	0	7 (0.7) 0.7	6 (0.3) 0.1
うつ病	5 (1.8) 5.8	6 (1.0) 3.4	1 (0.7) 2.2	22 (2.2) 1.7	33 (1.5) 0.6
炎症性腸疾患	3 (1.1) 3.5	1 (0.2) 0.6	0	8 (0.8) 0.6	8 (0.4) 0.1
過敏症	23 (8.1) 27.6	64 (11.1) 38.6	5 (3.4) 11.5	236 (23.7) 21.9	416 (19.0) 8.7
重篤な過敏症	0	0	0	1 (0.1) 0.1	5 (0.2) 0.1
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (0.1) 0.1	0
注射部位反応	13 (4.6) 15.4	37 (6.4) 22.2	2 (1.4) 4.5	73 (7.3) 6.1	102 (4.7) 1.9
肝臓系事象	5 (1.8) 5.8	14 (2.4) 8.1	4 (2.7) 9.2	69 (6.9) 5.7	181 (8.3) 3.5
肝機能検査値上昇	2 (0.7) 2.3	8 (1.4) 4.6	0	46 (4.7) 3.7	106 (4.8) 2.0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間^{d)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数
いずれの群においても活動性結核の発現は認められなかった。

a) HS0003、HS0004 及び HS0005 試験

b) PS0008、PS0009、PS0013、PS0014 及び PS0015 試験

c) プラセボからの切替え例を含む

d) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった被験者については投与期間) の合計

また、日本人部分集団の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 27 のとおりであった。過敏症を除き、日本人部分集団における有害事象の発現状況は全体集団と比較して明らかに多い傾向は認められず、過敏症については、重篤な事象はなかった。

以上より、HS 患者における本剤の安全性プロファイルは、既承認効能・効果である乾癬患者における安全性プロファイルと比較して現時点で新たな懸念は示唆されていないと考えている。

表 27 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

	HS ^{a)}			乾癬 ^{b)}	
	二重盲検期			全試験期間	
	本剤 Q4W 群	本剤 Q2W 群	プラセボ群	本剤投与例 ^{c)}	本剤投与例 ^{c)}
例数	6	17	4	27	166
総曝露期間（100 人・年）	0.02	0.05	0.01	0.43	4.18
有害事象の概要					
全有害事象	1 (16.7) 63.6	12 (70.6) 405.1	3 (75.0) 799.8	26 (96.3) 223.2	158 (95.2) 235.5
重篤な有害事象	0	1 (5.9) 20.0	0	2 (7.4) 4.9	30 (18.1) 7.7
試験中止に至った有害事象	0	0	0	0	17 (10.2) 4.1
副作用	0	8 (47.1) 201.2	1 (25.0) 80.3	13 (48.1) 48.5	98 (59.0) 42.5
注目すべき有害事象					
感染症	0	3 (17.6) 67.8	1 (25.0) 106.5	17 (63.0) 59.3	134 (80.7) 95.5
重篤な感染症	0	0	0	0	4 (2.4) 1.0
日和見感染	0	0	0	0	5 (3.0) 1.2
真菌感染症	0	3 (17.6) 63.8	0	8 (29.6) 24.0	60 (36.1) 19.5
悪性腫瘍	0	0	0	0	2 (1.2) 0.5
好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.6) 0.2
好中球数低値（Grade 3 以上）	0	0	0	0	5 (3.0) 1.2
自殺念慮及び自殺行為	0	0	0	0	1 (0.6) 0.2
うつ病	0	0	0	0	2 (1.2) 0.5
炎症性腸疾患	0	0	0	0	1 (0.6) 0.2
過敏症	0	3 (17.6) 61.7	0	12 (44.4) 39.5	77 (46.4) 27.1
注射部位反応	0	1 (5.9) 20.6	0	1 (3.7) 2.4	9 (5.4) 2.3
肝臓系事象	0	1 (5.9) 19.9	0	2 (7.4) 4.9	17 (10.2) 4.2
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	11 (6.6) 2.7

上段：例数（%）、下段：総曝露期間^{d)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

いずれの群においても死亡、活動性結核、有棘細胞癌、MACE、重篤な過敏症及びアナフィラキシー反応の発現は認められなかった。

a) HS0004 及び HS0005 試験

b) PS0009 及び PS0014 試験

c) プラセボからの切替え例を含む

d) 初回のイベント発現までの期間（イベントが認められなかった被験者については投与期間）の合計

機構は、以下のように考える。

HS 患者における本剤の安全性プロファイルについて、各試験間で患者背景、併用薬等が異なるため比較には限界があるものの、乾癬に対する本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていない。既知の副作用の発現に留意するとともに、HS の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で実施されている内容と同様の安全対策が必要と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、HS の診断及び治療に精通し、本剤のプロファイルを十分理解した医師によって使用されることを前提に、本剤は HS に対して本邦で使用されているアダリムマブと同様に、HS 治療における治療選択肢の一つとなり得る。また、他の生物製剤と併用した場合の安全性成績は得られていないことから、他の生物製剤との併用については、添付文書等で併用を避ける旨の注意喚起を行うことが適当と判断した。生物製剤以外の他の HS 治療との併用時の安全性については、臨床試験で得られた成績は限られることから、製造販売後も情報収集に努め、得られた情報を医療現場に適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料並びに 7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項における検討から、本剤の効能・効果を申請のとおり「化膿性汗腺炎」と設定することが適切と判断した。また、本剤の投与対象に関する注意喚起については、第Ⅲ相試験における対象患者集団を踏まえて、HS に対するアダリムマブと同様に、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において化膿性汗腺炎に対し局所療法や抗菌薬の投与が必要となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与する旨の注意喚起を行うことが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 導入期（投与 16 週まで）の用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験の導入期において、本剤 320 mg Q2W 投与及び本剤 320 mg Q4W 投与はいずれも良好な有効性プロファイルを示したものの、瘢痕や瘻孔等の不可逆な後遺症が知られていることを考慮すると、より寛解に近い HiSCR75 達成率等（表 23、表 24）を考慮し、320 mg Q2W を導入期用法・用量とすることが適切と考えている。

機構は、申請者の説明は理解可能であり、導入期（投与 16 週まで）の用法・用量を申請のとおり 320 mg Q2W と設定することは受入れ可能と考える。

7.R.6.2 維持期（投与 16 週以降）の用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験の維持期において、本剤 Q2W 群及び本剤 Q2W/Q4W 群の投与 48 週時の有効性は同程度（表 24）であり、Q2W 投与による追加のベネフィットは認められないことから、より利便性が高いと考えられる 320 mg Q4W を維持期用法・用量とすることが適切と考えている。

機構は、以下のように考える。

検討例数は限られるものの、HS0005 試験開始時に本剤 Q4W 群に割り付けられ、変更条件を満たして Q2W 投与に変更された被験者⁴⁾の各有効性評価項目の推移は表 28 のとおりであり、投与間隔短縮後に改善傾向が認められており、投与 16 週以降にも、個々の患者の状態に応じて Q2W 投与も可能とする設定が適切である。

表 28 本剤 Q4W 投与から Q2W 投与に変更された被験者（84 例）における各有効性評価項目の推移
(HS0005 試験、OC、データカットオフ：20 年 月 日)

評価項目 ^{a)}	本剤 Q4W 投与時（切替え前）				本剤 Q2W 投与時（切替え後）					
	－12 週時	－8 週時	－4 週時	0 週時 ^{b)}	4 週時	8 週時	12 週時	16 週時	20 週時	24 週時
HiSCR50 達成率	95.1 (58/61)	86.7 (65/75)	87.7 (64/73)	60.7 (51/84)	82.2 (60/73)	87.2 (68/78)	91.0 (61/67)	94.3 (66/70)	95.1 (58/61)	93.0 (53/57)
HiSCR75 達成率	90.2 (55/61)	82.7 (62/75)	76.7 (56/73)	39.3 (33/84)	57.5 (42/73)	74.4 (58/78)	82.1 (55/67)	82.9 (58/70)	77.0 (47/61)	84.2 (48/57)
HiSCR90 達成率	72.1 (44/61)	65.3 (49/75)	56.2 (41/73)	19.0 (16/84)	39.7 (29/73)	47.4 (37/78)	65.7 (44/67)	68.6 (48/70)	62.3 (38/61)	61.4 (35/57)
膿瘍及び炎症性結節数の変化量	－3.5±4.8 (61)	－3.2±5.0 (75)	－3.3±5.0 (75)	－2.4±4.6 (84)	－2.7±5.1 (73)	－3.1±5.0 (79)	－3.3±5.3 (67)	－3.2±5.3 (73)	－3.4±5.4 (61)	－3.6±5.8 (59)
炎症性結節の総数の変化量	－8.9±7.1 (61)	－9.7±8.8 (75)	－9.4±9.4 (75)	－7.3±9.5 (84)	－8.9±9.4 (73)	－9.6±9.1 (79)	－9.7±9.6 (67)	－10.0±9.5 (73)	－10.2±9.9 (61)	－10.4±10.2 (59)
排膿性瘻孔の総数の変化量	－3.6±3.5 (61)	－3.4±3.6 (75)	－3.4±3.7 (75)	－2.9±3.2 (84)	－2.9±3.5 (73)	－3.1±3.4 (79)	－3.0±3.3 (67)	－3.4±3.1 (73)	－3.4±3.3 (61)	－3.6±3.6 (59)
炎症性結節の総数の変化率（%）	－92.4±13.8 (60)	－88.4±28.1 (74)	－83.0±30.9 (73)	－54.8±47.8 (82)	－74.0±31.7 (71)	－83.4±21.5 (77)	－86.6±28.5 (65)	－89.2±19.1 (71)	－87.5±17.4 (59)	－84.4±31.1 (57)

達成率：%（例数）、変化量及び変化率：平均値±標準偏差（例数）

a) 先行試験におけるベースラインとの比較による評価

b) HS0005 試験において、本剤 Q4W 投与から本剤 Q2W 投与へ切り替えられた時点

以上より、本剤の HS に対する用法・用量は「通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320 mg を初回から 16 週までは 2 週間隔で皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 2 週間隔で皮下注射できる。」と設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 自己投与について

申請者は、以下のように説明している。

HS0003 又は HS0004 試験を完了した HS 患者対象の HS0005 試験⁴⁾では、治験薬を自己投与する意思があり、かつ規定のトレーニングを受けた上で自己投与の能力があると判断された場合、本剤の自己投与が可能とされた。データカットオフ（2022 年 11 月 15 日）時点で、HS0005 試験における日本人 HS 患者 25 例¹⁶⁾のうち 13 例で 1 回以上の自己投与が行われた。

有効性について、自己投与開始後に HiSCR50 の達成から非達成となった被験者はおらず、自己投与による本剤の有効性への影響は認められなかった。

安全性について、非自己投与期間と比較して自己投与期間の有害事象発現率は高かったが、曝露期間（非自己投与期間：11 人・年、自己投与期間：10 人・年）で補正した 100 人・年当たりの発現件数は投与方法によらず同程度であった（非自己投与期間：68.4% [13/19 例、314.57 件/100 人・年]、自己投与期間：92.3% [12/13 例、344.18 件/100 人・年]）。いずれの有害事象も軽度から中等度であり、有害事象が投与方法により明らかに異なる傾向は認められなかった。

¹⁶⁾ HS0004 試験の維持期における用法→HS0005 試験における用法：Q4W→Q4W 6 例、Q2W→Q4W 4 例、Q4W→Q2W 5 例、Q2W→Q2W 10 例

機構は、以下のように考える。

HS 患者対象の臨床試験において、自己投与時の安全性及び有効性に関する特段の懸念は現時点で示されておらず、HS 患者に対する自己投与に際しても既承認効能・効果の患者に対して行われている注意喚起及び安全対策を実施することが適切と判断した。

7.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤投与時の安全性を確認することを目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、既承認の乾癬及び PsA 患者を対象として実施を計画している製造販売後データベース調査（安全性検討事項：重篤な感染症）の対象に HS 患者を追加することを計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、現時点では既承認の乾癬患者における安全性プロファイルと比較して、HS 特有の新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、既承認の他の適応症で行われている安全対策と同様の安全対策が行われる前提で、HS 患者における本剤の安全性は許容可能である。計画中の製造販売後データベース調査の対象に HS 患者を追加し、他の HS 治療との併用時の安全性を含め、使用実態下における本剤投与時の安全性を検討することは受入れ可能と判断した。また、HS 患者への本剤の使用にあたっては、本剤についての十分な知識と HS の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用されること等、既承認の他の適応症の患者への使用時と同様の安全対策を実施することが適切と判断した。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化膿性汗腺炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は化膿性汗腺炎における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、製造販売後の調査等において、使用実態下における本剤投与時の安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法及び評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
HiSCR50/75/90/100	膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインからそれぞれ 50%以上、75%以上、90%以上及び 100%減少し、かつ膿瘍及び排膿性瘻孔の総数が増加しなかった状態。
HiSCR50/75/90/100 達成率	HiSCR50、HiSCR75、HiSCR90 又は HiSCR100 を達成した被験者の割合。
DLQI 総スコア	0～30 ポイントの範囲のスコアであり、スコアが高いほど健康関連 QOL が低いことを示す。4 ポイント以上の改善〔皮膚疾患の QOL 評価指標 (DLQI) 改善〕は臨床的に意味のあるもの〔臨床的に意味のある最小の差〕として報告され、0 又は 1 ポイントである場合は皮膚疾患が被験者の生活に及ぼす影響がないことを示す。
HSSDD	過去 24 時間における HS の症状に対する 5 項目の患者評価スコア。最も強い皮膚疼痛、平均的な皮膚疼痛、悪臭、最も強い皮膚そう痒、HS 病変からの排膿又は滲出について、項目ごとに 0 (症状なし) ～10 (最悪の症状) の 11 段階で評価する (範囲：0～50、高値ほど疾患活動性が高い)。

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)
重篤な感染症	感染症および寄生虫症 (SOC) に属する重篤な有害事象
日和見感染	生物製剤投与時の日和見感染と定義すべき病原体等に関する報告 (Ann Rheum Dis 2015; 74: 2107-16) を参考に定義したリストに基づきスクリーニングされた後、医学的検討により日和見感染と判定された事象
真菌感染症	真菌感染症 (HLGT)
悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ)
有棘細胞癌	扁平上皮 (PT) に紐づく悪性腫瘍 (SMQ)
MACE	外部判定委員会により MACE と判定された事象
好中球減少症	自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、周期性好中球減少症、発熱性好中球減少症、特発性好中球減少症、好中球減少症、好中球減少性感染、好中球減少性敗血症、好中球数減少 (いずれも PT)
好中球数低値 (Grade 3 以上)	CTCAE Grade 3 及び 4 (好中球数が $1.0 \times 10^9/L$ 未満) の好中球数低値
自殺念慮及び自殺行為	外部判定委員会により自殺念慮及び自殺行為 (suicidal ideation and behavior) と判定された事象
うつ病	うつ病 (PT)
炎症性腸疾患	外部判定委員会により炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease) と判定された事象
過敏症	過敏症 (SMQ、狭域)
重篤な過敏症	過敏症 (SMQ、狭域) に属する重篤な有害事象
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応 (SMQ)
注射部位反応	投与部位反応 NEC (HLT)、注射部位反応 (HLT)
肝臓系事象	薬剤に関連する肝障害－包括的検索 (SMQ)。ただし、悪性及び詳細不明の肝新生物 (SMQ) 及び良性肝新生物 (嚢胞及びポリープを含む) (SMQ) を除く。
肝機能検査値上昇	基準値上限の 3 倍以上の AST 又は ALT

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 14 日

申請品目

[販 売 名] ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター
[一 般 名] ビメキズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] ユーシービージャパン株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 10 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

専門協議において、維持期(投与 16 週以降)の用法・用量として、本剤 320 mg Q4W 投与では症状の改善が維持できない等の場合に個々の患者の状態に応じて本剤 320 mg Q2W 投与も可能と設定することが適切との機構の判断は専門委員から支持された。また、導入期(投与 16 週まで)の用法・用量について、第Ⅲ相試験において 320 mg Q4W 投与によっても良好な治療成績が得られていることを踏まえると、患者の状態に応じた選択肢として 320 mg Q4W 投与を設定することは一定の意義があるとの意見が出された。

機構は、第Ⅲ相試験の導入期において HiSCR75 達成率等の一部の評価項目で本剤 320 mg Q2W 投与が本剤 320 mg Q4W 投与を上回る傾向が認められているもののその差は顕著ではなく、本剤 320 mg Q4W 投与による有効性も認められていること(審査報告 (1) 7.R.2 項参照)及び専門協議での議論も考慮し、本剤についての十分な知識と HS 治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで本剤が使用されることを踏まえると、導入期及び維持期のいずれについても、医師が患者の状態を総合的に判断して本剤の投与間隔を選択することは可能と考える。また、医療現場における投与間隔の選択に資する臨床試験成績を資材等で提供する必要があると考える。

以上より、機構は、本剤の HS に対する用法・用量を「通常、成人にはビメキズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 320 mg を初回から 16 週までは 2 週間隔で皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。

なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜 2 週間隔又は 4 週間隔を選択することができる。」と設定することが妥当と判断した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性、並びに製造販売後の検討事項及び安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項及び安全対策について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 29 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項の変更は不要であり、表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

以上より、機構は、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示し、申請者はこれに対応する旨を回答した。

表 29 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

（変更なし）

表 30 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 製造販売後データベース調査〔重篤な感染症〕（適応症：尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎、<u>化膿性汗腺炎</u>） - 製造販売後データベース調査〔悪性腫瘍〕（適応症：尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎） - 製造販売後データベース調査〔炎症性腸疾患〕（適応症：強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）	該当なし	- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 - 患者向け資材（ビンゼレックスによる乾癬治療を受けられる方へ、ビンゼレックスによる体軸性脊椎炎治療を受けられる方へ、<u>ビンゼレックスによる化膿性汗腺炎治療を受けられる方へ</u>、自己注射ガイドブック）の作成と提供 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

（下線部：今回追加）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 12 年 1 月 19 日まで）と設定することが適切と判断する。

- 〔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~~

~~○~~化膿性汗腺炎

(申請時より取消線部削除、点線部は令和5年12月22日付けで変更)

〔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 320 mg 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。

〈乾癬性關節炎〉

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

〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320 mg を初回から 16 週までは 2 週間隔で皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜 2 週間隔又は 4 週間隔を選択することができる。

(申請時より下線部追加、点線部は令和5年12月22日付けで変更)

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{τ,ss}	Area under the concentration time curve over the dosing interval (τ) at steady state	定常状態における投与間隔での濃度－時間曲線下面積
axSpA	Axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max,ss}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態の最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
C _{trough,ss}	Trough concentration at steady state	定常状態におけるトラフ時点の濃度
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患の QOL 評価指標
γ-GT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HiSCR	Hidradenitis suppurativa clinical response	化膿性汗腺炎の臨床反応
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
HS	Hidradenitis suppurativa	化膿性汗腺炎
HSSDD	Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary	化膿性汗腺炎症状の日誌
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
MACE	Major adverse cardiovascular event	重大な心血管系事象
MI	Multiple imputation	多重代入
NRI	Non-responder imputation	－
OC	Observed case	欠測値の補完を行わないデータ
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PsA	Psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
QW	Every week	1 週間隔
Q2W	Every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	Every 4 weeks	4 週間隔
Q2W/Q4W	Every 2 weeks/ Every 4 weeks	投与 16 週時まで 2 週間隔、以降投与 48 週時まで 4 週間隔
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
Th17	T-helper type 17	17 型ヘルパーT
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

略語	英語	日本語
アダリムマブ	—	アダリムマブ（遺伝子組換え）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
診療の手引き	—	化膿性汗腺炎診療の手引き 2020（日皮会誌：2021; 131: 1-28）
本剤	—	ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ、同皮下注 160 mg オートインジェクター
本薬	—	ビメキズマブ（遺伝子組換え）