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

本承認申請は、ビメキズマブ（BKZ）における化膿性汗腺炎（HS）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る。

BKZ は、インターロイキン（IL）-17A、IL-17F 及び IL-17AF サイトカインと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。鍵となる炎症誘発性サイトカインの IL-17A 及び IL-17F は、自己免疫疾患及び炎症性疾患において重要な役割を果たしている。

公表データや UCB が実施した免疫組織化学的試験から、IL-17A 及び IL-17F の両方（主に IL-17F）の発現が HS 病変で上昇することが分かっており、IL-17A 及び IL-17F が HS の病態を促進する可能性を強調する報告もいくつか発表されている（Cho et al, 2012; Schlapbach et al, 2011; 試験番号 40001864）。これは、IL-17 サイトカインファミリーが HS の治療標的になり得るという仮説を裏付けるものである。BKZ は IL-17A 及び IL-17F の両アイソフォームの活性を選択的かつ強力に阻害するため、HS に対して治療効果を示すことが想定される。

BKZ は様々な国／地域で、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、尋常性乾癬以外の適応症として、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）、化膿性汗腺炎に対する承認審査も行われている。

本邦では、2022 年 1 月に尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の治療薬として製造販売承認を取得後、2023 年 12 月には乾癬性関節炎、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）に対する承認も取得した。

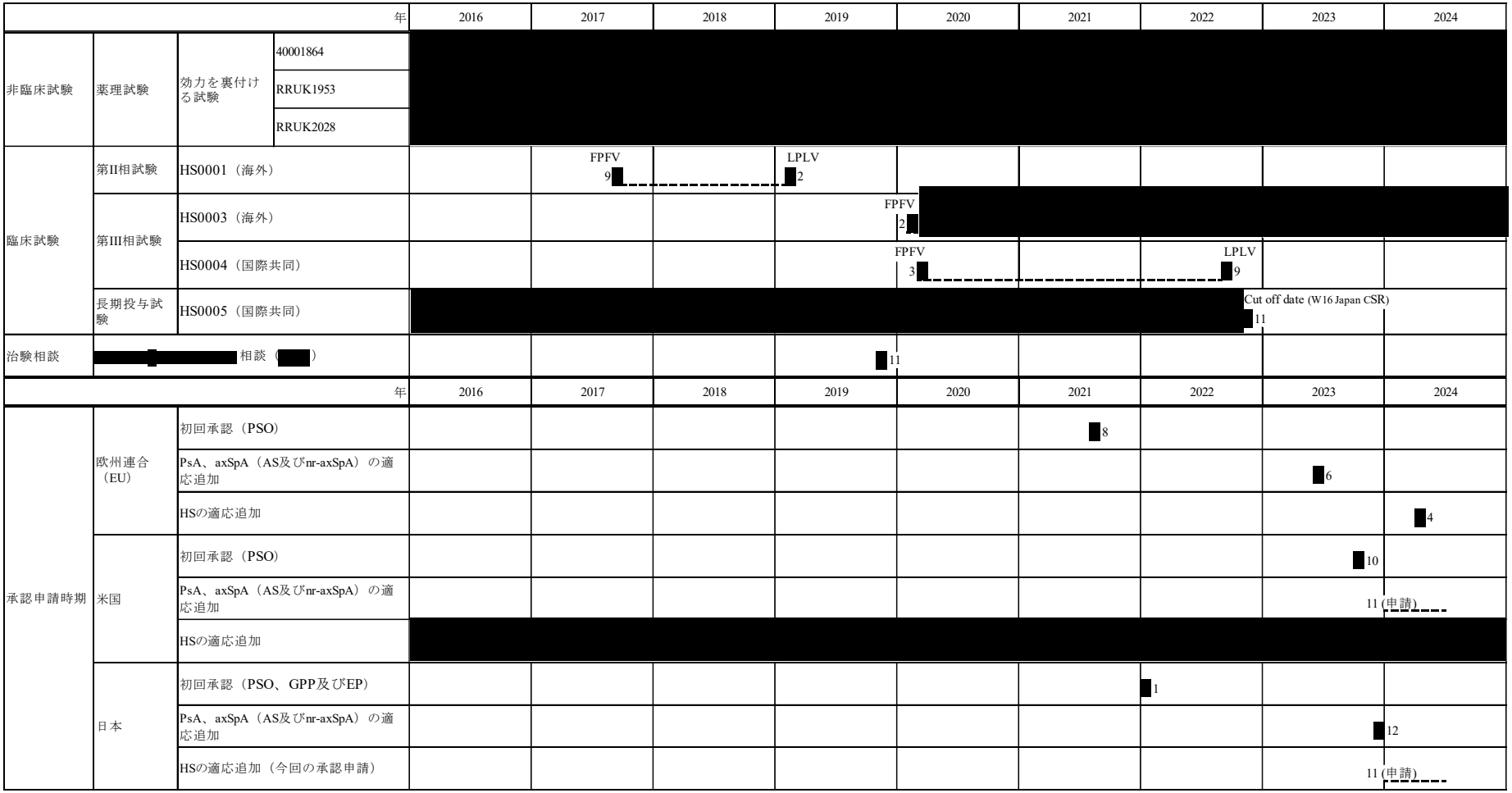
本承認申請の概要及び開発の経緯図を表 1-1 及び図 1-1 に示す。

本承認申請は HS 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、非臨床及び臨床試験のデータで構成される。非臨床試験の経緯については、HS 効能に対する BKZ の効果を裏付けるデータを第 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 1-1　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 〇尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 〇乾癬性関節炎 〇強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 化膿性汗腺炎 （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。 〈化膿性汗腺炎〉 通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 2 週間隔で皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。 なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜 2 週間隔又は 4 週間隔を選択することができる。 （下線部追加）

図 1-1　ビメキズマブの開発経緯図



■_ _ _■：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、LPw48V=最終被験者の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、HS: 化膿性汗腺炎、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

Cho KA, Suh JW, Lee KH, et al. IL-17 and IL-22 enhance skin inflammation by stimulating the secretion of IL-1β by keratinocytes via the ROS-NLRP3-caspase-1 pathway. Int Immunol. 2012;24(3):147-58.

Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, et al. Expression of the IL-23/TH17 pathway in lesions of hidradenitis supprativa. J Am Acad Dermatol. 2011;65(4):790-8.

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。2024 年 7 月現在、本薬の承認国数は日本を含め計 45 ヵ国となる。

尋常性乾癬以外の適応として、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）、化膿性汗腺炎に対する承認取得も進めている。

今回の承認申請適応である化膿性汗腺炎については、2024 年 7 月現在、欧州及び英国にて承認を取得し、米国にて承認申請中である。

表 1-1　外国における本薬の承認状況（2024 年 7 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]	化膿性汗腺炎
欧州 [a]	Bimzelx	2021 年 8 月	2023 年 6 月	2023 年 6 月	2024 年 4 月
英国	Bimzelx	2021 年 8 月	2023 年 8 月	2023 年 8 月	2024 年 6 月
カナダ	Bimzelx	2022 年 2 月	2024 年 2 月	2024 年 3 月	－
オーストラリア	Bimzelx	2022 年 3 月	2024 年 4 月	2024 年 4 月	－
サウジアラビア	Bimzelx	2022 年 7 月	2024 年 1 月	2024 年 1 月	－
スイス	Bimzelx	2022 年 10 月	2024 年 7 月	2024 年 7 月	－
UAE	Bimzelx	2023 年 1 月	2024 年 2 月	2024 年 2 月	－
メキシコ	Bimzelx	2023 年 4 月	2024 年 6 月	2024 年 6 月	－
クエート	Bimzelx	2023 年 5 月	2024 年 6 月	2024 年 6 月	－
米国	Bimzelx	2023 年 10 月	－	－	－
ブラジル	Bimzelx	2023 年 11 月	－	－	－
トルコ	Bimzelx	2024 年 3 月	－	－	－
イスラエル	Bimzelx	2024 年 4 月	－	－	－
カタール	Bimzelx	2024 年 6 月	2024 年 6 月	2024 年 6 月	－
中国	Bimzelx	－	－	2024 年 7 月 [c]	－

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
c)　強直性脊椎炎のみ

その他資料として、EU における製品特性概要を 1.6.1 項、米国における添付文書を 1.6.2 項、企業中核データシート（CCDS）を 1.6.3 項に添付する。

1.6.1　EU における製品特性概要

EU における製品特性概要の原文を 1.6.1.1 に、その和訳を 1.6.1.2 に示す。

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.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Bimzelx is indicated for the treatment of active moderate to severe hidradenitis suppurativa (acne inversa) in adults with an inadequate response to conventional systemic HS therapy (see section 5.1).

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.

Hidradenitis suppurativa

The recommended dose for adult patients with hidradenitis suppurativa is 320 mg (given as 2 subcutaneous injections of 160mg each) every 2 weeks up to Week 16 and every 4 weeks thereafter.

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 concomitant administration of conventional disease modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) including methotrexate or prior exposure to biologics have no clinically relevant impact on the clearance of bimekizumab.

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 5862 patients have been treated with bimekizumab in blinded and open-label clinical studies in plaque psoriasis (PSO), psoriatic arthritis (PsA), axial spondyloarthritis (nr-axSpA and AS) and hidradenitis suppurativa (HS) representing 11468.6 patient-years of exposure. Of these, over 4660 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%, 8.8% in plaque psoriasis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis (axSpA) and hidradenitis suppurativa respectively) and oral candidiasis (7.3%, 2.3%, 3.7%, 5.6% in PSO, PsA, axSpA and HS 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, Vulvovaginal mycotic infection (including vulvovaginal candidiasis)
	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.

Infection rates observed in HS Phase III clinical studies were similar to those observed in other indications. In the placebo-controlled period, oral and oropharyngeal candidiasis rates in patients treated with bimekizumab were 7.1% and 0% respectively 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, axSpA (nr-axSpA and AS) and HS 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.

Hidradenitis suppurativa

Approximately 59% of HS patients treated with bimekizumab up to 48 weeks at the recommended dosing regimen (320 mg every 2 weeks up to Week 16 and 320 mg every 4 weeks thereafter) developed anti-drug antibodies. Of the patients who developed anti-drug antibodies, approximately 63% (37% 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 7.0% of patients ≥65 years versus 1.6% in <65 years, dermatitis and eczema in 1.2% of patients ≥65 years versus 2.0% 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, axial spondyloarthritis and hidradenitis suppurativa. 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, axial spondyloarthritis and hidradenitis suppurativa. 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

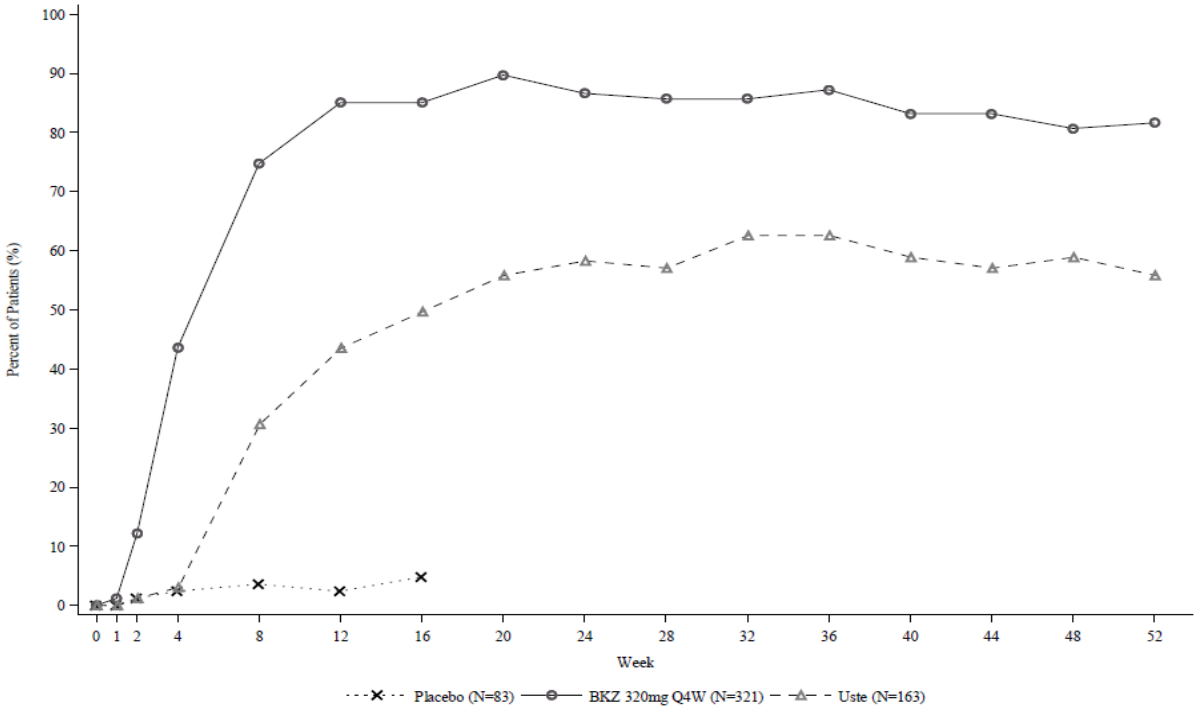
	BE VIVID			**BE READY**		**BE SURE**	
	Placebo (N= 83) n (%)	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 321) n (%)**	**Ustekinumab (N=163) n (%)**	**Placebo (N= 86) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 349) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 319) n (%)**	**Adalimumab (N= 159) n (%)**
PASI 100							
Week 16	0 (0.0)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

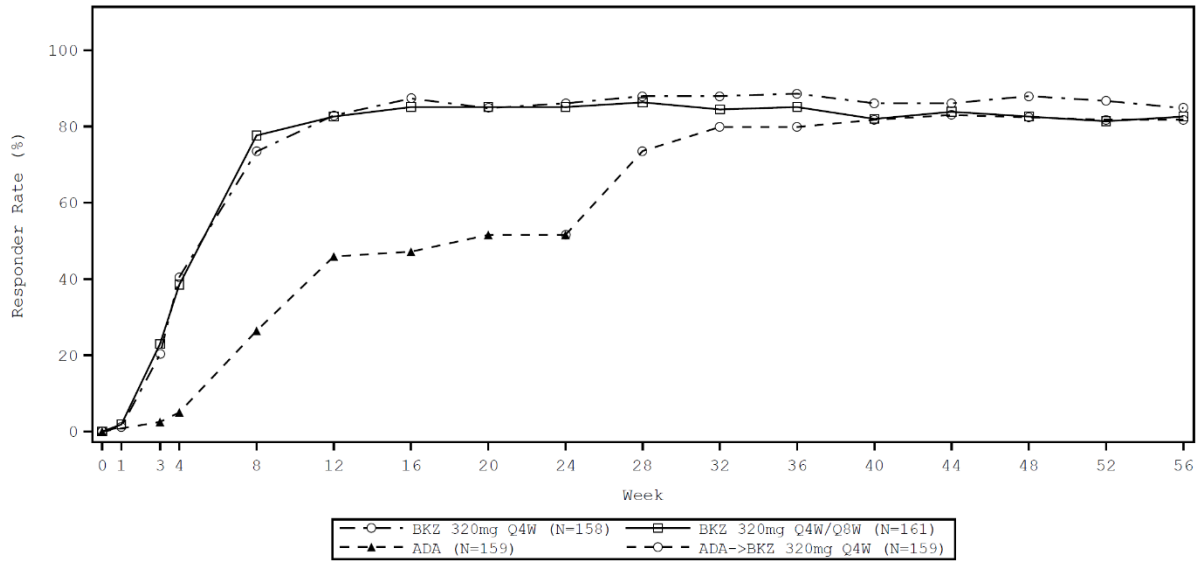
Figure 1: PASI 90 responder rates over time in BE VIVID



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

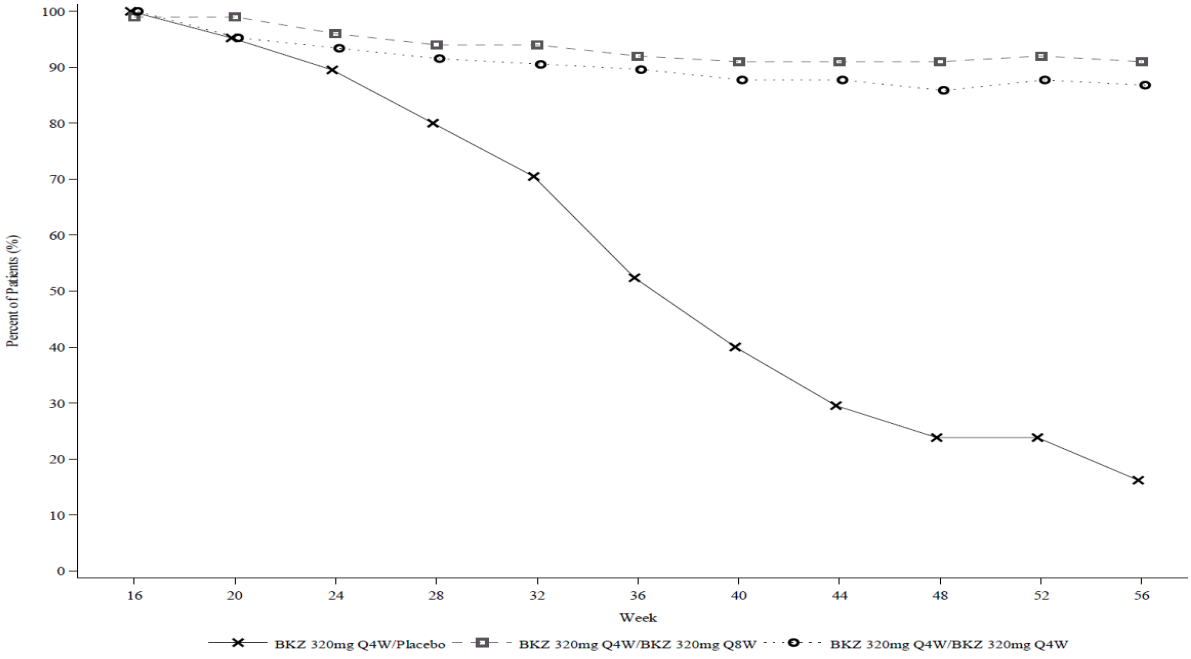
Table 4: Maintenance of responses with bimekizumab at week 52 in PASI100, PASI90, IGA 0/1 and Absolute PASI ≤ 2 responders at week 16*

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 3 Open Label Extension study

Patients who completed one of the pivotal phase 3 studies ('feeder studies') could enter a 144-week open-label extension study (PS0014) to assess the long-term safety and efficacy of bimekizumab.

344 patients who were treated with bimekizumab 320 mg every 8 weeks (BKZ 320 mg Q8W) or every 4 weeks (BKZ 320 mg Q4W) during the feeder study, and who achieved PASI 90 at the end of the feeder study, received bimekizumab 320 mg Q8W throughout PS0014. Of these, 293 (85.2%) patients completed 144 weeks of treatment with bimekizumab 320 mg Q8W. 48 patients (14.0%) discontinued the study during the treatment period, of which 21 (6.1%) discontinued due to an adverse event and 4 (1.2%) discontinued due to lack of efficacy.

Among the patients remaining in the study, improvements achieved with bimekizumab for the efficacy endpoints PASI 90 and IGA 0/1 in the feeder studies were maintained through an additional 144 weeks of open-label treatment.

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

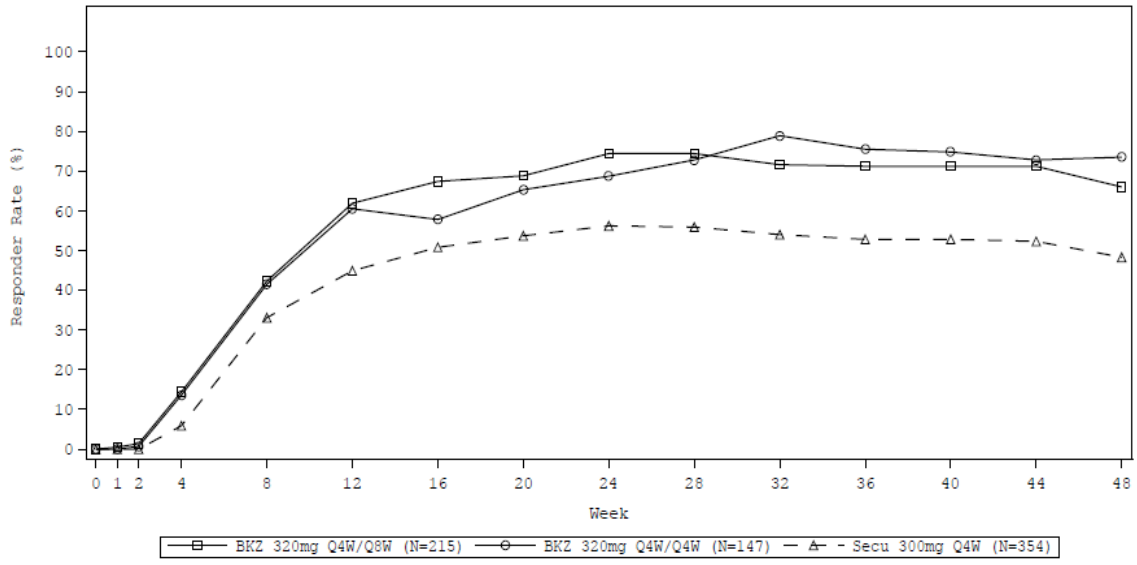
	Week 4		Week 16		Week 48[a)]		
	Bimekizumab 320 mg Q4W	Secukinumab	Bimekizumab 320 mg Q4W	Secukinumab	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q8W	Secukinumab

	(N=373) n (%)	(N=370) n (%)	(N=373) n (%)	(N=370) n (%)	(N=147) n (%)	(N=215) n (%)	(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)[e]** 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

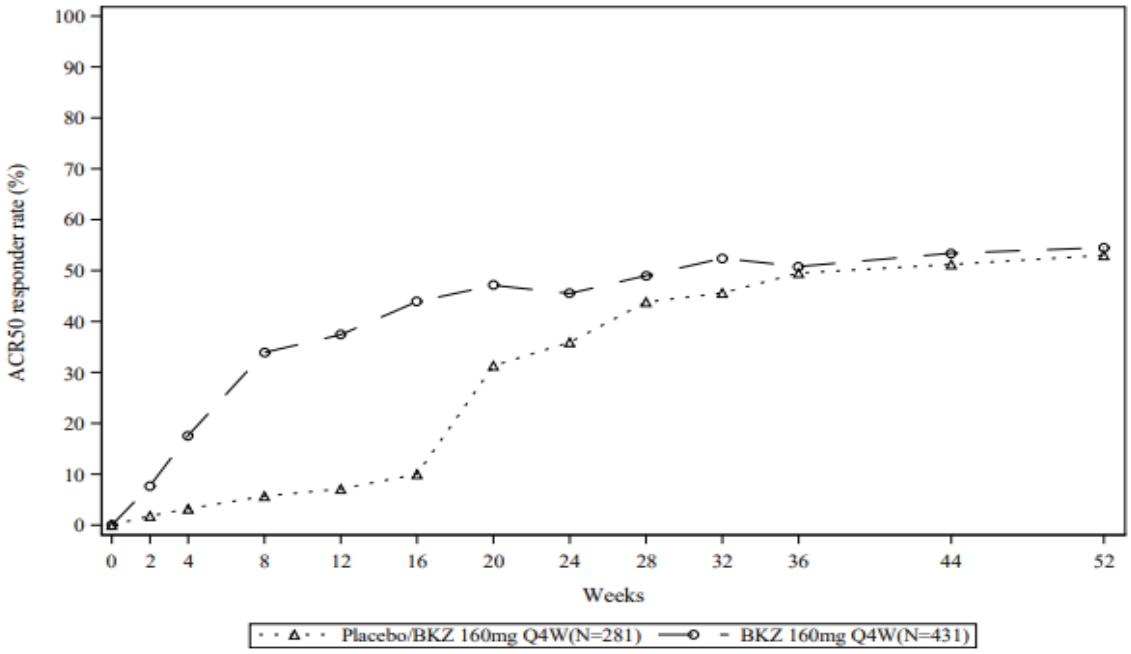
[e] No statistical comparison to bimekizumab or placebo performed

* 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.

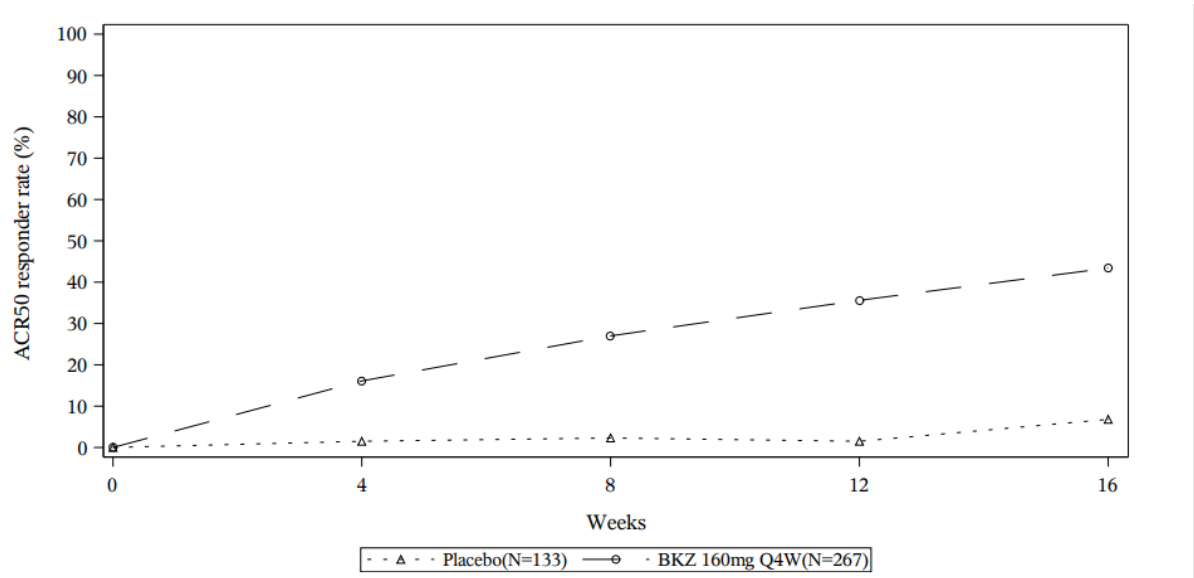
Treatment responses on bimekizumab were significantly greater than those on placebo as early as Week 2 for ACR 20 (BE OPTIMAL, 27.1% versus 7.8%, nominal p<0.001) and Week 4 for ACR 50 (BE OPTIMAL, 17.6% versus 3.2%, nominal p<0.001 and BE COMPLETE, 16.1% versus 1.5%, nominal p<0.001).

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

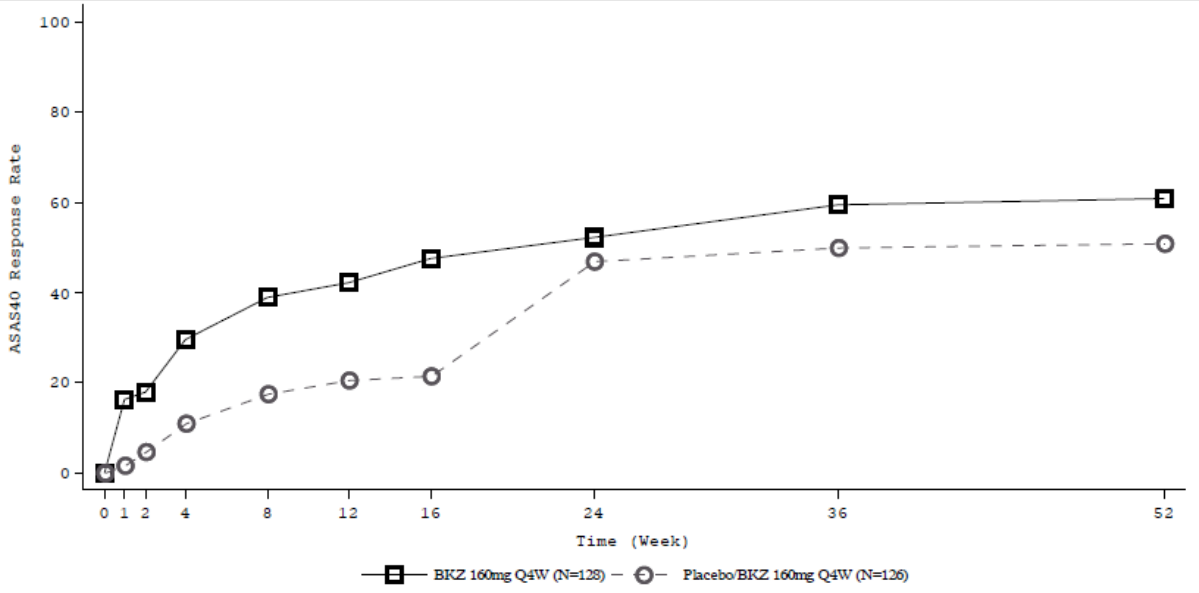
BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. Hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein
MI is used.
*p<0.001 reference-based imputation, versus placebo, adjusted for multiplicity. **p<0.01 reference-based imputation, versus placebo, adjusted for multiplicity.

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).

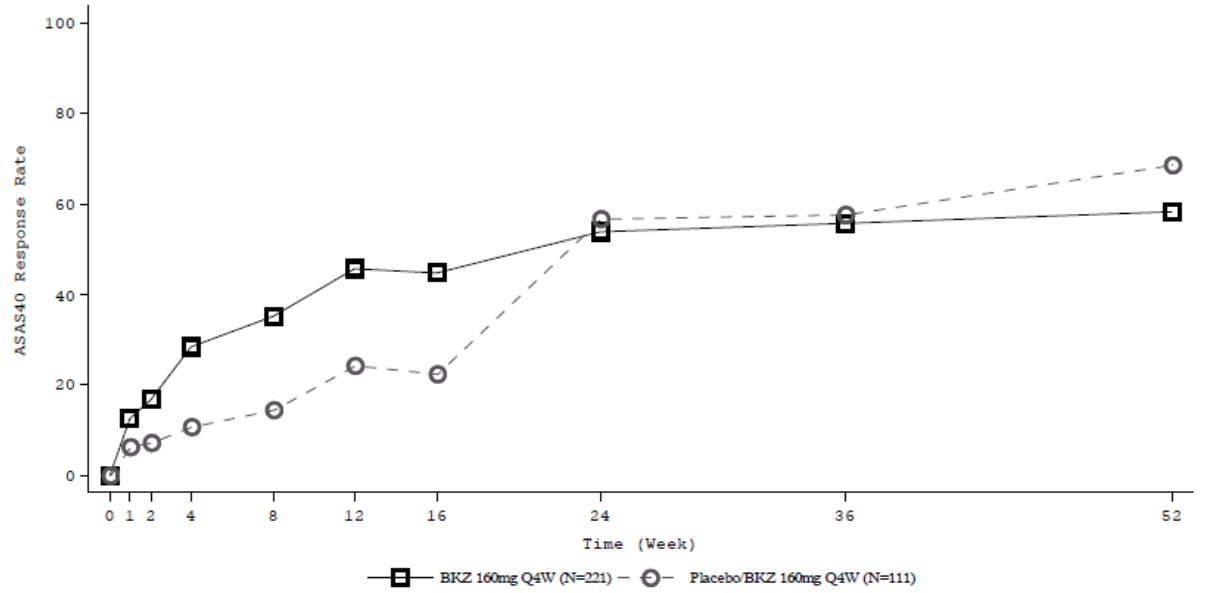
Bimekizumab was also associated with a rapid decrease in systemic inflammation as measured by hs-CRP levels as early as Week 2 in both nr-axSpA and AS patient populations, with nominal p-values <0.001 in both studies.

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).

Hidradenitis suppurativa

The safety and efficacy of bimekizumab was evaluated in 1014 adult patients (at least 18 years of age) with moderate to severe Hidradenitis Suppurativa (HS) in two Phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies (HS0003 – BE HEARD I and HS0004 – BE HEARD II). Patients had a diagnosis of HS for at least 6 months with Hurley Stage II or Hurley Stage III disease, and with ≥5 inflammatory lesions (i.e. number of abscesses plus number of inflammatory nodules) and had a history of inadequate response to a course of systemic antibiotics for the treatment of HS.

In both studies patients were randomized (2:2:2:1) to receive bimekizumab 320 mg every 2 weeks for 48 weeks (320 mg Q2W/Q2W) or bimekizumab 320 mg every 4 weeks for 48 weeks (320 mg Q4W/Q4W) or bimekizumab 320 mg every 2 weeks to Week 16 followed by 320 mg every 4 weeks up to Week 48 (320 mg Q2W/Q4W) or placebo to Week 16 followed by bimekizumab 320 mg every 2 weeks up to Week 48. Concomitant oral antibiotic use was allowed if the patient was on a stable dose

regimen of doxycycline, minocycline, or an equivalent systemic tetracycline for 28 days prior to baseline.

The primary efficacy endpoint in both studies was the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response 50 ($HiSCR_{50}$) at Week 16, i.e. at least a 50% reduction in the total abscess and inflammatory nodule count with no increase in abscess or draining tunnel count relative to baseline.

Baseline characteristics were consistent across both studies and reflective of a population with moderate to severe HS. Patients had a median disease duration of 5.3 years (mean 8.0 years). The proportions of Hurley Stage II and Stage III patients were 55.7% (50.3% in HS0003 and 61.1% in HS0004) and 44.3% (49.7% in HS0003 and 38.9% in HS0004) respectively, and 8.5% were receiving concomitant antibiotic therapy for HS. The mean baseline Dermatology Life Quality Index (DLQI) total score was 11.4. 56.8% of patients were female and the mean age of all patients was 36.6 years. 79.7% of patients were White, and 10.8% were Black or African American. 45.6% of patients were current smokers.

Clinical response

Treatment with bimekizumab resulted in clinically relevant improvement in disease activity compared to placebo at Week 16. Key efficacy results are shown in Table 12 and 13. The results in Table 12 reflect the predefined primary analysis in which any systemic antibiotic use prior to Week 16 resulted in imputation of nonresponse. In Table 13, only systemic antibiotic use considered by the Investigator to be rescue treatment for HS resulted in imputation of nonresponse.

Table 12: Response in BE HEARD I and BE HEARD II at Week 16 - primary analysis[a]

	BE HEARD I			**BE HEARD II**		
	Placebo (N=72)	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=289)**	**Placebo (N=74)**	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=291)**
$HiSCR_{50}$, % (95% CI)	28.7 (18.1, 39.3)	45.3 (36.8, 53.8)	47.8* (41.8, 53.7)	32.2 (21.4, 42.9)	53.8* (45.4, 62.1)	52.0* (46.1, 57.8)
$HiSCR_{75}$, % (95% CI)	18.4 (9.3, 27.5)	24.7 (17.3, 32.1)	33.4* (27.8, 39.1)	15.6 (7.2, 24.0)	33.7* (25.7, 41.7)	35.7* (30.1, 41.3)
HSSDD worst skin pain response[b] % (95% CI)	15.0 (3.6, 26.5)	22.1 (12.7, 31.4)	32.3 (25.1, 39.5)	10.9 (1.7, 20.1)	28.6 (19.5, 37.8)	31.8 (25.1, 38.4)

[a)] Patients who take systemic antibiotics for any reason or who discontinue due to adverse event or lack of efficacy are treated as non-responders at all subsequent visits for responder variables (or are subject to multiple imputation for continuous variables). Other missing data were imputed via multiple imputation.
[b)] Skin pain response, based on the threshold for within-patient clinically meaningful change (defined as at least a 3-point decrease from Baseline in Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary (HSSDD) weekly worst skin pain score) at Week 16 among study participants with a score of ≥3 at Baseline. For BE HEARD I: N=46 for placebo, N=103 for BKZ Q4W and N=190 for BKZ Q2W; BE HEARD II: N=49 for placebo, N=108 for BKZ Q4W and N=209 for BKZ Q2W.
*$p<0.025$ versus placebo, adjusted for multiplicity.

Table 13: Response in BE HEARD I and BE HEARD II at Week 16 - supportive analysis[a]

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N=72)	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=289)**	**Placebo (N=74)**	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=291)**
HiSCR$_{50}$, % (95% CI)	34.0 (23.0, 45.1)	53.5 (45.0, 62.0)	55.2 (49.2, 61.1)	32.3 (21.5, 43.1)	58.5 (50.2, 66.8)	58.7 (53.0, 64.5)
HiSCR$_{75}$, % (95% CI)	18.3 (9.3, 27.3)	31.4 (23.5, 39.4)	38.7 (32.9, 44.5)	15.7 (7.2, 24.1)	36.4 (28.3, 44.5)	39.7 (34.0, 45.5)
HSSDD worst skin pain response[b] % (95% CI)	16.1 (4.5, 27.8)	25.3 (16.0, 34.7)	36.7 (29.4, 44.1)	11.1 (1.8, 20.4)	32.9 (23.5, 42.4)	36.7 (29.8, 43.6)

[a)] Post-hoc analysis (modified nonresponder imputation [mNRI]): Patients who take systemic antibiotics as rescue medication for HS as defined by the Investigator or who discontinue due to adverse event or lack of efficacy are treated as non-responders at all subsequent visits for responder variables (or are subject to multiple imputation for continuous variables). Other missing data were imputed via multiple imputation.

[b)] Skin pain response, based on the threshold for within-patient clinically meaningful change (defined as at least a 3-point decrease from Baseline in Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary (HSSDD) weekly worst skin pain score) at Week 16 among study participants with a score of ≥3 at Baseline. For BE HEARD I: N=46 for placebo, N=103 for BKZ Q4W and N=190 for BKZ Q2W; BE HEARD II: N=49 for placebo, N=108 for BKZ Q4W and N=209 for BKZ Q2W.

In both studies, the onset of action of bimekizumab occurred as early as week 2.

The efficacy of bimekizumab was demonstrated regardless of prior biologics therapy and systemic antibiotic use at baseline.

Clinical responses were sustained through Week 48 in both studies (see Table 14).

Table 14: Response in BE HEARD I and BE HEARD II at Week 48 (mNRI*)

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	BKZ 320mg Q4W/Q4W (N=144)	**BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N=146)**	**BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N=143)**	**BKZ 320mg Q4W/Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N=146)**	**BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N=145)**
HiSCR$_{50}$, %	52.7	61.4	60.6	63.2	63.8	60.6
HiSCR$_{75}$, %	40.5	44.7	47.6	53.9	48.8	47.3

***** mNRI (modified non-responder imputation): Patients who take systemic antibiotics as rescue medication for HS as defined by the Investigator or who discontinue due to adverse event or lack of efficacy are treated as non-responders at all subsequent visits for responder variables (or are subject to multiple imputation for continuous variables). Other missing data were imputed via multiple imputation. This exploratory approach to handling missing data was performed post-hoc.

Health-related quality of life

Across both studies, patients treated with bimekizumab experienced greater meaningful improvement compared to placebo in their health-related quality of life as measured by the standard skin-specific DLQI (Table 15).

Table 15: Health-related quality of life in BE HEARD I and BE HEARD II at Week 16

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N=72)	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=289)**	**Placebo (N=74)**	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=291)**
DLQI total score						
Mean cfb[a] (SE)	-2.9 (0.8)	-5.4 (0.6)	-5.0 (0.4)	-3.2 (0.6)	-4.5 (0.5)	-4.6 (0.3)

DLQI total score ranges from 0 to 30 with higher scores indicating lower HRQoL.
Patients who take systemic antibiotics as rescue medication for HS as defined by the Investigator or who discontinue due to adverse event or lack of efficacy are subject to multiple imputation. Other missing data were imputed via multiple imputation.
[a)] cfb: change from baseline

Improvement achieved at Week 16 in health-related quality of life measurements with bimekizumab were sustained through Week 48.

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, chronic idiopathic arthritis and hidradenitis suppurativa (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).

Based on population PK analyses and using a reference bodyweight of 90 kg, the bimekizumab apparent clearance and volume of distribution, respectively, in patients with hidradenitis suppurativa were estimated to be approximately 31 and 18 % higher than for the aforementioned indications, with an estimated half-life in HS of 20 days. Consequently, the median steady state trough concentration at a dose of 320 mg every 4 weeks was approximately 40 % lower in HS compared to other indications.

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=355 for age ≥ 65 years and n= 47 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。

化膿性汗腺炎（HS）

Bimzelx は、HS に対する既存の全身療法で効果不十分な中等度から重度の活動性化膿性汗腺炎（反転型痤瘡）の成人患者の治療に使用される（5.1 項を参照）。

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。

化膿性汗腺炎

成人化膿性汗腺炎患者での推奨用量として、320mg（160mg を 2 回皮下注）を 2 週間隔で 16 週まで投与し、それ以降は 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臨床的に重要な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（PSO）、乾癬性関節炎（PsA）、体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA 及び AS）及び化膿性汗腺炎（HS）を対象とした盲検及び非盲検臨床試験で、合計 5862 例がビメキズマブの投与を受けた（曝露量：11468.6 患者・年）。このうち、4660 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%、乾癬性関節炎で 14.6%、体軸性脊椎関節炎（axSpA）で 16.3%及び化膿性汗腺炎で 8.8%、以下同順］及び口腔カンジダ症（7.3%、2.3%、3.7%及び 5.6%）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、 外陰腟真菌感染（外陰部腟カンジダ症を含む）
	Uncommon	粘膜及び皮膚のカンジダ症（食道カンジダ症を含む）、 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。

HS 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、その他の適応症を対象とした臨床試験の結果と同程度であった。プラセボ対照期間での口腔カンジダ症及び中咽頭カンジダ症の発現率は、ビメキズマブを投与した患者で 7.1%及び 0%であったのに対し、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、axSpA（nr-axSpA 及び AS）及び HS 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。

化膿性汗腺炎

推奨用法・用量（320mg を 16 週まで 2 週間隔、その後は 320mg を 4 週間隔で投与）でビメキズマブ投与を 48 週まで受けた HS 患者の約 59%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 63%（ビメキズマブ投与全例の 37%）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 1.6%に対し 65 歳以上で 7.0%、皮膚炎及び湿疹は 65 歳未満の 2.0%に対し 65 歳以上で 1.2%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、体軸性脊椎関節炎及び化膿性汗腺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、体軸

性脊椎関節炎及び化膿性汗腺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

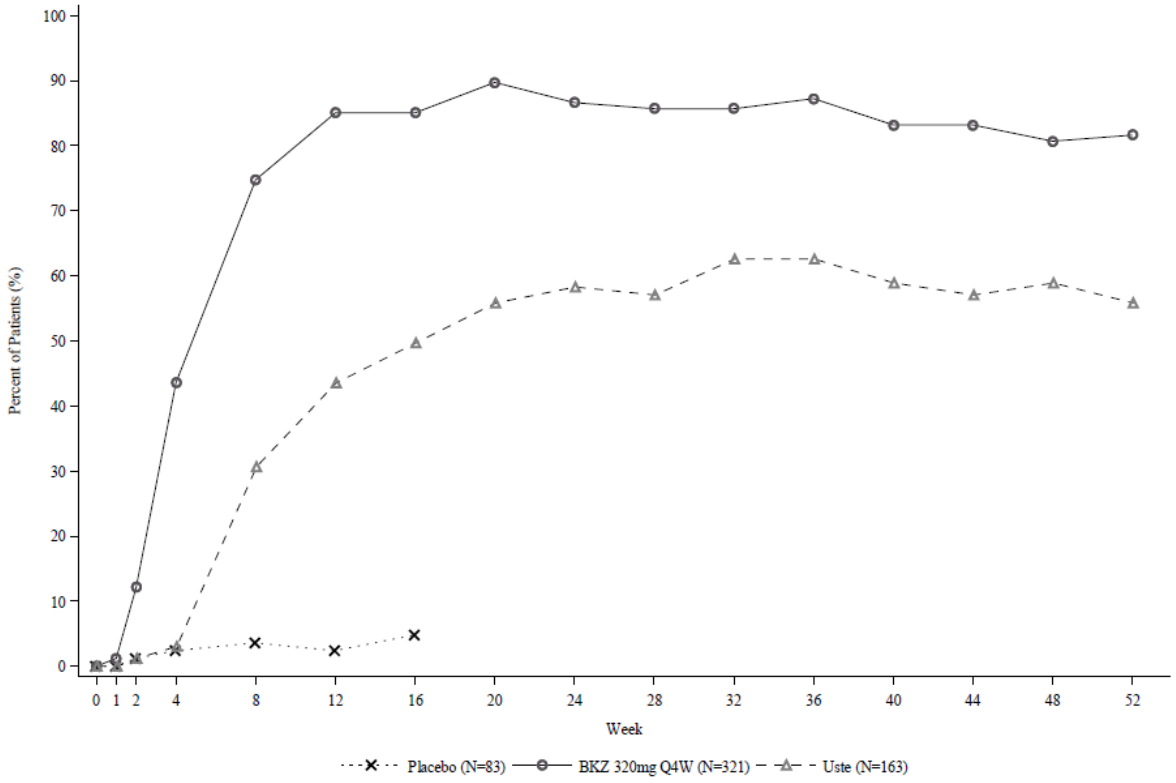
	BE VIVID			**BE READY**		**BE SURE**	
	Placebo (N= 83) n (%)	**Bimekizumab320 mg Q4W (N= 321) n (%)**	**Ustekinumab (N=163) n (%)**	**Placebo (N= 86) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N= 349) n (%)**	**Bimekizumab320 mg Q4W (N= 319) n (%)**	**Adalimumab (N= 159) n (%)**
PASI 100							
Week 16	0 (0.0)	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



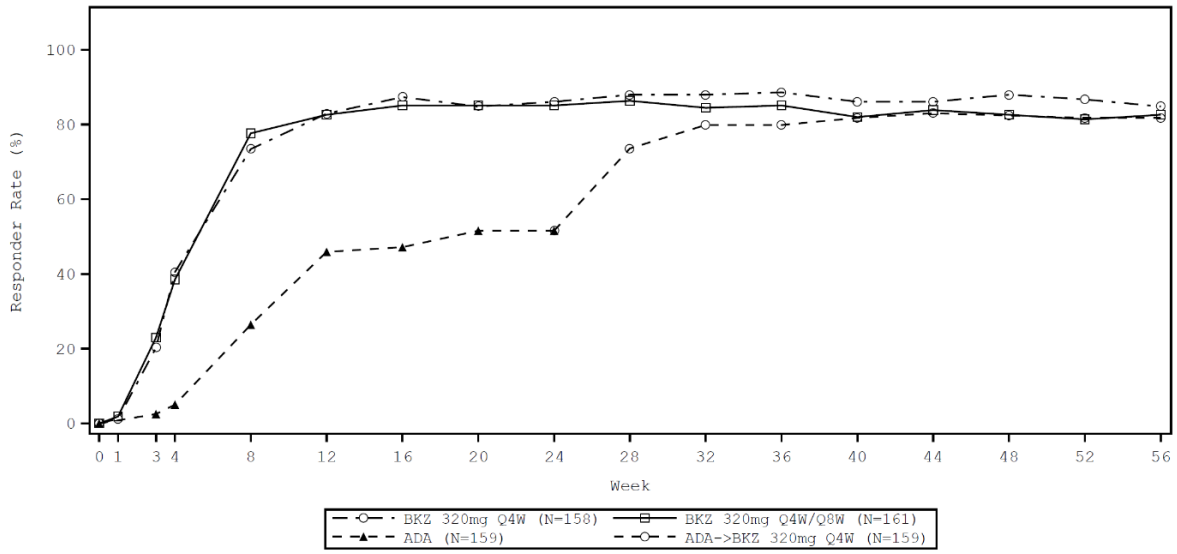
BKZ 320 mg Q4W=bimekizumab every 4 weeks; Uste=ustekinumab. NRI is used.

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

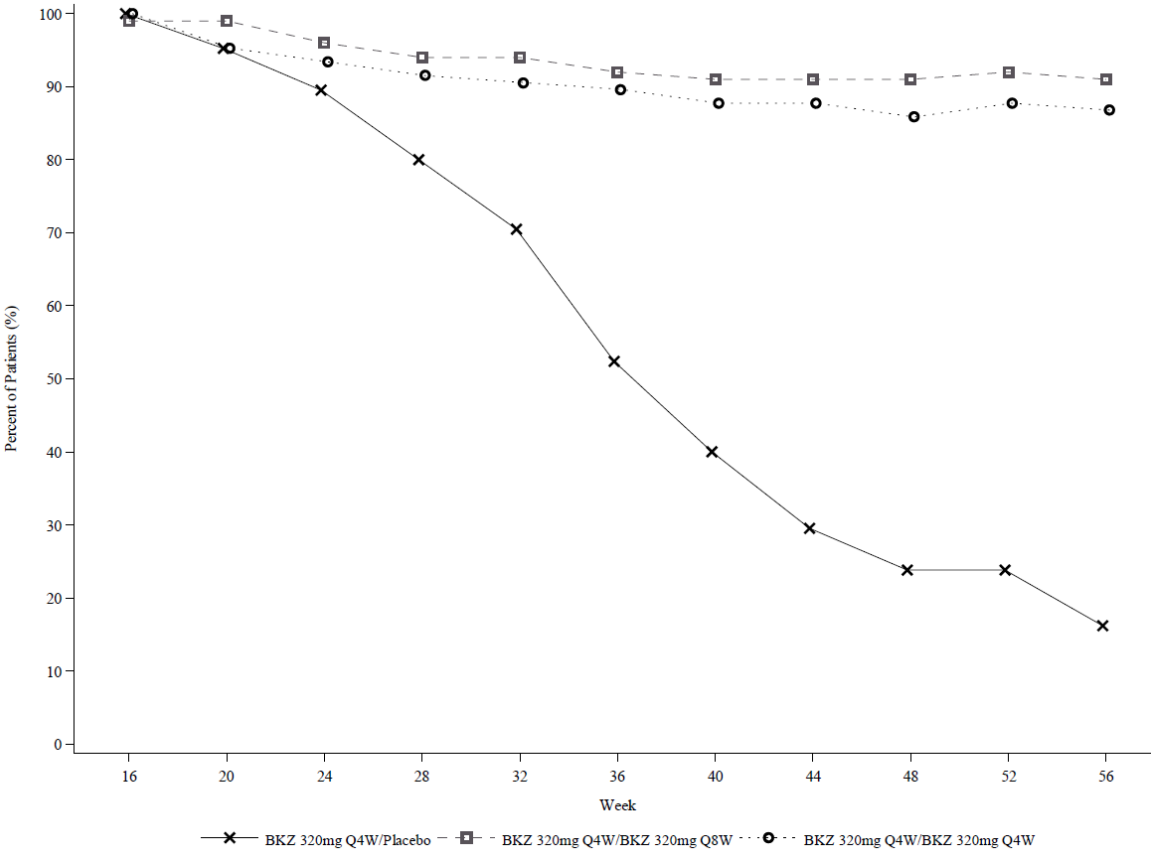
表 4：16 週時に PASI 100、PASI 90、IGA 0/1 及び PASI スコアが 2 以下の集団における 52 週時の臨床効果の維持*

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。

第 III 相非盲検継続投与試験

主要な第 III 相臨床試験（先行試験）のうちのいずれか 1 試験を完了した患者は、ビメキズマブの長期投与における安全性及び有効性を評価する 144 週間の非盲検継続投与試験（PS0014 試験）に参加可能であった。

先行試験でビメキズマブ 320mg を 8 週間隔（BKZ 320mg Q8W）又は 4 週間隔（BKZ 320mg Q4W）で投与され、かつ先行試験終了時に PASI 90 改善を達成した 344 例の患者に対し、PS0014 試験にてビメキズマブ 320mg を Q8W で継続投与した。このうち、293 例（85.2%）がビメキズマブ 320mg の 8 週間隔投与による 144 週の治療を完了した。治験期間中に 48 例（14.0%）が試験を中止し、このうち、21 例（6.1%）は有害事象、4 例（1.2%）が効果不十分のため、試験を中止した。

PS0014 試験を継続した患者のうち、先行試験でビメキズマブ投与により達成された有効性評価項目（PASI 90 及び IGA 0/1）の改善は、追加の 144 週間の非盲検投与期間を通じて維持された。

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。

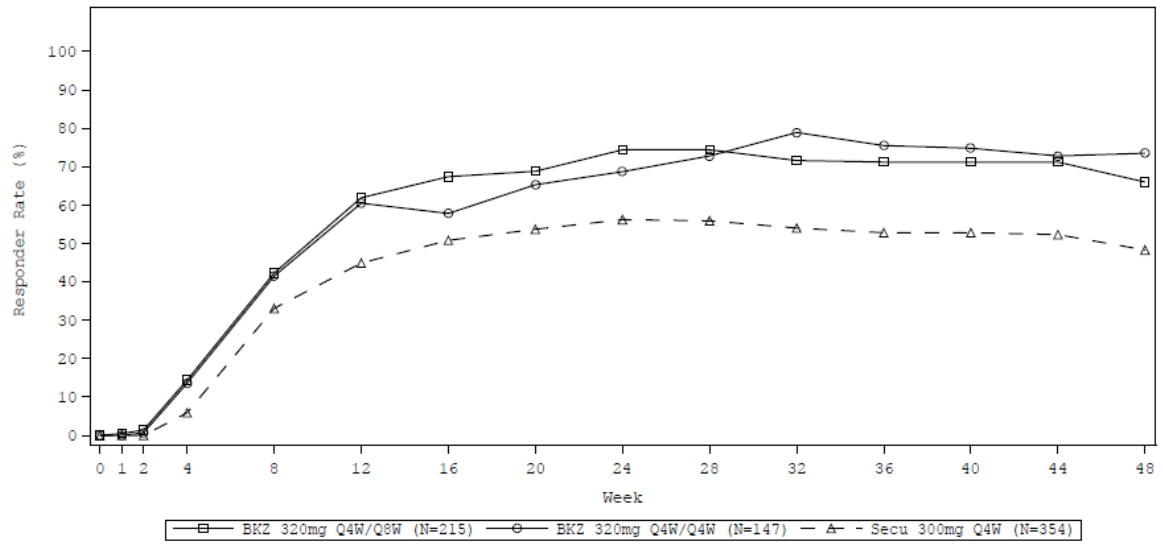
表 6：BE RADIANT 試験における BKZ 群とセクキヌマブ群の PASI 改善率の比較

	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

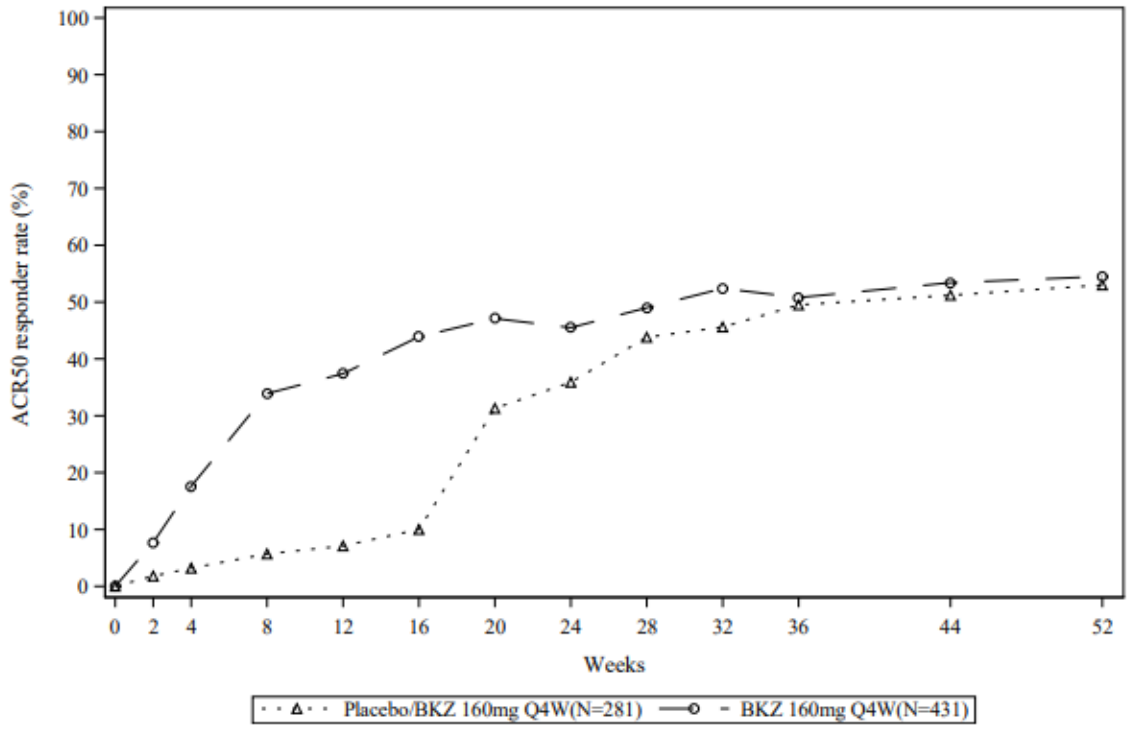
(e) No statistical comparison to bimekizumab or placebo performed

* 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。

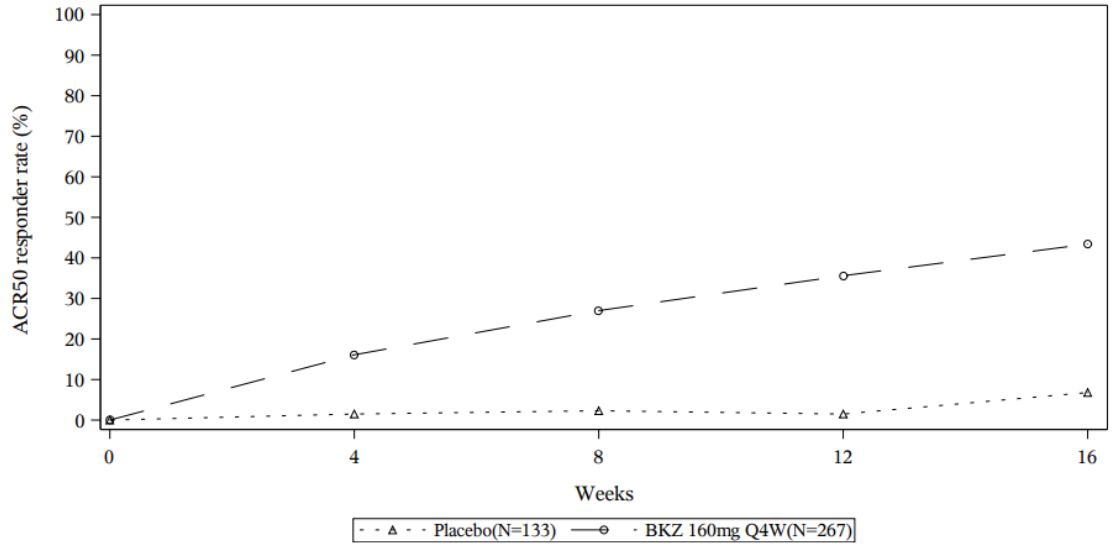
ビメキズマブ投与による臨床効果はプラセボ投与と比較して有意に大きかった。ACR 20 改善率は、BE OPTIMAL 試験で投与開始早期の Week 2 にビメキズマブ群の 27.1%に対しプラセボ群では 7.8%であった（名目上の p<0.001）。ACR 50 改善率は、BE OPTIMAL 試験で投与開始早期の Week 4 にビメキズマブ群の 17.6%に対しプラセボ群では 3.2%、BE COMPLETE 試験で投与開始早期の Week 4 にビメキズマブ群の 16.1%に対しプラセボ群では 1.5%であった（いずれの試験も名目上の p<0.001）。

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

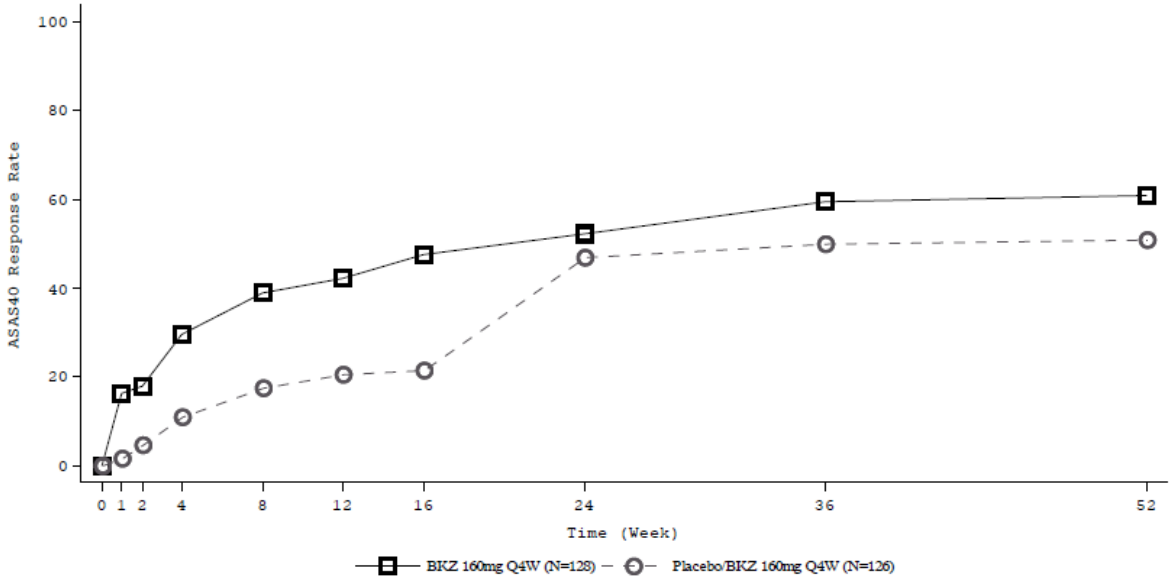
BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. Hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein
MI is used.
*p<0.001 reference-based imputation, versus placebo, adjusted for multiplicity. **p<0.01 reference-based imputation, versus placebo, adjusted for multiplicity.

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）。

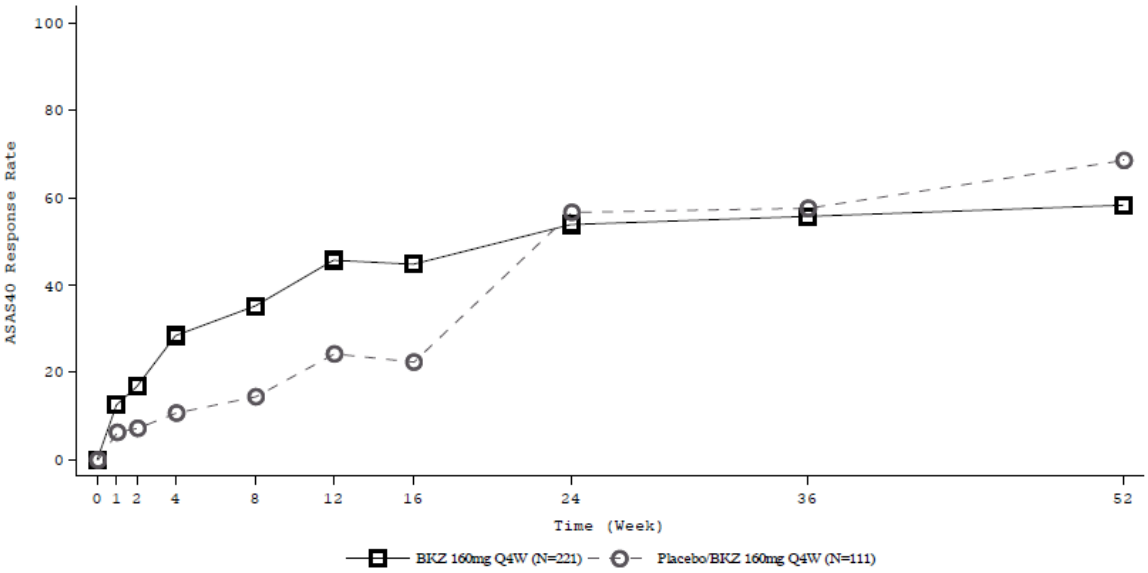
また、ビメキズマブ投与は全身性炎症（hs-CRP 値で評価）の速やかな減少にも関連しており、nr-axSpA 患者集団及び AS 患者集団共に、投与開始早期の Week 2 に改善が認められた（いずれの試験も名目上の p<0.001）。

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）。

化膿性汗腺炎

ビメキズマブの安全性及び有効性は、2 つの第 III 相多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験（BE HEARD I - HS0003 試験及び BE HEARD II - HS0004 試験）に組み込まれた 18 歳以上の中等度から重度の化膿性汗腺炎（HS）成人患者 1014 例で評価された。患者は 6 ヵ月以上前に Hurley 病期分類の病期 II 又は病期 III に該当する病変を伴う HS と診断され、5 ヵ所以上の炎症性病変（すなわち、膿瘍及び炎症性結節の総数）を有し、HS に対して全身性抗生物質の投与を受け効果不十分であった。

両試験では、患者は Week 48 までビメキズマブ 320mg を 2 週間隔投与（320mg Q2W/Q2W）、Week 48 までビメキズマブ 320mg を 4 週間隔投与（320mg Q4W/Q4W）、Week 16 までビメキズマブ 320mg を 2 週間隔投与し、その後は Week 48 まで 320mg を 4 週間隔投与（320mg Q2W/Q4W）、又は Week 16 までプラセボを投与し、その後は Week 48 までビメキズマブ 320mg を 2 週間隔投与のいずれかに 2：2：2：1 の割合で無作為に割り付けられた。患者がベースラインの 28 日前からドキシサイクリン、ミノサイクリン又は同等のテトラサイクリン系薬剤の全身投与を一定の用法・用量で使用していた場合、経口抗生物質の併用が認められた。

両試験の有効性主要評価項目は、Week 16 の Hidradenitis Suppurativa Clinical Response 50（$HiSCR_{50}$）達成率（すなわち、膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから 50%以上減少し、かつ膿瘍又は排膿性瘻孔の総数が増加しなかった被験者の割合）とした。

ベースラインの疾患特性は両試験で一貫しており、中等度から重度の HS 患者集団を反映していた。罹病期間の中央値は 5.3 年（平均値：8.0 年）であった。Hurley 病期分類別の患者の割合は、病期 II が 55.7%（HS0003 試験：50.3%、HS0004 試験：61.1%）、病期 III が 44.3%（HS0003 試験：49.7%、HS0004 試験：38.9%）であった。HS に対して抗生物質を併用していた患者の割合は 8.5%であった。皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）総スコアのベースラインの平均値は 11.4 であった。女性の割合は 56.8%であり、すべての患者の平均年齢は 36.6 歳であった。白人の割合は 79.7%、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は 10.8%であった。喫煙者の割合は 45.6%であった。

臨床効果

HS 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、疾患活動性に臨床的に意義のある改善が認められた。有効性の主な結果を表 12 及び表 13 に示した。表 12 には、事

前に規定した主解析（Week 16 より前のすべての全身性抗生物質の使用をノンレスポンダーとみなした）の結果を示した。表 13 には、治験責任医師が HS のレスキュー治療と判断した全身性抗生物質の使用のみをノンレスポンダーとみなした場合の結果を示した。

表 12：BE HEARD I 試験及び BE HEARD II 試験における Week 16 の臨床効果 – 主解析 [a]

	BE HEARD I			**BE HEARD II**		
	Placebo (N=72)	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=289)**	**Placebo (N=74)**	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=291)**
$HiSCR_{50}$, % (95% CI)	28.7 (18.1, 39.3)	45.3 (36.8, 53.8)	47.8* (41.8, 53.7)	32.2 (21.4, 42.9)	53.8* (45.4, 62.1)	52.0* (46.1, 57.8)
$HiSCR_{75}$, % (95% CI)	18.4 (9.3, 27.5)	24.7 (17.3, 32.1)	33.4* (27.8, 39.1)	15.6 (7.2, 24.0)	33.7* (25.7, 41.7)	35.7* (30.1, 41.3)
HSSDD worst skin pain response[b] % (95% CI)	15.0 (3.6, 26.5)	22.1 (12.7, 31.4)	32.3 (25.1, 39.5)	10.9 (1.7, 20.1)	28.6 (19.5, 37.8)	31.8 (25.1, 38.4)

a) Patients who take systemic antibiotics for any reason or who discontinue due to adverse event or lack of efficacy are treated as non-responders at all subsequent visits for responder variables (or are subject to multiple imputation for continuous variables). Other missing data were imputed via multiple imputation.

b) Skin pain response, based on the threshold for within-patient clinically meaningful change (defined as at least a 3-point decrease from Baseline in Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary (HSSDD) weekly worst skin pain score) at Week 16 among study participants with a score of ≥3 at Baseline. For BE HEARD I: N=46 for placebo, N=103 for BKZ Q4W and N=190 for BKZ Q2W; BE HEARD II: N=49 for placebo, N=108 for BKZ Q4W and N=209 for BKZ Q2W.

*$p<0.025$ versus placebo, adjusted for multiplicity.

表 13：BE HEARD I 試験及び BE HEARD II 試験における Week 16 の臨床効果 – 補助解析 [a]

	BE HEARD I			**BE HEARD II**		
	Placebo (N=72)	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=289)**	**Placebo (N=74)**	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=291)**
$HiSCR_{50}$, % (95% CI)	34.0 (23.0, 45.1)	53.5 (45.0, 62.0)	55.2 (49.2, 61.1)	32.3 (21.5, 43.1)	58.5 (50.2, 66.8)	58.7 (53.0, 64.5)
$HiSCR_{75}$, % (95% CI)	18.3 (9.3, 27.3)	31.4 (23.5, 39.4)	38.7 (32.9, 44.5)	15.7 (7.2, 24.1)	36.4 (28.3, 44.5)	39.7 (34.0, 45.5)
HSSDD worst skin pain response[b] % (95% CI)	16.1 (4.5, 27.8)	25.3 (16.0, 34.7)	36.7 (29.4, 44.1)	11.1 (1.8, 20.4)	32.9 (23.5, 42.4)	36.7 (29.8, 43.6)

a) Post-hoc analysis (modified nonresponder imputation [mNRI]): Patients who take systemic antibiotics as rescue medication for HS as defined by the Investigator or who discontinue due to adverse event or lack of efficacy are treated as non-responders at all subsequent visits for responder variables (or are subject to multiple imputation for continuous variables). Other missing data were imputed via multiple imputation.

b) Skin pain response, based on the threshold for within-patient clinically meaningful change (defined as at least a 3-point decrease from Baseline in Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary (HSSDD) weekly worst skin pain score) at Week 16 among study participants with a score of ≥3 at Baseline. For BE HEARD I: N=46 for placebo, N=103 for BKZ Q4W and N=190 for BKZ Q2W; BE HEARD II: N=49 for placebo, N=108 for BKZ Q4W and N=209 for BKZ Q2W.

両試験共に、ビメキズマブの効果は投与開始早期の Week 2 に認められた。

ビメキズマブの有効性は、ベースラインでの過去の生物学的製剤及び全身性抗生物質の使用に関わらず示された。

両試験共に、臨床効果は Week 48 まで持続した（表 14）。

表 14：BE HEARD I 試験及び BE HEARD II 試験における Week 48 の臨床効果（mNRI*）

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	BKZ 320 mg Q4W/Q4W (N=144)	**BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N=146)**	**BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N=143)**	**BKZ 320 mg Q4W/Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N=146)**	**BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N=145)**
$HiSCR_{50}$, %	52.7	61.4	60.6	63.2	63.8	60.6
$HiSCR_{75}$, %	40.5	44.7	47.6	53.9	48.8	47.3

* mNRI (modified non-responder imputation): Patients who take systemic antibiotics as rescue medication for HS as defined by the Investigator or who discontinue due to adverse event or lack of efficacy are treated as non-responders at all subsequent visits for responder variables (or are subject to multiple imputation for continuous variables). Other missing data were imputed via multiple imputation. This exploratory approach to handling missing data was performed post-hoc.

健康関連 QOL

両試験を通じて、プラセボ投与と比較してビメキズマブを投与した患者で健康関連 QOL（皮膚疾患の QOL 評価指標である DLQI で測定）の大幅なかつ意義のある改善が認められた（表 15）。

表 15：BE HEARD I 試験及び BE HEARD II 試験における Week 16 の健康関連 QOL

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N=72)	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=289)**	**Placebo (N=74)**	**BKZ 320 mg Q4W (N=144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N=291)**
DLQI total score Mean cfb[a] (SE)	-2.9 (0.8)	-5.4 (0.6)	-5.0 (0.4)	-3.2 (0.6)	-4.5 (0.5)	-4.6 (0.3)

DLQI total score ranges from 0 to 30 with higher scores indicating lower HRQoL.
Patients who take systemic antibiotics as rescue medication for HS as defined by the Investigator or who discontinue due to adverse event or lack of efficacy are subject to multiple imputation. Other missing data were imputed via multiple imputation.
a) cfb: change from baseline

ビメキズマブ投与により Week 16 に達成した健康関連 QOL の改善は Week 48 まで持続した。

<u>小児集団</u>

欧州医薬品庁は、乾癬、慢性特発性関節炎及び化膿性汗腺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。

母集団 PK 解析の結果、体重 90kg の化膿性汗腺炎患者では上述の適応症と比較してビメキズマブの見かけの全身クリアランスが約 31%、見かけの終末相の分布容積が約 18%上昇すると推定された。HS 患者でのビメキズマブの半減期は 20 日と推定された。この結果、ビメキズマブ 320mg を 4 週間隔で投与した時の定常状態のトラフ濃度の中央値は、その他の適応症と比較して HS で約 40%低くなった。

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：355 名、75 歳以上：47 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 米国における添付文書

米国における添付文書の原文を 1.6.2.1 に、その和訳を 1.6.2.2 に示す。

なお、米国では、本承認申請適応である化膿性汗腺炎については、2024 年 6 月現在、承認申請中であるため、化膿性汗腺炎に関連する情報は未記載である。

1.6.2.1 米国における添付文書　原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BIMZELX safely and effectively. See full prescribing information for BIMZELX.

BIMZELX® (bimekizumab-bkzx) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------
BIMZELX is a humanized interleukin-17A and F antagonist indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy or phototherapy. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Prior to treatment: (2.1)
  - Evaluate patients for tuberculosis infection.
  - Test liver enzymes, alkaline phosphatase, and bilirubin.
  - Complete all age-appropriate vaccinations as recommended by current immunization guidelines.
- Administer 320 mg (two 160 mg injections) by subcutaneous injection at Weeks 0, 4, 8, 12, and 16, then every 8 weeks thereafter. For patients weighing ≥ 120 kg, consider a dose of 320 mg every 4 weeks after Week 16. (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Injection: 160 mg/mL in a single-dose prefilled syringe or single-dose prefilled autoinjector. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Suicidal Ideation and Behavior (SI/B): May increase risk of SI/B. Advise patients, their caregivers, and families to monitor for the emergence or worsening of depression, suicidal ideation, or other mood changes. If such changes occur, advise them to promptly seek medical attention or call the National Suicide and Crisis Lifeline at 988. Carefully weigh risks and benefits of treatment with BIMZELX in patients with a history of severe depression and/or suicidal ideation or behavior. (5.1)
- Infections: May increase risk of infection. Instruct patients to seek medical advice if signs or symptoms of clinically important infection occur. If such an infection develops, do not administer BIMZELX until the infection resolves. (5.2)
- Tuberculosis (TB): Avoid use in patients with active TB. Initiate treatment of latent TB prior to BIMZELX treatment. (5.3)
- Liver Biochemical Abnormalities: Elevated serum transaminases were reported in clinical trials. Test liver enzymes, alkaline phosphatase, and bilirubin at baseline and according to routine patient management. Permanently discontinue use of BIMZELX in patients with causally - associated combined elevations of transaminases and bilirubin. (5.4)
- Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cases of IBD were reported in clinical trials with IL-17 inhibitors, including BIMZELX. Avoid use of BIMZELX in patients with active IBD. Monitor patients for signs and symptoms of IBD and discontinue treatment if new onset or worsening of signs and symptoms occurs. (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most common adverse reactions (≥ 1%) are upper respiratory tract infections, oral candidiasis, headache, injection site reactions, tinea infections, gastroenteritis, Herpes simplex infections, acne, folliculitis, other candida infections, and fatigue. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact UCB, Inc. at 844-599-2273 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 10/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Evaluations and Immunization Prior to Treatment Initiation
2.2 Recommended Dosage
2.3 Preparation Instructions
2.4 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Suicidal Ideation and Behavior
5.2 Infections
5.3 Tuberculosis
5.4 Liver Biochemical Abnormalities
5.5 Inflammatory Bowel Disease
5.6 Immunizations
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

BIMZELX is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy or phototherapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Evaluations and Immunization Prior to Treatment Initiation

- Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with BIMZELX *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Test liver enzymes, alkaline phosphatase and bilirubin prior to initiating treatment with BIMZELX *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Complete all age-appropriate vaccinations as recommended by current immunization guidelines *[see Warning and Precautions (5.6)]*.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of BIMZELX is 320 mg (given as 2 subcutaneous injections of 160 mg each) at Weeks 0, 4, 8, 12, and 16, then every 8 weeks thereafter. For patients weighing ≥ 120 kg, consider a dosage of 320 mg every 4 weeks after Week 16 *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

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

2.3 Preparation Instructions

- Before injecting, remove the carton with BIMZELX from the refrigerator and allow BIMZELX to reach room temperature (30 to 45 minutes) without removing the prefilled syringes or autoinjectors from the carton to protect from light.

- Inspect visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. BIMZELX injection is clear to slightly opalescent, and colorless to pale brownish- yellow. Do not use if the solution contains visible particles, is discolored or cloudy.

2.4 Administration Instructions

- BIMZELX is intended for use under the guidance and supervision of a healthcare professional. Patients may self-inject after training in subcutaneous injection technique. Provide proper training to patients and/or caregivers on the subcutaneous injection technique of BIMZELX according to the "Instructions for Use" *[see Instructions for Use]*.

- Each prefilled syringe or autoinjector of BIMZELX contains 160 mg of bimekizumab-bkzx. For each dose, inject two separate 160 mg single-dose prefilled syringes or autoinjectors subcutaneously at different anatomic locations (such as thighs, abdomen or back of upper arm). Discard the syringes or autoinjectors after use. Do not reuse.

- Do not inject BIMZELX within 2 inches (5 cm) of the navel or into areas where the skin is tender, bruised, red, hard, thick, scaly, or affected by psoriasis. Administration of BIMZELX in the upper, outer arm may only be performed by a healthcare professional or caregiver.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 160 mg/mL clear to slightly opalescent, and colorless to pale brownish-yellow solution in a single-dose prefilled syringe or single-dose prefilled autoinjector.

4 CONTRAINDICATIONS
None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Suicidal Ideation and Behavior

During the 16-week, placebo-controlled period of Trials Ps-1 and Ps-2, higher rates of suicidal ideation were reported in BIMZELX-treated subjects than in placebo-treated subjects.

Suicidal ideation and behavior were prospectively monitored using the Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) in clinical trials of psoriasis. The C-SSRS is an interview-based instrument used to monitor for the presence and severity of suicidal ideation (ranging from "none" to "active suicidal ideation with specific plan and intent") and behaviors (rating the injury and potential lethality of self-injury, if present). Pooled analysis of C-SSRS data from two 16-week, placebo-controlled clinical trials indicated that 12/670 (1.8%) BIMZELX-treated subjects and 1/169 (0.6%) placebo-treated subjects reported passive suicidal ideation with an estimated relative risk of 3.0 (95% confidence interval: 0.39, 22.74). Subjects without a prior history of SI/B treated with BIMZELX also reported a higher rate of new-onset suicidal ideation on the C-SSRS than subjects treated with placebo (1.3% vs. 0.6%). During the open-label extension trial, one completed suicide was reported in a BIMZELX-treated subject. *[see Adverse Reactions (6.1)]*. A causal association between treatment with BIMZELX and increased risk of suicidal ideation and behavior has not been established.

Prescribers should weigh the potential risks and benefits before using BIMZELX in patients with a history of severe depression or suicidal ideation or behavior. Advise patients, their caregivers, and families to monitor for the emergence or worsening of depression, suicidal ideation, or other mood changes. If such changes occur, advise them to promptly seek medical attention or call the National Suicide and Crisis Lifeline at 988 *[see Patient Counseling Information (17)]*. BIMZELX-treated patients with new or worsening symptoms of depression or suicidal ideation and/or behavior should be referred to a mental health professional, as appropriate. Prescribers should also re-evaluate the risks and benefits of continuing treatment with BIMZELX if such events occur.

5.2 Infections
BIMZELX may increase the risk of infections. In clinical trials in subjects with plaque psoriasis, infections occurred in 36% of the BIMZELX group compared to 23% of the placebo group through 16 weeks of treatment. Upper respiratory tract infections, Candida infections, tinea infections, gastroenteritis, and Herpes Simplex infections occurred more frequently in the BIMZELX group than in the placebo group [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Serious infections occurred in 0.3% of subjects treated with BIMZELX and 0% treated with placebo.

Do not initiate treatment with BIMZELX in patients with any clinically important active infection until the infection resolves or is adequately treated.

In patients with a chronic infection or a history of recurrent infection, consider the risks and benefits prior to prescribing BIMZELX. Instruct patients to seek medical advice if signs or symptoms of clinically important infection occur. If a patient develops such an infection or is not responding to standard therapy, monitor the patient closely and discontinue BIMZELX until the infection resolves.

5.3 Tuberculosis
Evaluate patients for tuberculosis (TB) infection prior to initiating treatment with BIMZELX. Avoid the use of BIMZELX in patients with active TB infection. Initiate treatment of latent TB prior to

administering BIMZELX. Consider anti-TB therapy prior to initiation of BIMZELX in patients with a past history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed. Closely monitor patients treated with BIMZELX for signs and symptoms of active TB during and after treatment.

5.4 Liver Biochemical Abnormalities
Treatment with BIMZELX was associated with increased incidence of liver enzyme elevations compared to treatment with placebo in randomized clinical trials. Liver serum transaminase elevations > 3 times the upper limit of normal were reported in subjects treated with BIMZELX *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Elevated liver serum transaminases resolved after discontinuation of BIMZELX. The time to onset of these adverse reactions varied between 28 and 198 days after starting BIMZELX treatment.

Test liver enzymes, alkaline phosphatase, and bilirubin at baseline, periodically during treatment with BIMZELX and according to routine patient management. If treatment-related increases in liver enzymes occur and drug-induced liver injury is suspected, interrupt BIMZELX until a diagnosis of liver injury is excluded. Permanently discontinue BIMZELX in patients with causally associated combined elevations of transaminases and bilirubin. Patients with acute liver disease or cirrhosis may be at increased risk for severe hepatic injury; avoid use of BIMZELX in these patients.

5.5 Inflammatory Bowel Disease
Cases of inflammatory bowel disease (IBD) have been reported in patients treated with IL-17 inhibitors, including BIMZELX *[see Adverse Reactions (6.1)].* Avoid use of BIMZELX in patients with active IBD. During BIMZELX treatment, monitor patients for signs and symptoms of IBD and discontinue treatment if new onset or worsening of signs and symptoms occurs.

5.6 Immunizations
Prior to initiating therapy with BIMZELX, complete all age-appropriate vaccinations according to current immunization guidelines. Avoid the use of live vaccines in patients treated with BIMZELX. Limited data are available regarding coadministration of BIMZELX with non-live vaccines *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

6 ADVERSE REACTIONS
The following adverse reactions have been observed with BIMZELX and are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Suicidal Ideation and Behavior *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Liver Biochemical Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Inflammatory Bowel Disease *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience
Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In clinical trials, a total of 1789 subjects with plaque psoriasis were treated with BIMZELX. Of these, 1073 subjects were exposed to BIMZELX for at least one year.

The safety of BIMZELX was evaluated in two placebo-controlled trials (Ps-1 and Ps-2), an active-controlled trial (Ps-3), and an open-label extension trial. Data from Trials Ps-1 and Ps-2 in 839 subjects (mean age 45 years, 72% male, 84% white) were pooled to evaluate the safety of BIMZELX in comparison to placebo up to 16 weeks after treatment initiation. A total of 670 subjects were treated

during this initial period with BIMZELX 320 mg at Weeks 0, 4, 8, 12, and 16. Table 1 summarizes the adverse reactions that occurred at a rate of 1% or greater and at a higher rate in the BIMZELX group than the placebo group.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in ≥1% of Subjects with Plaque Psoriasis in the BIMZELX Group and More Frequently than in the Placebo Group in Trials Ps-1 and Ps-2

	BIMZELX N=670 n (%)	**Placebo N=169 n (%)**
URI[a]	102 (15)	24 (14)
Oral Candidiasis[b]	61 (9)	0 (0)
Headache	22 (3)	0 (0)
Injection Site Reactions[c]	19 (3)	2 (1)
Tinea Infections[d]	18 (3)	1 (1)
Gastroenteritis[e]	12 (2)	0 (0)
Herpes Simplex Infections[f]	9 (1)	0 (0)
Acne	8 (1)	0 (0)
Folliculitis	8 (1)	0 (0)
Other Candida Infections[g]	7 (1)	1 (1)
Fatigue	7 (1)	0 (0)

[a] Upper Respiratory Infections include nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis, rhinitis, viral upper respiratory tract infection, tonsillitis, sinusitis, pharyngitis streptococcal, pharyngitis bacterial, peritonsillar abscess, viral rhinitis, and influenza

[b] Oral Candidiasis includes oral candidiasis, oropharyngeal candidiasis, oral fungal infection, fungal pharyngitis, and oropharyngitis fungal

[c] Injection Site Reactions include injection site reaction, injection site erythema, injection site pain, injection site edema, injection site bruising, and injection site swelling

[d] Tinea Infections include tinea pedis, fungal skin infection, tinea versicolor, tinea cruris, tinea infection, body tinea, and onychomycosis

[e] Gastroenteritis includes Enterovirus infection, gastroenteritis, gastroenteritis bacterial, and gastroenteritis viral

[f] Herpes Simplex Infections include herpes simplex and oral herpes

[g] Other Candida Infections include vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mycotic infection, skin candida, and genital candidiasis.

Adverse reactions that occurred in < 1% but > 0.1% of subjects in the BIMZELX group and at a higher rate than in the placebo group through Week 16 were neutropenia, eczema, otitis externa, otitis media, and pyrexia.

The safety of BIMZELX was evaluated in another active-controlled trial (Ps-4) in 743 adult subjects who received BIMZELX 320 mg every 4 weeks or every 8 weeks through Week 48.

Specific Adverse Reactions

Suicidal Ideation and Behavior: The study populations of Trial Ps-1, Trial Ps-2, Trial Ps-3 and Trial Ps-4 excluded subjects with active suicidal ideation, suicidal ideation within the month prior to screening, a history of suicide attempt within the past 5 years prior to screening, or moderately severe to severe major depression (i.e., score of ≥15 on the screening Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)).

Based on a pooled analysis of the first 16 weeks of the placebo controlled clinical trials, 12 of the 670 subjects in the BIMZELX group (1.8%) reported passive suicidal ideation on the C-SSRS compared to 1 of 169 subjects in the placebo group (0.6%).

During the course of the clinical trials for plaque psoriasis, there was 1 completed suicide in the open label extension trial after 718 days of treatment (1/2480; 0.01/100 subject-years). The completed suicide was reported in a subject without a past reported psychiatric history. There were also 3 suicide attempts (3/2480; 0.04/100 subject-years); 2 of these subjects had a history of prior suicide attempts.

Infections: During the placebo-controlled period of Trials Ps-1 and Ps-2, infections were reported in 36% of subjects (141.7 per 100 patient-years) treated with BIMZELX compared with 23% of subjects (84.6 per 100 patient-years) treated with placebo. Serious infections occurred in 0.3% of subjects (1.0 per 100 patient-years) treated with BIMZELX and 0% treated with placebo.

The most common infections were upper respiratory tract infections and Candida infections, including oral candidiasis (oral candidiasis, oropharyngeal candidiasis, oral fungal infection, fungal pharyngitis, and oropharyngitis fungal) occurring in 9% (30.6 per 100 patient-years) of subjects treated with BIMZELX and other Candida infections (vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mycotic infection, skin candida, and genital candidiasis) in 1% (3.4 per 100 patient-years) of subjects treated with BIMZELX compared to 0% and 1%, respectively, of subjects treated with placebo.

During the combined initial, maintenance, and open-label extension treatment periods of trials Ps-1, Ps-2, Ps-3, and the open-label extension trial, infections were reported in 63% of subjects treated with BIMZELX (120.4 per 100 patient-years). Serious infections were reported in 1.5% of subjects treated with BIMZELX (1.6 per 100 patient-years).

Inflammatory Bowel Disease: In clinical trials in subjects with plaque psoriasis, subjects with active inflammatory bowel disease were excluded. In these trials, which included 2480 subjects exposed to BIMZELX accounting for 5830 patient-years, adjudicated cases of new onset of inflammatory bowel disease (including ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (CD) and IBD-undetermined) occurred in seven subjects (0.12 per 100 patient-years); the majority of these cases were serious and resulted in discontinuation of therapy. In clinical development programs for other disease conditions, new cases of Crohn's disease (CD) and UC, some serious, and exacerbations of pre-existing CD and UC, were reported with BIMZELX use.

Liver Biochemical Abnormalities: During the placebo-controlled period of Trials Ps-1 and Ps-2, liver serum transaminase elevations (> 3 times the upper limit of normal [ULN]) occurred in 1.0% of subjects treated with BIMZELX versus 0.6% of subjects treated with placebo. Elevated liver serum transaminases resolved during continued treatment or after discontinuation of BIMZELX.

Safety through Week 56

During the maintenance period (Week 16 through Week 52 of Trial Ps-1 and Week 56 of Trial Ps-2), no new adverse reactions were identified after the initial 16 weeks of treatment. During the maintenance treatment periods of Trial Ps-2 and Trial Ps-3, the rates of adverse reactions were similar between subjects treated with BIMZELX 320 mg every four week and every eight weeks, after the initial 16 weeks of treatment.

Safety through Week 128

During the open-label extension trial, including data from Week 56 through Week 128, new adverse reactions of suicide attempt and a completed suicide occurred.

Additional Safety Data
In an active-controlled clinical trial (Trial Ps-4), 691 subjects with plaque psoriasis were treated with bimekizumab for up to 144 weeks. No new adverse reactions were identified.

7 DRUG INTERACTIONS

CYP450 Substrates
The formation of CYP450 enzymes can be altered by increased levels of certain cytokines (e.g., IL-1, IL-6, IL-10, TNFα, IFN) during chronic inflammation. Treatment with BIMZELX may modulate serum levels of some cytokines.

Therefore, upon initiation or discontinuation of BIMZELX in patients who are receiving concomitant drugs which are CYP450 substrates, particularly those with a narrow therapeutic index, consider monitoring for effect (e.g., for warfarin) or drug concentration (e.g., for cyclosporine) and consider dosage modification of the CYP450 substrate.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry
There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to BIMZELX during pregnancy. For more information, healthcare providers or patients can contact the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) AutoImmune Diseases Study at 1-877-311-8972 or visit http://mothertobaby.org/pregnancy-studies/.

Risk Summary
Available data from case reports on BIMZELX use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Transport of human IgG antibody across the placenta increases as pregnancy progresses and peaks during the third trimester; therefore, BIMZELX may be transmitted from the mother to the developing fetus *(see Clinical Considerations)*. In an enhanced pre- and postnatal development study, no adverse developmental effects were observed in infants born to pregnant monkeys after subcutaneous administration of bimekizumab-bkzx during the period of organogenesis through parturition at doses up to 38 times the maximum recommended human dose (MRHD) *(see Data)*.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations
Fetal/Neonatal Adverse Reactions: Because bimekizumab-bkzx may interfere with immune response to infections, risks and benefits should be considered prior to administering live vaccines to infants exposed to BIMZELX in utero. There are no data regarding infant serum levels of bimekizumab-bkzx at birth and the duration of persistence of bimekizumab-bkzx in infant serum after birth. Although a specific timeframe to delay live virus immunizations in infants exposed in utero is unknown, a minimum of 4 months after birth may be considered because of the half-life of the product.

Data
Animal Data: An enhanced pre- and postnatal developmental toxicity study was conducted in cynomolgus monkeys. Pregnant cynomolgus monkeys were administered subcutaneous doses of bimekizumab-bkzx of 20 or 50 mg/kg/week from gestation day 20 to parturition and the cynomolgus monkeys (mother and infants) were monitored for 6 months after delivery. No maternal toxicity was noted in this study. There

were no treatment-related effects on growth and development, malformations, developmental immunotoxicology or neurobehavioral development. The no observed adverse effect level (NOAEL) for both maternal and developmental toxicity was identified as 50 mg/kg/week (38 times the MRHD, based on mg/kg comparison of 1.33 mg/kg/week administered as a 320 mg dose to a 60 kg individual once every 4 weeks).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of bimekizumab-bkzx in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Endogenous IgG and monoclonal antibodies are transferred in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to bimekizumab-bkzx are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BIMZELX and any potential adverse effects on the breastfed infant from BIMZELX or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of BIMZELX in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 1789 subjects with plaque psoriasis that were exposed to BIMZELX, a total of 153 subjects were 65 years of age or older, and 18 subjects were 75 years of age or older. Although no differences in safety or effectiveness were observed between subjects 65 years of age or older and younger adult subjects, the number of subjects aged 65 years and over is not sufficient to determine whether they respond differently from younger adult subjects.

11 DESCRIPTION

Bimekizumab-bkzx, an interleukin-17 A and F antagonist, is a recombinant humanized immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody. Bimekizumab-bkzx is produced by recombinant DNA technology in Chinese Hamster Ovary cells, and has an approximate molecular weight of 150 kDa.
BIMZELX (bimekizumab-bkzx) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, and colorless to pale brownish-yellow solution for subcutaneous use.

Each BIMZELX prefilled syringe or prefilled autoinjector delivers 1 mL containing 160 mg bimekizumab-bkzx, glacial acetic acid (1.23 mg), glycine (16.5 mg), polysorbate 80 (0.4 mg), sodium acetate (2.83 mg), and Water for Injection, USP at pH 5.1.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Bimekizumab-bkzx is a humanized immunoglobulin IgG1/ κ monoclonal antibody with two identical antigen binding regions that selectively bind to human interleukin 17A (IL-17A), interleukin 17F (IL-17F), and interleukin 17-AF cytokines, and inhibits their interaction with the IL-17receptor complex. IL-17A and IL-17F are naturally occurring cytokines that are involved in normal inflammatory and immune responses. Bimekizumab-bkzx inhibits the release of proinflammatory cytokines and chemokines.

12.2 Pharmacodynamics

Elevated levels of IL-17A and IL-17F are found in lesional psoriatic skin. Bimekizumab-bkzx exposure-response relationships to serum biomarkers, including IL-17A and IL-17F, and the time course of such pharmacodynamic responses are unknown.

Immune Response to Inactivated or Non-Live Vaccines

Healthy individuals who received a single 320 mg dose of BIMZELX two weeks prior to vaccination with an inactivated seasonal influenza vaccine had similar antibody responses compared to individuals who did not receive BIMZELX prior to vaccination. The effectiveness of inactivated seasonal influenza vaccines and other inactivated and non-live vaccines has not been evaluated in patients treated with BIMZELX.

12.3 Pharmacokinetics

The following pharmacokinetic parameters are reported for adult patients with moderate to severe plaque psoriasis, unless otherwise specified. The median peak plasma concentration of bimekizumab-bkzx was 25 (range: 12-50) µg/mL and was reached in 3-4 days. Bimekizumab-bkzx exhibited dose-proportional pharmacokinetics in patients with plaque psoriasis over a dose range of 64 mg to 480 mg (0.2 to 1.5 times the approved recommended dosage) following subcutaneous administration.

Absorption

The absolute bioavailability of bimekizumab-bkzx was 70% in healthy subjects.

Distribution

The median volume of distribution at steady state was 11.2 L.

Elimination

The median (coefficient of variation %) clearance (CL/F) of bimekizumab-bkzx was 0.337 L/day (32.7%). The mean terminal elimination half-life was 23 days, with clearance independent of dose.

Metabolism: Bimekizumab-bkzx is expected to be degraded into small peptides by catabolic pathways.

Specific Populations

No significant differences in the pharmacokinetics of bimekizumab-bkzx were observed based on age (≥18 years).

Body Weight: The average plasma concentration in adult subjects weighing ≥120 kg was predicted to be at least 30% lower than those weighing < 120 kg (median of 87 kg) *[see Dosage and Administration Section (2.2)]*.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of BIMZELX or of other bimekizumab products.

During the 52–56-week treatment period in Trial-Ps-1, Trial-Ps-2, and Trial-Ps-3 *[see Clinical Studies (14)],* 116/257 (45%) of BIMZELX-treated subjects (at the recommended dosage) developed anti-bimekizumab-bkzx antibodies (also referred to as ADA). Of the BIMZELX-treated subjects who developed ADA in these trials, approximately 16% had neutralizing antibodies. There was no identified clinically significant effect of ADA on safety or effectiveness of BIMZELX over the treatment duration of 56 weeks.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity and mutagenicity studies have not been conducted with bimekizumab-bkzx.

No effects on fertility parameters such as effects on reproductive organs, menstrual cycle length, or sperm analysis were observed in sexually mature cynomolgus monkeys that were subcutaneously administered

200 mg/kg/week bimekizumab-bkzx (150 times the MRHD, based on mg/kg comparison) for 26 weeks. The monkeys were not mated to evaluate fertility.

14 CLINICAL STUDIES

Three multicenter, randomized, double-blind trials [Trial-Ps-1 (NCT03370133), Trial-Ps-2 (NCT03410992), and Trial-Ps-3 (NCT03412747)] enrolled a total of 1480 subjects 18 years of age and older with moderate to severe plaque psoriasis who had a body surface area (BSA) involvement of ≥10%, an Investigator's Global Assessment (IGA) score of ≥3 ("moderate") in the overall assessment of psoriasis on a severity scale of 0 to 4, and a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥12.

In Trial-Ps-1, 567 subjects were randomized to receive either BIMZELX 320 mg by subcutaneous injection every 4 weeks, ustekinumab (for subjects weighing ≤100kg, 45 mg initially and 4 weeks later, then every 12 weeks; for subjects weighing >100kg, 90 mg initially and 4 weeks later, then every 12 weeks), or placebo through Week 52. At Week 16, subjects originally randomized to placebo received BIMZELX 320 mg every 4 weeks through Week 52.

In Trial-Ps-2, 435 subjects were randomized to either BIMZELX 320 mg by subcutaneous injection every 4 weeks or placebo. At Week 16, subjects who achieved a PASI 90 response continued into a 40-week randomized withdrawal period. Subjects originally randomized to BIMZELX 320 mg every 4 weeks were re-randomized to either BIMZELX 320 mg every 4 weeks or BIMZELX 320 mg every 8 weeks or placebo. Subjects originally randomized to placebo continued to receive placebo if they were PASI 90 responders. Subjects who did not achieve a PASI 90 response at week 16 entered an open-label escape arm and received BIMZELX 320 mg every 4 weeks for 12 weeks. Subjects who relapsed, defined as having a less than PASI 75 response compared to baseline, during the randomized withdrawal period also entered the 12-week escape arm.

In Trial-Ps-3, 478 subjects were randomized to receive either BIMZELX 320 mg by subcutaneous injection every 4 weeks through week 56, BIMZELX 320 mg every 4 weeks through week 16 followed by BIMZELX every 8 weeks through week 56, or adalimumab (80 mg as an initial dose followed by 40 mg every other week starting 1 week after initial dose through Week 24) followed by BIMZELX 320 mg every 4 weeks through Week 56.

In Trial-Ps1, Trial-Ps-2, and Trial-Ps-3, 71% of the subjects were male and 84% of the subjects were White, with a mean age of 45 years and a mean weight of 89 kg. At baseline, subjects had a median baseline PASI score of 18, median baseline for BSA of 20%, and baseline IGA score of 4 ("severe") in 33% of subjects. A total of 93% subjects had psoriasis of the scalp (Scalp IGA score of ≥1) and a total of 26% of subjects had a history of psoriatic arthritis. Additionally, 38% had received prior biologic therapy.

Clinical Response at Week 16 (Trial-Ps-1 and Trial-Ps-2)

Trial-Ps-1 and Trial-Ps-2 responses at Week 16 compared to placebo for the two co-primary endpoints:

- The proportion of subjects who achieved an IGA score of 0 ("clear") or 1 ("almost clear") with at least a 2-grade improvement from baseline
- The proportion of subjects who achieved at least a 90% reduction from baseline PASI (PASI 90)

Secondary endpoints included the proportion of subjects who achieved PASI 100, IGA 0, and Scalp IGA response (defined as Scalp IGA score of 0 [clear] or 1 [almost clear] with at least 2-grade of improvement from baseline) at Week 16, and PASI 75 at Week 4. In addition, secondary endpoints included assessment of psoriasis symptoms (itching, pain, and scaling) measured by the Patient Symptom Diary (PSD) at Week 16.

The proportion of subjects who achieved IGA 0 or 1, PASI 90, IGA 0, and PASI 100 response at Week 16 are presented in Table 2.

Table 2: Efficacy Results at Week 16 in BIMZELX- or Placebo-Treated Adults with Plaque Psoriasis in Trial-Ps-1 and Trial-Ps-2

	Trial-Ps-1		**Trial-Ps-2**	
	BIMZELX 320 mg every 4 weeks (N=321) n (%)	**Placebo (N=83) n (%)**	**BIMZELX 320 mg every 4 weeks (N=349) n (%)**	**Placebo (N=86) n (%)**
IGA 0 or 1 ("clear" or "almost clear") [a]	270 (84%)	4 (5%)	323 (93%)	1 (1%)
Difference (95% CI)	79% (73%, 85%)		91% (88%, 95%)	
PASI 90[a]	273 (85%)	4 (5%)	317 (91%)	1 (1%)
Difference (95% CI)	80% (74%, 86%)		90% (86%, 93%)	
IGA 0 ("clear")	188 (59%)	0 (0%)	243 (70%)	1 (1%)
Difference (95% CI)	59% (53%, 64%)		69% (64%, 74%)	
PASI 100	188 (59%)	0 (0%)	238 (68%)	1 (1%)
Difference (95% CI)	59% (53%, 64%)		67% (62%, 73%)	

[a] Co-primary endpoints

Examination of age, gender, race, baseline IGA score and previous treatment with systemic or biologic agents did not identify differences in response to BIMZELX among these subgroups at Week 16.

A greater proportion of subjects randomized to BIMZELX achieved PASI 75 at Week 4 in both trials compared to placebo. In Trial-Ps-1, 77% of subjects treated with BIMZELX achieved PASI 75 compared to 2% treated with placebo. In Trial-Ps-2, 76% of subjects treated with BIMZELX achieved PASI 75 compared to 1% treated with placebo.

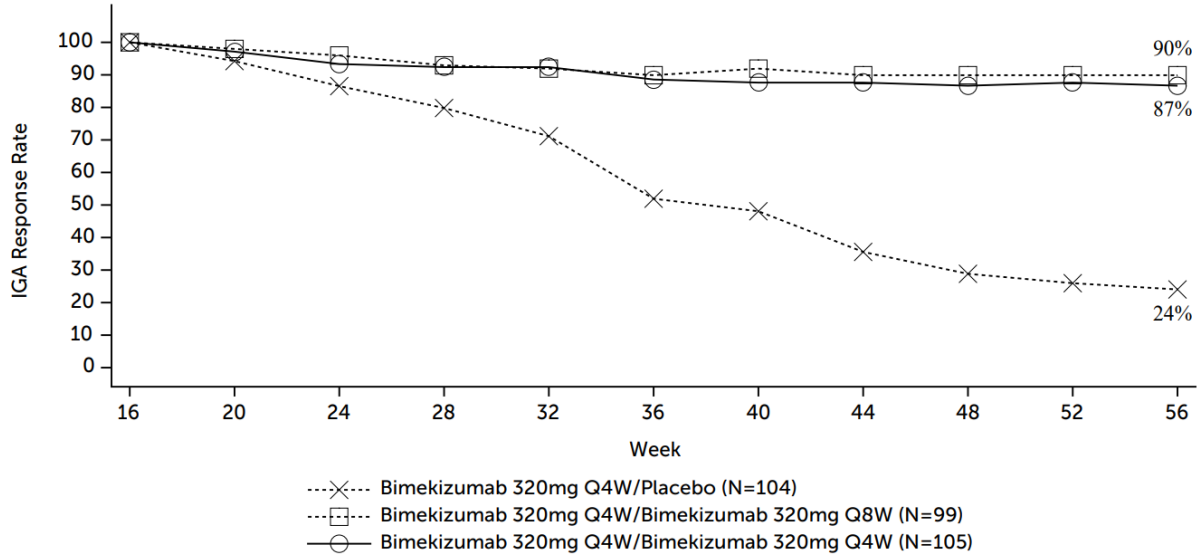
Among subjects with Scalp IGA score of at least 2 at baseline, a greater proportion of subjects randomized to BIMZELX achieved Scalp IGA response at Week 16 in both trials compared to placebo. In Trial-Ps-1, 84% (240/285) of subjects treated with BIMZELX achieved Scalp IGA response compared to 15% (11/72) of placebo treated subjects. In Trial-Ps-2, 92% (286/310) of subjects treated with BIMZELX achieved Scalp IGA response compared to 7% (5/74) of placebo treated subjects.

Maintenance and Durability of Response

In Trial-Ps-2, subjects randomized to BIMZELX every 4 weeks at Week 0 and who were PASI 90 responders at Week 16 were re-randomized to either continue treatment with BIMZELX every 4 weeks, switched to BIMZELX every 8 weeks, or be withdrawn from therapy (i.e., received placebo).

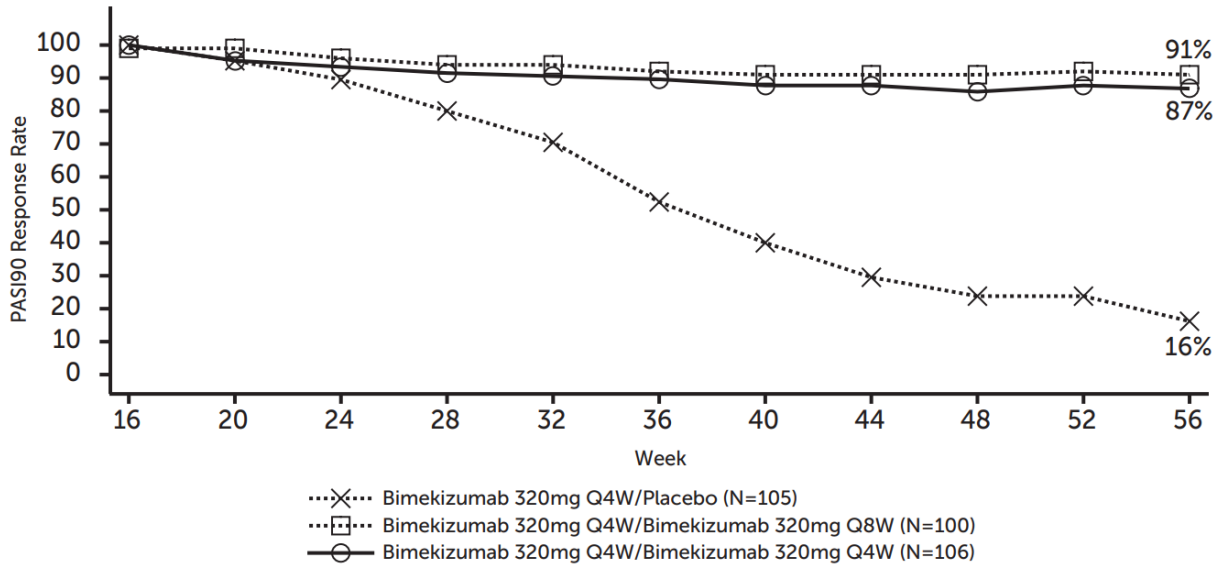
Figure 1 and Figure 2 present the percentage of subjects maintaining IGA score of 0 ("Clear") or 1 ("Almost Clear") and PASI 90, respectively, through Week 56 after re-randomization at Week 16.

Figure 1: Percentage of Subjects Maintaining IGA 0 or 1 through Week 56 after Re-Randomization at Week 16



For IGA 0 or 1 responders at Week 16 who were re-randomized to treatment withdrawal (i.e., placebo), the median time to loss of IGA 0 or 1 response was approximately 24 weeks. Among these subjects with IGA score of 2 at retreatment, 58% (14/24) achieved IGA score of 0 within 12 weeks of restarting treatment with BIMZELX 320 mg every 4 weeks. Among these subjects with IGA score ≥ 3 at retreatment, 87% (34/39) regained IGA 0 or 1 response with at least 2-grade improvement from retreatment within 12 weeks of restarting treatment with BIMZELX 320 mg every 4 weeks.

Figure 2: Percentage of Subjects Maintaining PASI 90 through Week 56 after Re-Randomization at Week 16



For PASI 90 responders at Week 16 who were re-randomized to treatment withdrawal (i.e., placebo), the median time to loss of PASI 90 response was approximately 24 weeks.

Patient Reported Outcomes

Greater improvements in itch, pain, and scaling at Week 16 with BIMZELX compared to placebo were observed in both trials as measured by the Patient Symptom Diary (PSD).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

BIMZELX (bimekizumab-bkzx) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, and colorless to pale brownish-yellow solution. Each prefilled autoinjector or prefilled syringe contains 1 mL of a 160mg/mL solution. BIMZELX is supplied as:

BIMZELX autoinjector:

- NDC 50474-781-85: Carton of two 160 mg/mL single-dose autoinjectors. Each prefilled autoinjector is fixed with a 27 gauge ½ inch needle.

BIMZELX prefilled syringe:

- NDC 50474-780-79: Carton of two 160 mg/mL single-dose prefilled syringes. Each prefilled syringe is fixed with a 27 gauge ½ inch needle with needle guard.

Storage and Handling

Store cartons with BIMZELX refrigerated between 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Keep the product in the original carton to protect it from light until the time of use. Do not freeze. Do not shake. Do not use beyond expiration date. BIMZELX does not contain a preservative; discard any unused portion. Not made with natural rubber latex.

When necessary, BIMZELX prefilled syringes or autoinjectors may be stored at room temperature up to 25°C (77°F) in the original carton for a single period of up to 30 days. Once BIMZELX prefilled syringes or autoinjectors have been stored at room temperature, do not place back in refrigerator. Write the date removed from the refrigerator in the space provided on the carton and discard if not used within a 30-day period.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Administration Instructions

Instruct patients or caregivers to perform the first self-injection under the supervision and guidance of a qualified healthcare professional for proper training in subcutaneous injection technique *[see Dosage and Administration (2.4), Instructions for Use]*.

Instruct patients or caregivers to administer two 160 mg single-dose syringes or two 160 mg single-dose autoinjectors to achieve the 320 mg dose of BIMZELX *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Instruct patients or caregivers in the technique of needle and syringe disposal *[see Instructions for Use]*.

Advise patients if they forget to take their dose of BIMZELX to inject their dose as soon as they remember. Instruct patients to then take their next dose at the appropriate scheduled time *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Suicidal Ideation and Behavior

Instruct patients and their caregivers to monitor for the emergence of suicidal ideation and behavior and promptly seek medical attention if the patient experiences suicidal ideation or behavior; or new onset or worsening depression, anxiety, or other mood changes. Instruct patients to call the National Suicide and Crisis Lifeline at 988 if they experience suicidal ideation or behavior. *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Infections
Inform patients that BIMZELX may lower the ability of their immune system to fight infections. Instruct patients of the importance of communicating any history of infections to the healthcare provider and contacting their healthcare provider if they develop any symptoms of an infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Liver Biochemical Abnormalities
Inform patients that BIMZELX may increase the risk of elevated liver enzymes. Acute liver disease or cirrhosis may increase this risk. Advise patients that laboratory evaluation is needed prior to and periodically during treatment. Advise patients to hold the next dose of BIMZELX and call their healthcare provider right away, if signs or symptoms of liver dysfunction occur. *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Inflammatory Bowel Disease
Instruct patients to seek medical advice if they develop signs and symptoms of Crohn's disease or ulcerative colitis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Immunizations
Advise patients that vaccination with live vaccines is not recommended during BIMZELX treatment. Instruct patients to inform their healthcare practitioner that they are taking BIMZELX prior to a potential vaccination *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Pregnancy
Advise patients that there is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to BIMZELX during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Manufactured by:
UCB, Inc.
1950 Lake Park Drive Smyrna, GA 30080
US License No. 1736

MEDICATION GUIDE
BIMZELX® (bim zel'ex)
(bimekizumab-bkzx)
injection, for subcutaneous use

What is the most important information I should know about BIMZELX?

BIMZELX is a medicine that affects your immune system. BIMZELX may increase your risk of having serious side effects, including:

- **Suicidal thoughts and behavior have happened in some people treated with BIMZELX.** Get medical help right away or call the National Suicide and Crisis Lifeline at 988 if you, your caregiver or your family member notice in you any of the following symptoms:
  - new or worsening depression or anxiety
  - thoughts of suicide, dying, or hurting yourself
  - changes in behavior or mood
  - acting on dangerous impulses
  - attempt to commit suicide
- **Infections**. BIMZELX is a medicine that may lower the ability of your immune system to fight infections and may increase your risk of infections.
  - Your healthcare provider should check you for infections and tuberculosis (TB) before starting treatment with BIMZELX.
  - If your healthcare provider feels you are at risk for TB, you may be treated with medicine for TB before you begin treatment with BIMZELX and during your treatment with BIMZELX.
  - Your healthcare provider should watch you closely for signs and symptoms of TB during and after treatment with BIMZELX. **Do not take BIMZELX if you have an active TB infection.**

Before starting BIMZELX, tell your healthcare provider if you:

- are being treated for an infection
- have an infection that does not go away or keeps coming back
- have TB or have been in close contact with someone with TB
- think you have an infection or have symptoms of an infection such as:
  - fever, sweats, or chills
  - muscle aches
  - cough
  - shortness of breath
  - blood in your phlegm
  - weight loss
  - warm, red, or painful skin or sores on your body different from your psoriasis
  - diarrhea or stomach pain
  - burning when you urinate or urinating more often than normal

After starting BIMZELX, call your healthcare provider right away if you have any of the signs of infection listed above. Do not use BIMZELX if you have any signs of infection unless you are instructed to by your healthcare provider.

See "**What are the possible side effects of BIMZELX**?" for more information about side effects.

What is BIMZELX?

BIMZELX is a prescription medicine used to treat adults with moderate to severe plaque psoriasis who may benefit from taking injections or pills (systemic therapy) or treatment using ultraviolet light alone or with pills (phototherapy).

It is not known if BIMZELX is safe and effective in children.

Before using BIMZELX, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have any of the conditions or symptoms listed in the section **"What is the most important information I should know about BIMZELX?"**
- have a history of depression, or suicidal thoughts or behavior
- have liver problems
- have inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis)

have recently received or are scheduled to receive an immunization (vaccine). You should avoid receiving live vaccines during treatment with BIMZELX. Tell all your healthcare providers that you are being treated with BIMZELX before receiving a vaccine.

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if BIMZELX can harm your unborn baby.
  - If you become pregnant while taking BIMZELX, you are encouraged to enroll in the Pregnancy Registry. The purpose of the pregnancy registry is to collect information about the health of you and your baby. Talk to your healthcare provider or call 1-877-311-8972 to enroll in this registry or visit http://mothertobaby.org/pregnancy-studies/.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if BIMZELX passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with BIMZELX.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over the counter medicines, vitamins and herbal supplements.

How should I use BIMZELX?

See the detailed "Instructions for Use" that comes with your BIMZELX for information on how to prepare and inject a dose of BIMZELX, and how to properly throw away (dispose of) used BIMZELX autoinjectors and prefilled syringes.

- Use BIMZELX exactly as prescribed by your healthcare provider.
- If you miss your BIMZELX dose, inject a dose as soon as you remember. Then, take your next dose at your regular scheduled time. Call your healthcare provider if you are not sure what to do.

What are the possible side effects of BIMZELX?

BIMZELX may cause serious side effects, including:

- **See "What is important information I should know about BIMZELX?"**
- **Elevated liver enzyme levels.** Your healthcare provider will do blood tests to check your liver enzyme levels before starting treatment and during treatment with BIMZELX. Your healthcare provider may temporarily stop or permanently stop your treatment with BIMZELX if you develop liver problems. Call your healthcare provider right away if you develop any signs or symptoms of liver problems, including:
  - pain on the right side of your stomach-area
  - feeling very tired
  - loss of appetite
  - nausea and vomiting
  - itching
  - dark urine
  - light-colored stool
  - yellowing of your skin or the whites of your eyes
- **Inflammatory bowel disease.** New cases of inflammatory bowel disease or "flare-ups" have happened with BIMZELX. If you have inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis), tell your healthcare provider if you have worsening disease symptoms during treatment with BIMZELX or develop new symptoms of stomach pain or diarrhea. Your healthcare provider will stop treatment with BIMZELX if you develop new or worsening signs of Crohn's disease or ulcerative colitis.

The most common side effects of BIMZELX include:

- upper respiratory tract infections
- headache
- herpes simplex infections (cold sores in or around the mouth)
- small red bumps on your skin
- feeling tired
- fungal infections (oral thrush or infections in the mouth, throat, skin, nails, feet or genitals)
- pain, redness or swelling at injection site
- stomach flu (gastroenteritis)
- acne

These are not all of the possible side effects of BIMZELX.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store BIMZELX?

- Store BIMZELX in the refrigerator between 36ºF to 46ºF (2ºC to 8ºC).

- BIMZELX may be stored at room temperature up to 77°F (25°C) for up to 30 days in the original carton. **Do not** place BIMZELX prefilled syringes or autoinjectors back in the refrigerator after they have been stored at room temperature.
- Write the date removed from the refrigerator in the space provided on the carton and throw away BIMZELX if it has been kept at room temperature and not been used within 30 days.
- Keep BIMZELX in the original carton until ready for use to protect from light.
- Do not freeze BIMZELX.
- Do not shake BIMZELX.
- Do not use BIMZELX past the expiration date printed on the carton.

Keep BIMZELX and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of BIMZELX.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use BIMZELX for a condition for which it was not prescribed. Do not give BIMZELX to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about BIMZELX that is written for health professionals.

What are the ingredients in BIMZELX?

Active ingredient: bimekizumab-bkzx

Inactive ingredients: glacial acetic acid, glycine, polysorbate 80, sodium acetate and Water for Injection, USP.

Manufactured by:
UCB, Inc.
1950 Lake Park Drive Smyrna, GA 30080
US License No. 1736

For more information, go to www.BIMZELX.com or call 1-844-599-2273

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 10/2023

1.6.2.2　米国における添付文書　和訳

全処方情報の重要事項

これらの重要事項には、BIMZELX を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報を網羅していない。BIMZELX の全処方情報を参照のこと。

BIMZELX®（ビメキズマブ）皮下注用
米国における初回承認：2023 年

----------効能・効果----------

BIMZELX は全身療法又は光線療法の治療対象となる中等度～重度の尋常性乾癬成人患者の治療を適応とする、ヒト化インターロイキン(IL)-17A 及び IL-17F 拮抗薬である（1 項）。

----------用法・用量----------

- 投与前:（2.1 項）
  - 患者の結核感染の有無について検査をすること
  - 肝酵素、アルカリホスファターゼ及びビリルビンの検査をすること
  - 予防接種に係る現行のガイドラインの推奨のとおり、年齢に適したすべてのワクチン接種を完了すること
- 1 回 320mg（160mg を 2 本注射）を Week 0、4、8、12 及び 16 に皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。体重 120kg 以上の患者に対しては、Week 16 以降、1 回 320mg の 4 週間隔投与を検討する（2.2 項）。

----------剤形・含量----------

注射剤: 160mg/mL 単回投与プレフィルドシリンジ又は単回投与プレフィルドオートインジェクター（3 項）

----------禁忌----------

なし（4 項）。

----------警告及び使用上の注意----------

- 自殺念慮及び自殺行為: 自殺念慮及び自殺行為のリスクが上昇する可能性がある。うつ病、自殺念慮若しくはその他の気分変化の発現又は悪化について観察するよう患者、患者の介護者及び家族に助言し、このような変化が現れた場合には、速やかに医学的処置を受けるか National Suicide and Crisis Lifeline（988 番）に連絡すること。重度のうつ病及び／又は自殺念慮若しくは自殺行為の既往歴を有する患者では、本剤投与のリスク及びベネフィットを慎重に比較検討すること（5.1 項）。
- 感染症: 本剤は感染症のリスクを増大させる可能性がある。臨床的に重要な感染症の徴候又は症状が現れた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。このような感染症が発現した場合、感染症が消失するまで本剤の投与は行わないこと（5.2 項）。
- 結核: 活動性結核を有する患者への使用は避けること。潜在性結核の治療は本剤投与前に開始すること（5.3 項）。
- 肝臓に関する生化学検査値異常: 臨床試験で血清トランスアミナーゼ上昇が報告されている。ベースライン時に肝酵素、アルカリホスファターゼ及びビリルビンの検査を行い、患者管理手順に従うこと。本剤との因果関係が否定できないトランスアミナーゼ及びビリルビン上昇の合併が認められる患者に対しては、本剤の使用を永続的に中止すること（5.4 項）。
- 炎症性腸疾患: 本剤を含む IL-17 阻害薬を用いた臨床試験では、炎症性腸疾患の症例が報告されている。活動性炎症性腸疾患の患者への本剤の使用は避けること。炎症性腸疾患の徴候及び症状について患者の状態を観察し、徴候及び症状の新規発現又は悪化が認められる場合には投与を中止すること（5.5 項）。

----------副作用----------

よく見られた副作用（発現率 1%以上）は、上気道感染、口腔カンジダ症、頭痛、注射部位反応、白癬感染、胃腸炎、単純ヘルペス感染、ざ瘡、毛包炎、その他のカンジダ感染及び疲労であった（6.1 項）。

副作用の報告は、UCB 社（844-599-2273）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡を取って行うこと。

患者への説明事項に関する情報及び患者向け医薬品ガイドについては、17 項を参照のこと。

改訂：2023 年 10 月

全処方情報：目次*

1　効能･効果
2　用法･用量
2.1　投与開始前に推奨される検査及び予防接種
2.2　推奨用量
2.3　投与前の注意
2.4　投与時の注意
3　剤形及び含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
5.1　自殺念慮及び自殺行為
5.2　感染症
5.3　結核
5.4　肝臓に関する生化学検査値異常
5.5　炎症性腸疾患
5.6　予防接種
6　副作用
6.1　臨床試験での使用経験
7　薬物相互作用
8　特別な集団への投与
8.1　妊娠
8.2　授乳婦
8.4　小児への投与
8.5　高齢者への投与
11　組成・性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
12.6　免疫原性
13　非臨床毒性
13.1　がん原性・遺伝毒性及び受胎能への影響
14　臨床試験
16　包装・保存及び取扱い上の注意
17　患者への説明事項に関する情報

*** 全処方情報で省略されているセクション及びサブセクションは記載されていない。**

全処方情報

1　効能・効果

BIMZELX は全身療法又は光線療法の治療対象となる中等度～重度の尋常性乾癬成人患者の治療を適応とする。

2　用法・用量

2.1　投与開始前に推奨される検査及び予防接種

- 本剤の投与開始前に患者の結核感染の有無について検査をすること*［警告及び使用上の注意（5.3 項）参照］*
- 本剤の投与開始前に肝酵素、アルカリホスファターゼ及びビリルビンの検査をすること*［警告及び使用上の注意（5.4 項）参照］*
- 予防接種に係る現行のガイドラインの推奨のとおり、年齢に適したすべてのワクチン接種を完了すること*［警告及び使用上の注意（5.6 項）参照］*

2.2　推奨用量

本剤の推奨用量は 1 回 320mg（160mg を 2 本注射）を Week 0、4、8、12 及び 16 に皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射とする。体重 120kg 以上の患者に対しては、Week 16 以降、1 回 320mg の 4 週間隔投与を検討する*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。

投与をし忘れた場合、できる限り速やかに投与を行うこと。その後は通常の投与スケジュールで投与を再開すること。

2.3　投与前の注意

- 本剤投与前に冷蔵庫から本剤の入った箱を取り出し、遮光のためプレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを取り出さずに箱のまま 30～45 分置き、本剤を室温に戻しておくこと
- 本剤投与前に内容物を目視で確認し、溶液や入れ物に粒子や変色が認められなければ使用できる。本注射剤は無色～淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液である。溶液に目視で確認できる変色又は濁った粒子が認められる場合は使用しないこと。

2.4　投与時の注意

- 本剤は医療従事者の指導及び監督下で使用される。皮下注射方法のトレーニング後は患者による自己注射を可能とする。「使用上の注意」に従って、患者及び／又は介護者に本剤の皮下注射方法について適切なトレーニングを提供すること*［使用上の注意を参照］*。
- 本剤はプレフィルドシリンジ又はオートインジェクターのいずれもビメキズマブを 160mg 含有している。各投与は 160mg 単回投与プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを 2 本用いて異なる解剖学的部位（大腿部、腹部又は上腕部の裏等）に皮下注射する。使用済みのシリンジ又はオートインジェクターは処分すること。再使用はしないこと。

- 臍部 2 インチ（5cm）以内、又は皮膚が敏感な部位、あざ、発赤、硬化、肥厚、鱗屑がある部位、乾癬の部位には本剤を注射しないこと。上腕外側への本剤の投与は医療従事者又は介護者が行う場合のみ可能とする。

3　剤形及び含量

注射剤: 本剤は無色～淡褐黄色を呈する澄明～微濁の溶液で 160mg/mL 単回投与プレフィルドシリンジ又は単回投与プレフィルドオートインジェクターとして提供される。

4　禁忌

なし

5　警告及び使用上の注意

5.1　自殺念慮及び自殺行為

Ps-1 試験及び Ps-2 試験の 16 週間のプラセボ対照期間に、プラセボ群と比較して本剤群で自殺念慮の発現率が高かった。

尋常性乾癬を適応症とする臨床試験では、先を見越してコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いた自殺念慮及び自殺行為のモニタリングを行った。C-SSRS は自殺念慮（「自殺念慮なし」から「具体的な計画及び実行の意思を伴う積極的な自殺念慮」の範囲で評価）及び自殺行為（ある場合は、損傷及び自傷の潜在的致死性を評価）の有無及び重症度をモニタリングするために用いられるインタビュー形式のツールである。2 つのプラセボ対照試験（Ps-1 試験及び Ps-2 試験）から入手した最初の 16 週間の C-SSRS データの併合解析結果から、消極的な自殺念慮が本剤群で 12/670（1.8%）及びプラセボ群で 1/169（0.6%）に認められた［推定相対リスクは 3.0（95%信頼区間：0.39～22.74）］。本剤の投与を受けた自殺念慮及び自殺行為の既往歴のない被験者では、プラセボ投与を受けた被験者と比較して C-SSRS に基づく新規の自殺念慮の発現率も高かった（本剤群 1.3%、プラセボ群 0.6%）。非盲検継続投与試験では、本剤群で 1 件の自殺既遂が発現した*［副作用（6.1 項）参照］*。本剤投与と自殺念慮及び自殺行為のリスク上昇の間に因果関係は確立されていない。

処方者は、重度のうつ病又は自殺念慮及び自殺行為の既往歴を有する患者に対し本剤の使用を開始する前に潜在的リスクとベネフィットを比較検討すること。うつ病、自殺念慮若しくはその他の気分変化の発現又は悪化について観察するよう患者、患者の介護者及び家族に助言し、このような変化が現れた場合には、速やかに医学的処置を受けるか National Suicide and Crisis Lifeline（988 番）に連絡すること*［患者への説明事項に関する情報（17 項）参照］*。うつ病又は自殺念慮及び自殺行為の症状の新規発現又は悪化が認められる本剤の投与を受けた患者は、必要に応じて精神医療専門家に照会すること。また、このような事象が発現した場合、処方者は本剤の継続投与のリスク及びベネフィットを再評価すること。

5.2　感染症

本剤は、感染症のリスクを増大させる可能性がある。尋常性乾癬を有する被験者を対象とした臨床試験では、16 週までの治療期間で感染症の発現がプラセボ群の 23%に認められたのに対し、本剤群

では36%に認められた。プラセボ群と比較して本剤群でよく見られた感染症は、上気道感染、カンジダ感染、白癬感染、胃腸炎、及び単純ヘルペスであった*［副作用（6.1 項）参照］*。

重篤な感染症の発現はプラセボ群では0%であったのに対し、本剤群では0.3%に認められた。

何らかの臨床的に重要な活動性感染症を有する患者に対しては、感染症が消失又は適切に治療されるまで本剤の投与を開始しないこと。

慢性感染症を有する患者又は再発性感染症の既往歴を有する患者に対しては、本剤処方前にリスク及びベネフィットの検討を行うこと。臨床的に重要な感染症の徴候又は症状が現れた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。患者にこのような感染症が発現した場合又は標準治療で効果が見られない場合は、患者の状態を注意深く観察し、感染症が消失するまで本剤の投与は中止すること。

5.3　結核

本剤の投与開始前に結核感染の有無について確認すること。患者に活動性結核が認められる場合は、本剤の使用を避けること。潜在性結核の治療は本剤投与前に開始すること。潜在性結核又は活動性結核の既往歴を有し適切な一連の治療歴が確認できない患者に対しては、本剤の投与開始前に抗結核療法を検討すること。本剤投与中及び投与後は活動性結核の徴候及び症状について、患者の状態を注意深く観察すること。

5.4　肝臓に関する生化学検査値異常

無作為化臨床試験において、プラセボ投与と比較して本剤投与に関連する肝酵素増加の発現率の上昇が認められた。本剤を投与した患者の肝臓の血清トランスアミナーゼに基準範囲上限値の3倍超の上昇が認められた*［副作用（6.1 項）参照］*。本剤投与中止後に肝臓の血清トランスアミナーゼ上昇は消失した。これらの副作用の発現時期は様々で本剤投与開始後28日から198日の間であった。

ベースライン時に肝酵素、アルカリホスファターゼ及びビリルビンの検査を行い、本剤投与中は定期的に検査し患者管理手順に従うこと。本剤投与に関連する肝酵素増加が発現し、薬物性肝障害が疑われる場合、肝損傷の診断が除外されるまでは本剤の投与を中断すること。因果関係が否定できないトランスアミナーゼ及びビリルビン上昇の合併が認められる患者に対しては、本剤の投与を永続的に中止すること。急性肝疾患又は肝硬変を有する患者では重度の肝損傷のリスクが増大する可能性があるため、本剤の使用は避けること。

5.5　炎症性腸疾患

本剤を含むIL-17阻害薬を用いた患者において、炎症性腸疾患の症例が報告されている*［副作用（6.1 項）参照］*。活動性炎症性腸疾患の患者への本剤の使用は避けること。本剤投与中、炎症性腸疾患の徴候及び症状について患者の状態を観察し、徴候及び症状の新規発現又は悪化が認められる場合には投与を中止すること。

5.6 予防接種

本剤を用いた治療を開始する前に、予防接種に係る現行のガイドラインに従って年齢に適したすべてのワクチン接種を完了すること。本剤を投与した患者への生ワクチン接種は避けること。本剤と不活化ワクチンの併用に関する入手可能なデータは限られている*［臨床薬理（12.2 項）参照］*。

6 副作用

本剤投与下で以下の副作用が認められており、詳細については添付文書の別の箇所で検討している。

- 自殺念慮及び自殺行為*［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*
- 感染症*［警告及び使用上の注意（5.2 項）参照］*
- 肝臓に関する生化学検査値異常*［警告及び使用上の注意（5.4 項）参照］*
- 炎症性腸疾患*［警告及び使用上の注意（5.5 項）参照］*

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は幅広く多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率と直接比較することはできず、実臨床で認められた副作用発現率を反映していない可能性がある。

臨床試験で本剤を用いて尋常性乾癬の治療を行った被験者は合計 1789 例であった。このうち 1073 例は本剤を 1 年以上投与した。

本剤の安全性は 2 つのプラセボ対照試験（Ps-1 試験及び Ps-2 試験）、1 つの実薬対照試験（Ps-3 試験）及び 1 つの非盲検継続投与試験で評価した。投与開始後 16 週までの本剤の安全性をプラセボと比較し評価するため、Ps-1 試験及び Ps-2 試験に組み入れられた 839 例（平均年齢 45 歳、男性 72%、白人 84%）のデータを併合した。合計 670 例がこの導入期間の Week 0、4、8、12 及び 16 に本剤 320mg を投与した。

発現率 1%以上かつプラセボ群と比較して本剤群の発現率が高かった副作用を表 1 に要約した。

表 1：BIMZELX 群の尋常性乾癬を有する被験者の 1%以上に発現し、プラセボ群と比較して発現率が高かった副作用（Ps-1 試験及び Ps-2 試験）

	BIMZELX N=670 n (%)	Placebo N=169 n (%)
上気道感染 [a]	102 (15)	24 (14)
口腔カンジダ症 [b]	61 (9)	0 (0)
頭痛	22 (3)	0 (0)
注射部位反応 [c]	19 (3)	2 (1)
白癬感染 [d]	18 (3)	1 (1)
胃腸炎 [e]	12 (2)	0 (0)
単純ヘルペス感染 [f]	9 (1)	0 (0)
ざ瘡	8 (1)	0 (0)
毛包炎	8 (1)	0 (0)
その他のカンジダ感染 [g]	7 (1)	1 (1)
疲労	7 (1)	0 (0)

a Upper Respiratory Infections include nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis, rhinitis, viral upper respiratory tract infection, tonsillitis, sinusitis, pharyngitis streptococcal, pharyngitis bacterial, peritonsillar abscess, viral rhinitis, and influenza
b Oral Candidiasis includes oral candidiasis, oropharyngeal candidiasis, oral fungal infection, fungal pharyngitis, and oropharyngitis fungal
c Injection Site Reactions include injection site reaction, injection site erythema, injection site pain, injection site edema, injection site bruising, and injection site swelling
d Tinea Infections include tinea pedis, fungal skin infection, tinea versicolor, tinea cruris, tinea infection, body tinea, and onychomycosis
e Gastroenteritis includes Enterovirus infection, gastroenteritis, gastroenteritis bacterial, and gastroenteritis viral
f Herpes Simplex Infections include herpes simplex and oral herpes
g Other Candida Infections include vulvovaginal candidiasis, vulvovaginal mycotic infection, skin candida, and genital candidiasis.

Week 16 までに本剤群の 1%未満 0.1%超に発現し、プラセボ群よりも発現率が高かった副作用は、好中球減少症、湿疹、外耳炎、中耳炎及び発熱であった。

その他に、実薬対照臨床試験（Ps-4 試験）で Week 48 まで本剤 320mg の 4 週間隔投与又は 8 週間隔投与を受けた 743 例を対象に本剤の安全性を評価した。

特定の副作用

自殺念慮及び自殺行為

Ps-1 試験、Ps-2 試験、Ps-3 試験及び Ps-4 試験では、積極的な自殺念慮が認められる被験者、スクリーニング前 1 ヵ月以内に自殺念慮が認められる被験者、スクリーニング前 5 年以内に自殺企図歴のある被験者、中等度～重度の大うつ病［すなわち、スクリーニング時のこころとからだの質問票 9（PHQ-9）でスコアが 15 以上］の被験者を除外した。

プラセボ対照試験の最初の 16 週間の併合解析の結果、C-SSRS に基づく消極的な自殺念慮が本剤群 670 例のうち 12 例（1.8%）及びプラセボ群 169 例のうち 1 例（0.6%）に認められた。

尋常性乾癬の臨床試験の過程で、非盲検継続投与試験において投与開始から 718 日後に 1 件の自殺既遂が報告された（1/2480 例、0.01/100 人年）。自殺既遂は精神病歴のない被験者に発現した。また、3 件の自殺企図が報告され（3/2480 例、0.04/100 人年）、このうち 2 例は過去に自殺企図の病歴のある被験者であった。

感染症

Ps-1 試験及び Ps-2 試験のプラセボ対照期間に、感染症の発現がプラセボ群の 23%（84.6/100 人年）に認められたのに対し、本剤群では 36%（141.7/100 人年）に認められた。重篤な感染症の発現はプラセボ群では 0%であったのに対し、本剤群では 0.3%（1.0/100 人年）に認められた。

よく見られた感染症は上気道感染及びカンジダ感染（口腔カンジダ症及びその他のカンジダ感染を含む）であり、口腔カンジダ症（口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症、口腔真菌感染、真菌性咽頭炎及び真菌性口腔咽頭炎）はプラセボ群で 0%であったのに対し本剤群では 9%（30.6/100 人年）、その他のカンジダ感染（外陰部腟カンジダ症、外陰腟真菌感染、皮膚カンジダ及び性器カンジダ症）はプラセボ群で 1%であったのに対し本剤群では 1%（3.4/100 人年）に認められた。

Ps-1 試験、Ps-2 試験、Ps-3 試験及び非盲検継続投与試験の導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に、感染症の発現が本剤群の 63%（120.4/100 人年）に認められた。重篤な感染症の発現は本剤群の 1.5%（1.6/100 人年）に認められた。

炎症性腸疾患

尋常性乾癬を有する被験者を対象とした臨床試験では、活動性炎症性腸疾患を有する被験者は除外した。本剤の投与を受けた 2480 例（曝露期間 5830 人年）を含むこれらの試験では、新規に炎症性腸疾患と判定された事象（潰瘍性大腸炎、クローン病及び炎症性腸疾患-未確定）が 7 例（0.12/100 人年）に認められた。これらの事象の多くは重篤で治療中止に至った。その他の疾患を対象とした臨床開発プログラムでは、本剤投与下でクローン病及び潰瘍性大腸炎の新規発現（一部は重篤）並びに既存のクローン病及び潰瘍性大腸炎の悪化が報告されている。

肝臓に関する生化学検査値異常

Ps-1 試験及び Ps-2 試験のプラセボ対照期間に、肝臓の血清トランスアミナーゼ上昇（基準範囲上限値の 3 倍超）がプラセボ群で 0.6%であったのに対し、本剤群で 1.0%に認められた。肝臓の血清トランスアミナーゼ上昇は継続投与中又は本剤の投与中止後に消失した。

Week 56 までの安全性

維持期間（Ps-1 試験の Week 16～52 まで及び Ps-2 試験の Week 16～56 まで）に、16 週間の導入期間以降に特定された新たな副作用は認められなかった。Ps-2 試験及び Ps-3 試験の維持期間の副作用発現率は、16 週間の導入期間以降に本剤 320mg を 4 週間隔で投与した被験者と 8 週間隔で投与した被験者で同程度であった。

Week 128 までの安全性

非盲検継続投与試験中（Week 56～128 までのデータを含む）に、新たな副作用として自殺企図及び自殺既遂が認められた。

その他の安全性データ

実薬対照臨床試験（Ps-4 試験）で、尋常性乾癬を有する 691 例が最長 144 週間本剤の投与を受けた。新たに特定された副作用は認められなかった。

7　薬物相互作用

CYP450 基質

慢性炎症の際に特定のサイトカイン（例：IL-1、IL-6、IL-10、TNFα、インターフェロン）が増加することで CYP450 酵素の発現は変化しうる。本剤の投与は一部のサイトカインの血清中レベルに影響する可能性がある。

そのため、CYP450 基質の併用薬（特に治療域の狭い薬物）を投与中の患者に本剤を投与開始又は投与中止する際には、影響（ワルファリン等）又は薬物濃度（シクロスポリン等）のモニタリングを検討し、CYP450 基質薬の用量調整を検討すること。

8　特別な集団への投与

8.1　妊娠

妊娠中の曝露に関する登録窓口

妊娠中の曝露に関する登録窓口は妊娠中に本剤への曝露があった女性の妊娠結果をモニタリングするためにある。医療提供者又は患者は Organization of Teratology Information Specialists（OTIS）AutoImmune Diseases Study（1-877-311-8972）に連絡、又は http://mothertobaby.org/pregnancy-studies/ を閲覧することで詳細情報の入手が可能である。

リスクの要約

症例報告から入手した妊婦における本剤の使用に関するデータは、重大な先天異常、流産又はその他の母体及び胎児の有害な転帰の薬剤関連リスクを評価するのに十分ではない。ヒト化免疫グロブリン G（IgG）抗体の胎盤移行は妊娠が進むにつれ増加し、妊娠第三期にピークに達する。そのため、本剤は母体から発育中の胎児に送達される可能性がある*（臨床上考慮すべき事項を参照）*。拡張型出生前及び出生後の発生に関する試験において、妊娠中のカニクイザルに器官形成期から分娩までの間、最大臨床推奨用量の 38 倍までの用量でビメキズマブを皮下投与した結果、乳児への発育上の有害な影響は認められなかった*（データを参照）*。

すべての妊娠は先天異常、流産又はその他の有害な転帰の背景リスクを伴う。適応集団における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

臨床上考慮すべき事項

胎児/新生児の副作用

ビメキズマブは感染症に対する免疫反応を妨げる可能性があるため、子宮内で本剤に曝露した乳児への生ワクチンの投与前にはリスクとベネフィットを検討する必要がある。出生時の乳児の血清中ビメキズマブ濃度及び出生後の乳児の血清中におけるビメキズマブの持続期間に関するデータはない。子宮内曝露した乳児における生ワクチン接種をどの程度遅延させるべきかは不明であるが、本剤の半減期を考慮すると出生後最低 4 ヵ月と考えられる。

データ

動物におけるデータ

カニクイザルを対象に拡張型出生前及び出生後の発生に関する毒性試験を実施した。妊娠中のカニクイザルに妊娠 20 日から分娩までビメキズマブを 20 又は 50mg/kg/週の用量で皮下投与し、出産後 6 ヵ月間カニクイザル（母親及び乳児）の観察を行った。当該試験では母体毒性は示されなかった。投与に関連した成長と発育、奇形、発達免疫毒性又は神経行動発達への影響は認められなかった。母体毒性及び発達毒性に関する無毒性量は 50mg/kg/週［最大臨床推奨用量である 1.33mg/kg/週（60kg のヒトに 320mg を 4 週間隔で投与する場合の体重換算）の 38 倍］と特定された。

8.2　授乳婦

リスクの要約

ビメキズマブのヒト又は動物乳汁中への移行、母乳栄養乳児への影響又は乳汁産生への影響に関するデータはない。内在性 IgG 及びモノクローナル抗体はヒト乳汁に移行する。母乳栄養乳児におけるビメキズマブの局所的な消化管曝露及び限定的な全身曝露の影響は不明である。授乳による発育及び健康へのベネフィットは、本剤に対する母親の臨床的必要性及び本剤又は母体の基礎疾患による授乳児への潜在的な有害作用と共に考慮すべきである。

8.4　小児への投与

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

本剤を投与した尋常性乾癬を有する被験者 1789 例のうち、合計 153 例が 65 歳以上であり、18 例が 75 歳以上であった。65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者の間で安全性及び有効性に差は認められなかったが、65 歳以上の被験者の臨床反応に 65 歳未満の被験者と比較して違いがあるかどうかを判断するには 65 歳以上の被験者の数が十分ではなかった。

11　組成・性状

IL-17A 及び IL-17F 拮抗薬であるビメキズマブは遺伝子組換えヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。ビメキズマブは遺伝子操作技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞株から産生され、分子量は約 150kDa である。

BIMZELX（ビメキズマブ）注射剤は、皮下投与用の無菌、防腐剤無添加、無色～淡褐黄色を呈する澄明～微濁の溶液である。

BIMZELX プレフィルドシリンジ又はプレフィルドオートインジェクター1mL 中に 160mg のビメキズマブと氷酢酸（1.23mg）、グリシン（16.5mg）、ポリソルベート 80（0.4mg）、酢酸ナトリウム（2.83mg）及び注射用水を含み、米国薬局方基準に準拠した pH は 5.1 である。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

ビメキズマブは、ヒト化 IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F サイトカインに選択的に結合し IL-17 受容体複合体との相互作用を阻害する 2 つの同一の抗原結合領域を持つ、ヒト化 IgG1/κ モノクローナル抗体である。IL-17A 及び IL-17F は、通常、炎症反応や免疫反応と関連して自然発生するサイトカインである。ビメキズマブは炎症性サイトカイン及びケモカインの放出を阻害する。

12.2　薬力学

皮膚乾癬病変部では IL-17A 及び IL-17F の産生が多く見受けられる。IL-17A 及び IL-17F を含む血清バイオマーカーに対するビメキズマブの曝露-反応関係及びその薬力学反応の推移は不明である。

不活化ワクチン又は弱毒化生ワクチンへの免疫反応

季節性インフルエンザの不活化ワクチン接種の 2 週間前に本剤 320mg を単回投与した健康被験者では、ワクチン接種前に本剤の投与を受けなかった被験者と同様の抗体反応が認められた。本剤による治療を受けた患者を対象とした、季節性インフルエンザの不活化ワクチン並びにその他の不活化ワクチン及び弱毒化生ワクチンの有効性評価は行っていない。

12.3　薬物動態

以下に示す薬物動態パラメータは特記のない限り中等度～重度の尋常性乾癬成人患者の結果である。血漿中ビメキズマブ濃度の中央値は投与後 3～4 日後に最高値［25μg/mL（範囲：12～50μg/mL）］に達した。尋常性乾癬患者を対象に 64～480mg（承認推奨用量の 0.2～1.5 倍）の用量範囲で本剤を皮下投与したときのビメキズマブの薬物動態に用量比例性が認められた。

吸収

健康被験者におけるビメキズマブの絶対的バイオアベイラビリティは 70%であった。

分布

定常状態の見かけの分布容積の中央値は 11.2L であった。

排泄

ビメキズマブの見かけのクリアランス（変動係数%）の中央値は 0.337L/日（32.7%）であった。終末相の半減期の平均値は 23 日であり、クリアランスは用量に依存しなかった。

代謝

ビメキズマブは異化経路により小さなペプチドに分解されることが想定される。

特定の集団

ビメキズマブの薬物動態に年齢（18 歳以上）による重要な差は認められなかった。

体重

体重 120kg 以上の被験者の平均血漿中薬物濃度は、体重 120kg 未満の被験者（体重の中央値は 87kg）と比較して 30%以上低くなることが予測された*［用法・用量（2.2 項）参照］*。

12.6　免疫原性

抗薬物抗体の発現率はアッセイの感度と特異性に大きく依存する。以下に示す試験における抗体発現率と他の試験（本剤又は他のビメキズマブ製剤を含む）における抗体発現率の意味のある比較はアッセイ方法の違いにより不可能である。

Ps-1 試験、Ps-2 試験及び Ps-3 試験の 52～56 週間の治療期間中*［臨床試験（14 項）参照］*、推奨用量で本剤の投与を受けた被験者 257 例中 116 例（45%）に抗ビメキズマブ抗体が発現した。これらの試験で本剤の投与を受け抗薬物抗体が発現した被験者のうち、約 16%に中和抗体が発現した。56 週間の治療期間を通じて、本剤の安全性又は有効性への抗薬物抗体の臨床的に重要な影響は特定されなかった。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性・遺伝毒性及び受胎能への影響

ビメキズマブを用いたがん原性及び遺伝毒性に関する試験は実施しなかった。

ビメキズマブ 200mg/kg/週（体重換算した最大臨床推奨用量の 150 倍）を 26 週間皮下投与した生殖可能なカニクイザルにおける生殖パラメータへの影響（生殖器、月経周期又は精液分析への影響等）は認められなかった。生殖能力評価のための交配は行っていない。

14　臨床試験

3 つの多施設共同無作為化二重盲検試験［Ps-1 試験（NCT03370133）、Ps-2 試験（NCT03410992）及び Ps-3 試験（NCT03412747）］に合計 1480 例が組み入れられた。組み入れられた被験者は 18 歳以上の中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者［体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積が 10%以上、医師による全般的評価（IGA）スコアが 0～4 の 5 段階評価で 3 以上（中等度）、乾癬面積・重症度指標（PASI）スコアが 12 以上］であった。

Ps-1 試験では 567 例が無作為化され、Week 52 まで本剤（320mg を 4 週間隔）、ウステキヌマブ（体重 100kg 以下の被験者は 45mg、100kg 超の被験者は 90mg を 0 週、4 週に投与し、以降は 12 週間隔）又はプラセボのいずれかを皮下投与した。試験開始時にプラセボに割り付けられた被験者は Week 16 に本剤に切り替えられ、Week 52 まで本剤 320mg を 4 週間隔で投与した。

Ps-2 試験では 435 例が無作為化され、本剤（320mg を 4 週間隔）又はプラセボのいずれかを皮下投与した。Week 16 に PASI 90 改善を達成した被験者は 40 週間の無作為化離脱期間に移行した。無作為化離脱期間では、試験開始時に本剤（320mg を 4 週間隔）に割り付けられた被験者は、本剤 320mg を 4 週間隔若しくは 8 週間隔、又はプラセボのいずれかの投与に無作為に再割付けされた。試験開始時にプラセボに割り付けられた被験者が PASI 90 改善を達成した場合、プラセボを継続投与した。Week 16 に PASI 90 改善を達成しなかった被験者は非盲検 Escape 投与群に移行し、本剤 320mg を 4 週間隔で 12 週間投与した。無作為化離脱期間に再燃（ベースラインを基準とし PASI 75 改善を達成しなかった場合）が認められた被験者も 12 週間の Escape 投与群に移行した。

Ps-3 試験では 478 例が無作為化され、Week 56 まで本剤 320mg を 4 週間隔で皮下投与、Week 16 まで本剤 320mg を 4 週間隔で皮下投与後、Week 56 まで 8 週間隔で皮下投与、又はアダリムマブ（初回用量として 80mg を投与し、以降 1 週目より Week 24 まで 40mg を 2 週間隔）を皮下投与後、Week 56 まで本剤 320mg を 4 週間隔で皮下投与のいずれかの投与を受けた。

Ps-1 試験、Ps-2 試験及び Ps-3 試験では、被験者の 71%が男性、84%が白人であり、平均年齢は 45 歳、平均体重は 89kg であった。ベースラインの PASI スコアの中央値は 18、病変 BSA の中央値は 20%、IGA スコアが 4（重度）であった被験者の割合は 33%であった。頭皮乾癬を有していた被験者（Scalp-IGA スコアが 1 以上）の割合は 93%であり、乾癬性関節炎の既往歴を有していた被験者の割合は 26%であった。また、過去に生物学的製剤の治療歴があった被験者の割合は 38%であった。

Week 16 の臨床反応（Ps-1 試験及び Ps-2 試験）

Ps-1 試験及び Ps-2 試験では、以下の複合主要評価項目において Week 16 にプラセボ群と比較して臨床反応が見られた。

- IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合（IGA 0/1 改善率）
- PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合（PASI 90 改善率）

副次評価項目は、Week 16 の PASI 100 改善率、IGA 0 改善率及び scalp-IGA 0/1 改善率［scalp-IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合と定義］、並びに Week 4 の PASI 75 改善率を含んだ。また、副次評価項目は Week 16 の患者症状日誌に基づく乾癬症状（掻痒、疼痛及び落屑）の評価も含んだ。

Week 16 の IGA 0/1 改善率、PASI 90 改善率、IGA 0 改善率及び PASI 100 改善率を表 2 に示した。

表 2：尋常性乾癬患者を対象とした本剤群とプラセボ群の Week 16 の有効性結果（Ps-1 試験及び Ps-2 試験）

	Trial-Ps-1		Trial-Ps-2	
	BIMZELX 320 mg every 4 weeks (N=321) n (%)	**Placebo (N=83) n (%)**	**BIMZELX 320 mg every 4 weeks (N=349) n (%)**	**Placebo (N=86) n (%)**
IGA 0/1 改善率 (消失又はほぼ消失) [a]	270 (84%)	4 (5%)	323 (93%)	1 (1%)
群間差 (95%信頼区間)	79% (73%, 85%)		91% (88%, 95%)	
PASI 90 改善率 [a]	273 (85%)	4 (5%)	317 (91%)	1 (1%)
群間差 (95%信頼区間)	80% (74%, 86%)		90% (86%, 93%)	
IGA 0 改善率 (消失)	188 (59%)	0 (0%)	243 (70%)	1 (1%)
群間差 (95%信頼区間)	59% (53%, 64%)		69% (64%, 74%)	
PASI 100 改善率	188 (59%)	0 (0%)	238 (68%)	1 (1%)
群間差 (95%信頼区間)	59% (53%, 64%)		67% (62%, 73%)	

a 複合主要評価項目

年齢別、性別、人種別、ベースラインの IGA スコア別及び過去の全身療法又は生物学的製剤の使用経験の有無別の検討では、Week 16 のこれらの部分集団間で本剤に対する臨床反応に差は認められなかった。

いずれの試験でも、Week 4 に PASI 75 改善を達成した被験者の割合がプラセボ群と比較して本剤群で大きかった。Ps-1 試験で PASI 75 改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群では 2%であった

のに対し、本剤群では 77%であった。Ps-2 試験で PASI 75 改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群では 1%であったのに対し、本剤群では 76%であった。

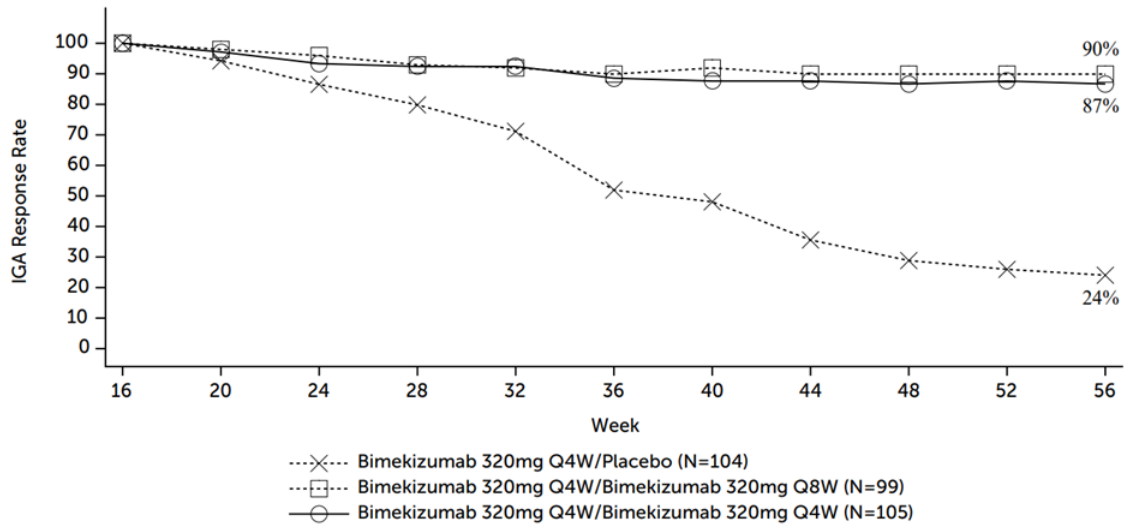
いずれの試験でも、ベースラインの scalp-IGA スコアが 2 以上であった被験者のうち Week 16 に scalp-IGA 0/1 改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で大きかった。Ps-1 試験で scalp-IGA 0/1 改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群では 15%（11/72 例）であったのに対し、本剤群では 84%（240/285 例）であった。Ps-2 試験で scalp-IGA 0/1 改善を達成した被験者の割合は、プラセボ群では 7%（5/74 例）であったのに対し、本剤群では 92%（286/310 例）であった。

臨床反応の維持及び持続性

Ps-2 試験では、ベースライン（Week 0）に本剤群に割り付けられ Week 16 に PASI 90 改善を達成した被験者は再無作為化され、本剤を 4 週間隔で継続投与、本剤を 8 週間隔で投与に切替え、又は治療離脱（すなわちプラセボを投与）のいずれかに割り付けられた。

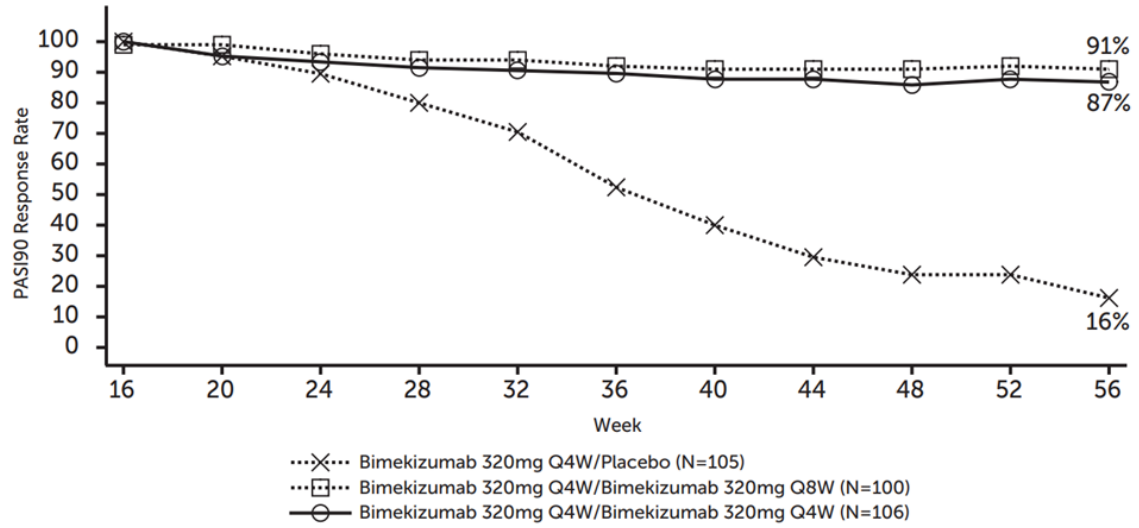
Week 16 に再無作為化した後、Week 56 まで IGA 0/1 改善（消失又はほぼ消失）及び PASI 90 改善を維持した被験者の割合をそれぞれ図 1 及び図 2 に示した。

図 1：Week 16 の再無作為化後、Week 56 まで IGA 0/1 改善を維持した被験者の割合



Week 16 に IGA 0/1 改善を達成した被験者のうち、治療離脱（すなわちプラセボ投与）に割り付けられた被験者における IGA 0/1 改善効果の消失までの時間の中央値は約 24 週であった。再治療時に IGA スコアが 2 であった被験者のうち 58%（14/24 例）が、本剤 320mg の 4 週間隔投与で治療を再開してから 12 週間以内に IGA スコア 0 を達成した。再治療時に IGA スコアが 3 以上であった被験者のうち 87%（34/39 例）が、本剤 320mg の 4 週間隔投与で治療を再開してから 12 週間以内に、IGA スコアが再治療開始時から 2 段階以上改善し、0 又は 1 を再達成した。

図 2：Week 16 の再無作為化後、Week 56 まで PASI 90 改善を維持した被験者の割合



Week 16 に PASI 90 改善を達成し、治療離脱（すなわちプラセボ投与）に割り付けられた被験者における PASI 90 改善効果の消失までの時間の中央値は約 24 週であった。

患者報告アウトカム

いずれの試験でも、患者症状日誌に基づく Week 16 の掻痒、疼痛及び落屑にプラセボ群と比較して本剤群で大きな改善が認められた。

16　包装・保存及び取扱い上の注意

供給方法

BIMZELX（ビメキズマブ）注射剤は無菌、防腐剤無添加、無色～淡褐黄色を呈する澄明～微濁の溶液である。各プレフィルドオートインジェクター又はシリンジ 1mL 中に 160mg/mL の溶液を含む。BIMZELX は以下のいずれかで供給される。

BIMZELX オートインジェクター：

- NDC 50474-781-85：1 箱中に 160mg/mL 単回投与オートインジェクター2 本を含む。各プレフィルドオートインジェクターには 27G 1/2 インチの注射針が固定されている。

BIMZELX プレフィルドシリンジ：

- NDC 50474-780-79：1 箱中に 160mg/mL 単回投与プレフィルドシリンジ 2 本を含む。各プレフィルドシリンジには安全機能付き 27G 1/2 インチの注射針が固定されている。

保存及び取扱い

BIMZELX は箱のまま 2～8 度（華氏 36～46 度）で冷蔵保管すること。本剤は使用時まで遮光のため箱のまま保存すること。冷凍しないこと。振らないこと。有効期限が切れたものは使用しないこと。BIMZELX は防腐剤を含んでいない。未使用分は廃棄すること。天然ゴムラテックス製ではない。

BIMZELX プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターは、必要に応じて、箱に入れた状態で 25 度（華氏 77 度）までの室温で 30 日までなら保管してもよい。一度 BIMZELX プレフィルドシリンジ又はオートインジェクターを室温に戻した場合、冷蔵庫に戻さないこと。冷蔵庫から取り出した日付を外箱の余白に記載し、30 日以内に使用しなかった場合は廃棄すること。

17　患者への説明事項に関する情報

FDA 承認済みの患者用添付文書（医薬品ガイド及び使用上の注意）を読むよう患者及び/又は介護者に助言すること。

投与時の注意

皮下注射手技の適切なトレーニングのため、資格をもつ医療専門家の監督及び指導下で初回自己注射を行うよう患者又は介護者に指示すること*［用法・用量（2.4 項）、使用上の注意参照］*。

本剤の 1 回投与量 320mg を達成するため 160mg 単回投与シリンジ又はオートインジェクターを 2 本投与するよう患者又は介護者に指示すること*［用法・用量（2.4 項）参照］*。

注射針やシリンジの廃棄方法について患者又は介護者を指導すること*［使用上の注意参照］*。

本剤の投与を忘れた場合、気づいた時点でできる限り速やかに注射するよう患者に助言すること。その後は適切な投与スケジュールで投与をするよう患者に指示すること*［用法・用量(2.2 項)参照］*。

自殺念慮及び自殺行為

自殺念慮及び自殺行動の発現について観察し、患者に自殺念慮及び自殺行為の発現やうつ病、不安又はその他の気分変化の新規発現若しくは悪化が認められた場合は、速やかに医師の治療を受けるよう患者及び介護者に指示すること。自殺念慮及び自殺行為が発現した場合には、National Suicide and Crisis Lifeline（988 番）に連絡するよう患者に指示すること*［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*。

感染症

本剤は感染症を抑制する免疫システムの機能を低下させる可能性があることを患者に説明すること。すべての感染症既往歴を医療提供者に伝えることの重要性について患者に説明するとともに、何らかの感染症の症状が現れた場合、医療提供者に連絡するよう指示すること*［警告及び使用上の注意（5.2 項）参照］*。

肝臓に関する生化学検査値異常

本剤は肝酵素増加のリスクを増大させる可能性があることを患者に説明すること。急性肝疾患又は肝硬変はこのリスクを増大させる可能性がある。本剤投与前、及び本剤投与中の定期的な臨床検査が必要であることを患者に助言すること。肝機能障害の徴候又は症状が現れた場合、本剤の次回投与は保留し、すぐに医療提供者に連絡するよう患者に助言すること*［警告及び使用上の注意（5.4 項）参照］*。

炎症性腸疾患

クローン病又は潰瘍性大腸炎の徴候及び症状が現れた場合、医師の診察を受けるよう患者に指示すること*［警告及び使用上の注意（5.5 項）参照］*。

予防接種

本剤投与中に生ワクチンの接種をすることは推奨されない旨を患者に助言すること。ワクチン接種を受ける前に本剤を投与中である旨を医療従事者に知らせるよう患者に指示すること*［警告及び使用上の注意（5.6 項）参照］*。

妊娠

妊娠中に本剤への曝露があった女性の妊娠結果を観察するための妊娠中の曝露に関する登録窓口があるということを患者に助言すること*［特別な集団への投与（8.1 項）参照］*。

製造販売元
UCB, Inc.
1950 Lake Park Drive Smyrna, GA 30080
US License No. 1736

患者向け医薬品ガイド

BIMZELX®（bim zel'ex）（ビメキズマブ）皮下注用

BIMZELX について知っておくべき最も重要なことは何ですか？

BIMZELX は免疫システムに作用する薬です。BIMZELX は以下に示すような重篤な副作用が発現するリスクを増加させるかもしれません。

- **BIMZELX による治療を行った一部の患者で自殺念慮及び自殺行為の発現が報告されています。**以下に示すいずれかの症状に患者本人、介護者又は家族が気づいた場合、速やかに医学的処置を受けるか National Suicide and Crisis Lifeline（988 番）に連絡してください。
  - うつ病又は不安の新規発現又は悪化
  - 自殺念慮、希死念慮又は自傷に関する考え
  - 行動や気分の変化
  - 危険な衝動に任せた行為
  - 自殺の試み
- **感染症。**BIMZELX は感染症に抵抗するための免疫システムの能力を低下させたり、感染症のリスクを増加させたりする可能性のある薬です。
  - BIMZELX の投与開始前に医療提供者が感染症及び結核の有無を確認します。
  - BIMZELX の投与開始前及び投与中に医療提供者が結核のリスクがあると判断した場合、結核の治療薬を投与する可能性があります。
  - BIMZELX の投与中及び投与後は医療提供者が結核の徴候及び症状に関して注視します。**活動性結核感染が認められる場合、BIMZELX の投与はしないでください。**

以下に該当する場合、BIMZELX の投与開始前に医療提供者に伝えてください。

- 感染症の治療を行っている
- 完治していない又は再発している感染症を有している
- 結核を有している又は結核に罹患した人の濃厚接触者である
- 感染症を有していると考えられる又は以下に示すような感染症の症状を有している
  - 発熱、発汗又は悪寒
  - 体重減少
  - 筋肉痛
  - 乾癬症状とは異なる熱感、発赤、皮膚の痛み又は身体の痛み
  - 咳嗽
  - 下痢又は上腹部痛
  - 息切れ

・排尿時の灼熱感又は通常よりも頻繁な排尿

・血痰

BIMZELX の投与開始後に上述のいずれかの感染症徴候が認められた場合、速やかに医療提供者に連絡してください。いずれかの感染症徴候が認められた場合、医療提供者からの指示がない限り BIMZELX の投与はしないでください。副作用に関する詳細については、「**BIMZELX の副作用は何ですか？**」を参照してください。

BIMZELX とはどのような薬ですか？

BIMZELX は、注射剤又は錠剤による全身療法若しくは紫外線による光線療法（単独療法又は薬剤との併用療法）でベネフィットを得られる可能性のある中等度～重度の尋常性乾癬を有する成人患者に対する治療に用いられる処方薬です。

BIMZELX は、小児の治療において安全かつ有効であるかどうか不明です。

BIMZELX 投与開始前に以下に示すような病態がある場合、医療提供者にすべて伝えてください。

- 「**BIMZELX について知っておくべき最も重要なことは何ですか？**」の項に記載されている、いずれかの状態又は症状がある。
- うつ病、若しくは自殺念慮又は自殺行為の病歴がある。
- 肝臓に問題がある。
- 炎症性腸疾患（クローン病又は潰瘍性大腸炎）を有している。
- 予防接種（ワクチン接種）を最近受けた又は受ける予定がある。BIMZELX 投与中は生ワクチンの接種は避ける必要があります。ワクチン接種を受ける前に、医療提供者に BIMZELX の投与を受ける予定があることを伝えてください。
- 妊娠中又は妊娠を計画している。BIMZELX が出産予定の子供に影響を及ぼすかは不明です。
  - BIMZELX 投与中に妊娠した場合には、「妊娠中の曝露に関する登録窓口」への登録が推奨されています。この登録の目的は、患者本人と乳児の健康について情報を収集することです。登録するためには、医療提供者に伝える、1-877-311-8972 に電話する又は http://mothertobaby.org/pregnancy-studies/にアクセスしてください。
- 授乳中又は授乳予定である。BIMZELX が母乳中に分泌されるかは不明です。BIMZELX 投与中の乳児への最良の授乳方法については医療提供者と話し合ってください。

医療提供者に、処方薬、非処方薬、ビタミン類、Herbal supplements を含む服用中の医薬品をすべて伝えてください。

BIMZELX はどのように投与すべきですか？

どのように BIMZELX の投与準備をし注射するか、どのように使用した BIMZELX オートインジェクター及びシリンジを適切に廃棄する（処分する）かといった情報の詳細については、BIMZELX のパッケージに同封されている「使用説明書（Instructions for Use）」を参照してください。

- BIMZELX は医療提供者の処方どおり正確に投与してください。
- BIMZELX の投与を忘れてしまった場合、気づき次第すぐに投与してください。その後は次の投与から通常どおりのスケジュールで投与してください。どうすればよいか分からない場合は、医療提供者に連絡してください。

BIMZELX の副作用は何ですか？

BIMZELX は重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- **「BIMZELX について知っておくべき最も重要なことは何ですか？」の項を参照してください。**
- **肝酵素レベル上昇。**BIMZELX 投与開始前及び投与中に患者の肝酵素レベルを確認するため、医療提供者は血液検査を行います。肝臓の問題が発現した場合、医療提供者は BIMZELX の投与を一時的に中断又は永続的に中止する可能性があります。以下に示すような肝臓の問題に関する徴候や症状が現れた場合、速やかに医療提供者に連絡してください。
  - 胃の周辺右側の痛み
  - 掻痒感
  - 暗色尿
  - ひどい疲労感
  - 薄い色の便
  - 食欲不振
  - 皮膚又は白目が黄色くなる
  - 悪心及び嘔吐
- **炎症性腸疾患。**BIMZELX 投与による炎症性腸疾患の新規発現又は再燃が報告されています。炎症性腸疾患（クローン病又は潰瘍性大腸炎）を有している場合、BIMZELX 投与中に疾患症状の悪化、又は腹痛や下痢の新規症状が現れたら医療提供者に伝えてください。クローン病又は潰瘍性大腸炎の新規発現又は悪化の徴候が認められる場合、医療提供者は BIMZELX の投与を中止します。

BIMZELX を投与した人で最もよくみられる副作用は以下のとおりです。

- 上気道感染
- 真菌感染（鵞口瘡、若しくは口腔内、咽喉、皮膚、爪、足又は性器の感染）
- 頭痛
- 単純ヘルペス感染（口腔内又は口の周り）
- 注射部位の痛み、発赤又は腫れ
- インフルエンザ胃症状（胃腸炎）
- 皮膚上の小さな赤い湿疹
- ざ瘡

・疲労感

これらは、BIMZELX により生じる可能性がある副作用のすべてではありません。

副作用に関する医学的助言が必要な場合には、医師に連絡してください。FDA の副作用報告窓口は 1-800-FDA-1088 です。

BIMZELX はどのように保管すべきですか？

- BIMZELX は華氏 36～46 度（摂氏 2～8 度）で冷蔵保存してください。
- 箱に入れた状態で華氏 77 度（摂氏 25 度）までの室温で 30 日までなら保存可能です。一度 BIMZELX シリンジ又はオートインジェクターを室温に戻した場合、冷蔵庫に**戻さないでください**。
- 室温保存する場合は、冷蔵庫から取り出した日付を外箱の余白に記載し、30 日以内に使用しなかった場合は廃棄してください。
- BIMZELX は使用時まで遮光のため箱のまま保存してください。
- BIMZELX を凍らせないでください。
- BIMZELX を振らないでください。
- 箱に記載された使用期限を過ぎた BIMZELX は使用しないでください。

BIMZELX を含む全医薬品を子供の手の届かないところに保存してください。

BIMZELX の安全性及び有効性に関する一般的情報

医薬品は、医薬品ガイドに収載されていない目的のために処方されることがあります。BIMZELX を処方された適応症以外のために使用してはいけません。他人が自身と同様の症状を有している場合であっても、BIMZELX を他人に譲渡してはいけません。これにより、健康被害が生じる可能性があります。薬剤師や医療提供者に対して、医療従事者向けに書かれた BIMZELX の情報を提供するように頼むこともできます。

BIMZELX の成分は何ですか？

有効成分：ビメキズマブ

その他の成分：氷酢酸、グリシン、ポリソルベート 80、酢酸ナトリウム及び注射用水（米国薬局方基準に準拠）

製造販売元
UCB, Inc.
1950 Lake Park Drive Smyrna, GA 30080
US License No. 1736

詳細な情報が必要な場合には www.BIMZELX.com にアクセスするか、又は 1-844-599-2273 に電話してください。

この患者向け医薬品ガイドは、米国 FDA の承認を受けています。

改訂版：2023 年 10 月

1.6.3 企業中核データシート（CCDS）

Company Core Data Sheet
Bimekizumab

p. 2 – p. 52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。

現在、化膿性汗腺炎の効能又は効果を有する生物学的製剤はヒュミラのみであり、同種同効品としてヒュミラの添付文書を添付した。

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 ビンゼレックス皮下注 160mg オートインジェクター	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL
一般名	ビメキズマブ（遺伝子組換え）	アダリムマブ（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	アッヴィ合同会社
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 化膿性汗腺炎 （本承認申請に伴い下線部を追加）	○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ○化膿性汗腺炎 ○壊疽性膿皮症 既存治療で効果不十分な下記疾患 ○尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬 ○強直性脊椎炎 ○腸管型ベーチェット病 ○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 ○中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
添付文書 作成年月	—	2024 年 2 月改訂

712000/R43

最新の添付文書を参照すること

＊＊2024年2月改訂（第5版）
＊2023年6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
873999

	承認番号	販売開始
20mg/0.2mL	23000AMX00187000	2018年6月
40mg/0.4mL	22800AMX00410000	2016年11月
80mg/0.8mL	22800AMX00411000	2016年11月
40mgペン	22900AMX00636000	2018年6月
80mgペン	22900AMX00995000	2018年6月

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤
アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

ヒュミラ®皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ®皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ®皮下注80mgシリンジ0.8mL
HUMIRA® SYRINGE
ヒュミラ®皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ®皮下注80mgペン0.8mL
HUMIRA® PEN

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

1．警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報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、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的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すること。［1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、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、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

1.3 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。［1.1、2.4、9.1.4、11.1.4参照］

1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。［5.1、5.3-5.5、5.7-5.11、5.13参照］

〈関節リウマチを除く効能〉

1.5 本剤の治療を行う前に、適応疾患の既存治療を十分勘案すること。［5.2、5.5、5.7-5.11、5.13参照］

〈関節リウマチ〉

1.6 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。［5.1参照］

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

1.7 本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。［5.5参照］

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。［5.13参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、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、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.5参照］

2.4 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある。］［1.1、1.3、9.1.4、11.1.4参照］

2.5 うっ血性心不全の患者［15.1.4参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		ヒュミラ皮下注				
		20mg	40mg		80mg	
		シリンジ 0.2mL	シリンジ 0.4mL	ペン 0.4mL	シリンジ 0.8mL	ペン 0.8mL
有効成分・含量※		アダリムマブ（遺伝子組換え）				
		20mg	40mg		80mg	
添加剤※	D-マンニトール	8.4mg	16.8mg		33.6mg	
	ポリソルベート80	0.2mg	0.4mg		0.8mg	

※シリンジ又はペン1本中

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。マスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している。

3.2 製剤の性状

販　売　名	ヒュミラ皮下注〈全製品共通〉
剤　　形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）
性　　状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液
pH	4.9～5.5
浸 透 圧 比	約1（生理食塩液に対する比）

**4. 効能又は効果

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
既存治療で効果不十分な下記疾患
○多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL
○中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL
○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
○化膿性汗腺炎
○壊疽性膿皮症
既存治療で効果不十分な下記疾患
○尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬
○強直性脊椎炎
○腸管型ベーチェット病
○非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎
○中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

	ヒュミラ皮下注		
	20mgシリンジ0.2mL	40mgシリンジ0.4mL 40mgペン0.4mL	80mgシリンジ0.8mL 80mgペン0.8mL
関節リウマチ	−	○	○
化膿性汗腺炎	−	○	○
壊疽性膿皮症	−	○	○
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬	−	○	○
強直性脊椎炎	−	○	○
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	−
腸管型ベーチェット病	−	○	○
クローン病	−	○	○
潰瘍性大腸炎	○※	○	○
非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎	−	○	○

※：小児のみ

5. 効能又は効果に関連する注意

〈関節リウマチ〉

5.1 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。［1.4、1.6参照］

〈化膿性汗腺炎〉

5.2 切開・排膿等の局所療法や、病変部に合併する感染症に対する抗菌薬投与が適用となる患者には、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こと。［1.5参照］

5.3 本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［1.4、17.1.6-17.1.8参照］

〈壊疽性膿皮症〉

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［1.4、17.1.9参照］

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

5.5 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。［1.4、1.5、1.7参照］

5.6 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。

〈強直性脊椎炎〉

5.7 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。［1.4、1.5参照］

〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉

5.8 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）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。全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。［1.4、1.5参照］

〈腸管型ベーチェット病〉

5.9 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）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。［1.4、1.5参照］

〈クローン病〉

5.10 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）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。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。［1.4、1.5参照］

〈潰瘍性大腸炎〉

5.11 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）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。ただし、成人においては、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること。成人患者を対象とした国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない。［1.4、1.5、17.1.21参照］

5.12 維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

5.13 過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）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。［1.4、1.5、1.8参照］

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。

〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。

〈壊疽性膿皮症〉

通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回、皮下注射する。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。
〈強直性脊椎炎〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを、体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回、皮下注射する。
〈腸管型ベーチェット病〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。
〈クローン病〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には1回80mgに増量できる。
〈潰瘍性大腸炎〉
成人：
通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、初回投与4週間後以降は、患者の状態に応じて40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射することもできる。
小児：
体重40kg以上の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを、初回投与1週間後及び2週間後に80mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回、皮下注射する。
体重25kg以上40kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後及び2週間後に40mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを毎週1回又は40mgを2週に1回、皮下注射する。
体重15kg以上25kg未満の場合は、通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に40mgを、初回投与1週間後及び2週間後に20mgを皮下注射する。初回投与4週間後以降は、20mgを2週に1回、皮下注射する。
〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを、初回投与1週間後に40mgを皮下注射する。初回投与3週間後以降は、40mgを2週に1回、皮下注射する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 メトトレキサート等の抗リウマチ薬と併用する場合は、80mg隔週投与への増量はしないこと。
7.2 本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。
〈関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
7.3 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。
〈関節リウマチ〉
7.4 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、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈化膿性汗腺炎〉
7.5 臨床試験では、投与52週以前に本剤80mgの2週間に1回皮下注射に切り替えた際の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤80mgの2週間に1回皮下注射を開始する時期については、患者の状態を考慮し、慎重に判断すること。［17.1.6参照］
〈壊疽性膿皮症〉
7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から26週以内に得られる。26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〉
7.7 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、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉
7.8 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、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また、増量を行っても効果が得られない場合、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎〉
7.9 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、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈腸管型ベーチェット病〉
7.10 12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。
〈クローン病〉
7.11 本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。また、80mgへの増量は、40mgによる治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mgに増量しても効果が得られない場合、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。
〈潰瘍性大腸炎〉
7.12 本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。［1.1、1.2.1、2.1、9.1.1、11.1.1参照］
8.2 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。［1.1、15.1.5参照］
8.3 結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の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。特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤

投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部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十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.2参照］

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.3、11.1.8参照］

8.5 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。［9.5.2、9.7.1参照］

8.6 注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.7 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。［11.1.3、15.1.3参照］

8.8 本剤を含む抗TNF療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが、他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。

8.9 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。

8.10 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、化膿性汗腺炎13.3%、壊疽性膿皮症0%、尋常性乾癬11.6%、膿疱性乾癬30.0%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）、腸管型ベーチェット病5.0%、クローン病6.1%、潰瘍性大腸炎3.7%及び非感染性ぶどう膜炎12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。

8.11 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。シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペン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

［1.1、1.2.1、2.1、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させ、症状が顕在化するおそれがある。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

(2) 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、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。［1.1、1.2.2、2.2、8.3、11.1.2参照］

・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 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。［8.4、11.1.8参照］

9.1.4 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者

(1) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。脱髄疾患発現のおそれがある。［1.1、1.3、2.4、11.1.4参照］

(2) 脱髄疾患の家族歴のある患者は、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。脱髄疾患発現のおそれがある。

9.1.5 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者

血液疾患が悪化するおそれがある。［11.1.6参照］

9.1.6 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。［11.1.7参照］

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、使用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。

9.5.2 本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。本剤は胎盤通過性があるとの報告があるため、感染のリスクが高まるおそれがある。［8.5参照］

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。アダリムマブはヒト母乳中へ移行することが報告されている。［16.8.1参照］

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。［8.5参照］

〈若年性特発性関節炎〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児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。

〈潰瘍性大腸炎〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児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。

〈若年性特発性関節炎及び潰瘍性大腸炎以外〉

9.7.4 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

十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明

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

敗血症（0.3%）、肺炎（2.6%）等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがある。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 結核（0.3%）

結核（肺外結核（胸膜、リンパ節等）、播種性結核を含む）があらわれることがある。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれることもある。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。[1.1、1.2.2、2.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.3 ループス様症候群（0.1%）

[8.7、15.1.3参照]

11.1.4 脱髄疾患（頻度不明）

脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。[1.1、1.3、2.4、9.1.4参照]

11.1.5 重篤なアレルギー反応（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。[2.3参照]

11.1.6 重篤な血液障害（頻度不明）

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、血球減少症（血小板減少症、白血球減少症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。[9.1.5参照]

11.1.7 間質性肺炎（0.8%）

肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.6参照]

11.1.8 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（頻度不明）

劇症肝炎、著しいAST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。なお、これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。[8.4、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	不眠症、回転性めまい、浮動性めまい、感覚減退	脳出血、脳梗塞、味覚異常、ラクナ梗塞、神経痛、健忘、筋萎縮性側索硬化症、脳虚血、頚髄症、頭蓋内動脈瘤、頭蓋内圧上昇、片頭痛、腓骨神経麻痺、神経根障害、傾眠、くも膜下出血、振戦、三叉神経痛、迷走神経障害、不安障害、譫妄、摂食障害、神経症、良性神経鞘腫、意識消失、脳炎、錯覚、末梢性ニューロパチー、気分変化、体位性めまい、うつ病、感情障害、構音障害	気分障害、神経過敏、激越、落ち着きのなさ、神経感覚障害（錯感覚を含む）、睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗核抗体陽性）（14.7%）	貧血、リンパ球数減少、好酸球数増加、白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）	リンパ球形態異常、血小板数増加、リンパ節症、リンパ節炎、脾臓出血、脾臓梗塞、リンパ管炎、リウマトイド因子（RF）増加、血中β-D-グルカン増加、リンパ球百分率異常（百分率増加を含む）、単球数異常（百分率増加及び減少を含む）、大小不同赤血球陽性、赤血球連銭形成、赤血球数増加、好中球数増加、血中免疫グロブリンE増加、リンパ球数増加、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加、血中アミラーゼ増加、血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、APTT延長
代謝・栄養	-	血中トリグリセリド上昇、血中尿酸増加、血中コレステロール上昇、乳酸脱水素酵素（LDH）上昇、体重増加、高血糖、CK上昇、CRP上昇、高脂血症、糖尿病	体重減少、血中リン減少、食欲不振、血中アルブミン減少、総蛋白増加、血中カリウム減少、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血中クロール減少、血中コレステロール減少、血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加	-
感覚器	-	結膜炎、眼の異常感	麦粒腫、難聴、中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下、網膜出血、眼圧上昇	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症
循環器	-	高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）（50.0%）、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、発声障害、呼吸困難、中葉症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、喀血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	肺水腫、咽頭浮腫
消化器	-	下痢、腹痛、歯周病、便秘、悪心、口内炎、腸炎、齲歯、嘔吐、胃炎、口唇炎、腹部膨満、口腔ヘルペス	イレウス、胃不快感、ウイルス性胃腸炎、痔核、食道炎、歯痛（歯知覚過敏を含む）、胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫瘤、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、心窩部不快感、胃ポリープ、消化管アミロイドーシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覚鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲痛、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、ヘリコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、血便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲膿瘍、歯髄炎、膵臓の良性新生物、腸管穿孔、肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、瘢痕ヘルニア、鼠径ヘルニア、胃酸過多、膵腫大、急性膵炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎	憩室炎、口腔内潰瘍形成、直腸出血、大腸炎、小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝、血中ビリルビン増加	胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆管炎	肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹、そう痒症、湿疹	白癬感染、紅斑、蕁麻疹、毛包炎、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、皮膚乳頭腫、帯状疱疹、ざ瘡	皮膚真菌感染、爪囲炎、皮下出血、脱毛症、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮嚢胞、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿痂疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、膿疱性乾癬、多汗症、嵌入爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚嚢腫、発汗障害、皮膚疼痛、光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性瘢痕、多形紅斑、爪の障害、口唇色素沈着、禿瘡	血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎、苔癬様皮膚反応
筋骨格系	-	背部痛、関節痛	骨折、四肢痛、筋痛、骨粗鬆症、滑液嚢腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、単径部腫瘤、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊柱管狭窄、筋痙縮、筋力低下、頚部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、筋肉減少症、関節炎、関節障害、四肢の結節、脊椎すべり症、腎部痛、椎間板変性症、関節周囲炎、肩痛、椎間板炎、関節捻挫、頚部腫瘤、筋炎、手根管症候群、滑液包炎、ミオパチー、骨壊死	横紋筋融解症
内分泌系	-	-	甲状腺腫、甲状腺機能亢進症、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加、甲状腺機能低下症、副腎腺腫、クッシング様症状	甲状腺障害
泌尿器・生殖器	-	血尿、膀胱炎、女性生殖器系感染、蛋白尿、尿沈渣陽性	血中尿素増加、尿中白血球エステラーゼ陽性、尿中ブドウ糖陽性、尿中ケトン体陽性、尿中細菌検出、夜間頻尿、不正子宮出血、腎・尿路結石、腎膿瘍、血中クレアチニン増加、子宮平滑筋腫、腎機能障害、頻尿、慢性腎不全、水腎症、腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、腟分泌物、尿pH上昇、陰嚢水瘤、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、腟腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状	膀胱及び尿道症状、腎臓痛、月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘤、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、背部損傷、創腐敗、CT異常、胸部X線異常、免疫学的検査異常、全身性エリテマトーデス、線維腺腫、乳房の良性新生物、乳房痛、乳頭痛、側腹部痛、真菌感染、腋窩痛、細菌感染、疼痛、圧迫感、腫脹、金属アレルギー、大腸菌感染、無力症、成長遅延	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
投与部位	注射部位反応[注)]（紅斑、そう痒感、発疹、出血、腫脹、硬結等）(23.7%)	-	-	-

注）注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し、その後減少している。

14．適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。

14.1.2 皮膚病変のある部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。

14.1.3 他の薬剤と混合しないこと。

14.1.4 本剤は1回で全量を使用する製剤であり、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 本剤の臨床試験は、国内で299週間まで、海外では13年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。

15.1.2 尋常性乾癬、乾癬性関節炎及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。

15.1.3 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。[8.7、11.1.3参照]

15.1.4 本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。[2.5参照]

15.1.5 海外における関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年、被験者数23,036例、延べ投与34,000人年以上）において、リンパ腫の発現は、約0.11/100人年であった。この発現率は、一般集団から推測される例数の3倍であった。関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者、免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では、リンパ腫のリスクが高かった。非黒色腫皮膚癌については、約0.7/100人年であった。リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肺癌、黒色腫皮膚癌が多く報告されている。これらの発現率と癌種は、一般人口から予想されるものと類似していた[1)～10)]。[1.1、8.2参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。

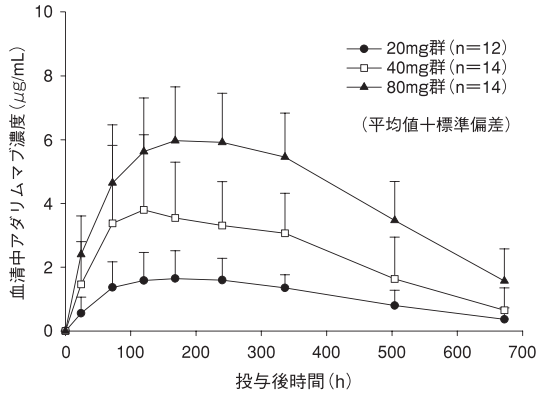
16．薬物動態

16.1 血中濃度

〈関節リウマチ〉

16.1.1 単回投与

関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg、40mg及び80mg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を以下に示す。血清中濃度は用量に比例して増加し、アダリムマブの薬物動態は20mg～80mgの用量範囲で線形性を示した。また、日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた（日本人データ）。



	20mg群	40mg群	80mg群
C_{max} (μg/mL)	1.805±0.833 (n=12)	4.265±2.411 (n=14)	6.390±1.504 (n=14)
T_{max} (h)	206±92 (n=12)	204±82 (n=14)	210±85 (n=14)
$AUC_{0\text{-}336h}$ (μg・h/mL)	465.8±217.8 (n=12)	1039.1±530.7 (n=14)	1697.2±455.8 (n=14)
$AUC_{0\text{-}672h}$ (μg・h/mL)	740.0±324.7 (n=12)	1620.8±814.9 (n=14)	2864.1±735.4 (n=14)
$t_{1/2}$ (h)	339.3±186.6 (n=7)	298.0±88.9 (n=9)	265.6±64.0 (n=9)
CL/F (mL/h)	18.0±6.2 (n=7)	22.1±13.9 (n=9)	24.1±8.7 (n=9)

（平均値±標準偏差）

健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのC_{max}及びT_{max}は、それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった。アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は64%であった（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約3μg/mLであった（メトトレキサート非併用時）。20mg、40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した（日本人データ）。

〈化膿性汗腺炎〉

16.1.3 反復投与

化膿性汗腺炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約16～18μg/mLであった。80mg隔週投与に変更した被験者における変更前後のトラフ濃度はいずれも約13～14μg/mLであった（日本人データ）。

〈壊疽性膿皮症〉

16.1.4 反復投与

壊疽性膿皮症患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約18～23μg/mLであった（日本人データ）。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

16.1.5 反復投与

乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約4μg/mLであった（日本人データ）。

〈強直性脊椎炎〉

16.1.6 反復投与

強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は、メトトレキサート併用時で約12μg/mL、メトトレキサート非併用時で約8μg/mLであった（日本人データ）。

〈若年性特発性関節炎〉

16.1.7 反復投与

若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7～10μg/mLであった（日本人データ）。

〈腸管型ベーチェット病〉

16.1.8 反復投与

腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9μg/mLであった（日本人データ）。

〈クローン病〉

16.1.9 反復投与

クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は、4週目において約12μg/mL、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5～7μg/mLであった。

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者（ベースライントラフ濃度：約3μg/mL）にアダリムマブ80mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約7～9μg/mLであった（日本人データ）。

〈潰瘍性大腸炎〉

16.1.10 反復投与

(1) 成人

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6～9μg/mLであった（日本人データ）。

潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し、2週目に80mg、4週目及び6週目に40mg、8週目以降に40mgを毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約14～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

(2) 小児

5～17歳の潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ0.6mg/kg（体重換算用量、最大40mg）を毎週1回皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約15～17μg/mLであった（日本人及び外国人データ）。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

16.1.11 反復投与

非感染性ぶどう膜炎患者にアダリムマブ80mgを初回投与し、1週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約8μg/mLであった（日本人データ）。

16.3 分布

関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき、滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31～96%の範囲であった（外国人データ）。

16.4 代謝

アダリムマブは、ヒトIgG$_1$骨格を持つ抗体であることから、他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される。

16.5 排泄

サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき、尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった。

16.8 その他

16.8.1 乳汁中移行

授乳婦にアダリムマブ40mgを単回皮下投与した時の乳汁中濃度は、投与6日後に最高値（31ng/mL）を示した[11]（外国人データ）。[9.6参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈関節リウマチ〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者352例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後のACR20%改善基準（ACR20）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[12]。

表1：24週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	13.8%（12/87例）	44.0%§（40/91例）	50.6%§（44/87例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象265例における主な有害事象は、注射部位紅斑、DNA抗体陽性各54例（20.4%）、鼻咽頭炎42例（15.8%）、抗核抗体陽性33例（12.5%）、注射部位そう痒感19例（7.2%）等であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止）

過去にメトトレキサート（以下、「MTX」）又はレフルノミドの使用経験がなく、罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者334例を対象とし、基礎治療薬としてMTXを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコアmodified Total Sharp Score（以下、「mTSS」）で評価した結果、ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく、関節破壊の進展防止効果が確認された[13]。

表2：mTSS変化量

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	13.76	14.22
26週時の変化量（平均値）	2.38±3.195	1.48±6.065§

§p<0.001　対プラセボ群

また、26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた。

表3：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ACR20	56.4%（92/163例）	75.4%§（129/171例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象171例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（15.2%）、肝機能異常14例（8.2%）、ALT増加13例（7.6%）、AST増加11例（6.4%）、注射部位反応、発疹各10例（5.8%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

1剤以上のDMARDsに効果不十分な関節リウマチ患者544例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のACR20は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[14]。

表4：26週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19.1%（21/110例）	46.0%§（52/113例）	53.4%§（55/103例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象434例における主な有害事象は、頭痛87例（20.0%）、鼻炎75例（17.3%）、発疹68例（15.7%）、注射部位反応46例（10.6%）、そう痒症41例（9.4%）等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、過去にMTXの使用経験がない患者）

過去にMTXの使用経験がなく、罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者799例を対象とした、二重盲検比較試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された[1]。

表5：mTSS変化量（MTX使用経験のない患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX	40mg隔週
ベースライン（平均値）	21.8	18.1	18.8
52週時の変化量（平均値）	5.7±12.7	1.3±6.5§	3.0±11.2

§p<0.001　対MTX併用　プラセボ群

本剤単独投与群274例における主な有害事象は、鼻咽頭炎61例（22.3%）、頭痛56例（20.4%）、悪心46例（16.8%）、関節炎増悪41例（15.0%）、上気道感染23例（8.4%）等であった。MTX併用群268例における主な有害事象は、鼻咽頭炎82例（30.6%）、頭痛53例（19.8%）、上気道感染50例（18.7%）、悪心45例（16.8%）、関節炎増悪21例（7.8%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（関節破壊の進展防止、MTX効果不十分の患者）

MTX効果不十分の関節リウマチ患者619例を対象とした、MTX併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア（mTSS）で評価した結果を下表に示す。ベースラインからの変化量はMTXと本剤の併用群が、MTX単独投与群に比べて有意に少なく（p<0.001）、関節破壊の進展防止効果が確認された[2]。

表6：mTSS変化量（MTXで効果不十分な患者）

	プラセボ+MTX	40mg隔週+MTX
ベースライン（平均値）	66.4	72.1
52週時の変化量（平均値）	2.7±6.8	0.1±4.8§

§p<0.001　対プラセボ群

本剤投与群419例における主な有害事象は、上気道感染82例(19.6%)、注射部位疼痛74例（17.7%）、鼻炎71例（16.9%）、副鼻腔炎64例（15.3%）、頭痛55例（13.1%）、悪心45例（10.7%）、下痢43例（10.3%）、発疹42例（10.0%）、尿路感染38例（9.1%）等であった。

〈化膿性汗腺炎〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

中等症から重症の日本人化膿性汗腺炎患者を対象[注)]とした非盲検試験における投与12週後にHidradenitis Suppurativa Clinical Response（以下、「HiSCR」、ベースライン時と比較して膿瘍及び炎症性結節の総数が少なくとも50%減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義される）を達成した被験者の割合は86.7%（13/15例）であった。投与52週以降で80mg隔週投与に切り替えた被験者（切り替え時点：投与77～113週）において、切り替え時のHiSCR達成率は66.7%（4/6例）であり、80mg隔週投与切り替え後12週時も66.7%（4/6例）で維持されていた。[5.3、7.5参照]

安全性評価対象15例における主な有害事象は、インフルエンザ6例（40.0%）、上咽頭炎5例（33.3%）であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅰ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[15]。[5.3参照]

表7：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	26.0%（40/154例）	41.8%§（64/153例）

§p<0.05　対プラセボ群

安全性評価対象153例の主な有害事象は、汗腺炎14例（9.2%）、頭痛14例（9.2%）、鼻咽頭炎9例（5.9%）、上気道感染5例（3.3%）、尿路感染5例（3.3%）等であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（試験Ⅱ）

中等症から重症の化膿性汗腺炎患者を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後のHiSCRを達成した被験者の割合を下表に示す。12週後のHiSCR達成率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[15]。[5.3参照]

表8：12週後のHiSCR達成率

	プラセボ	40mg毎週
HiSCR達成率（12週）	27.6%（45/163例）	58.9%§（96/163例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象163例の主な有害事象は、頭痛21例（12.9%）、鼻咽頭炎9例（5.5%）、下痢9例（5.5%）、上気道感染8例（4.9%）等であった。

注)6ヵ月以上前に何らかの化膿性汗腺炎症状を有し（海外試験では1年以上前に化膿性汗腺炎と診断され）、膿瘍及び炎症性結節の総数が3以上、解剖学的に異なる2ヵ所以上に化膿性汗腺炎病変が存在し、そのうち1ヵ所がHurley重症度分類ステージⅡ（1個以上の広く分布した再発性の膿瘍で、瘻管や瘢痕形成を伴う）又はⅢ（多発性の相互に連絡した瘻管や膿瘍で、全域に散在する）であり、化膿性汗腺炎の経口抗生物質に対して十分な効果が認められない（海外試験では3ヵ月以上経口抗生物質に対して効果不十分又は忍容性がない）、等の条件を満たす患者。

〈壊疽性膿皮症〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

局所治療で効果不十分又は局所治療は適さないと判断された、活動性の潰瘍（紅斑又は境界隆起の評価において医師による炎症評価スコアが1以上）を有する潰瘍型壊疽性膿皮症患者22例を対象[注)]とした非盲検試験において、アダリムマブを初回に160mg、初回投与2週後に80mg、初回投与4週後以降は40mgを週1回皮下投与した。投与26週後にPGAR100（Pyoderma Gangrenosum Area Reduction100, 標的とした壊疽性膿皮症潰瘍の完全な治癒/閉鎖）を達成した割合は54.5%§（12/22例）であった[16]。[5.4参照]

安全性評価対象22例における主な有害事象は、上咽頭炎4例（18.2%）、貧血、クッシング様症状、湿疹、不眠症、壊疽性膿皮症各3例（13.6%）等であった。

注)経口ステロイドはプレドニゾロン換算10mg/日以下の一定用量で併用可能とされ、その他の壊疽性膿皮症治療を目的とした薬剤/療法（シクロスポリン等の免疫抑制剤等）は併用不可とされた。

§p<0.001　閾値有効率を20%と仮定し、1標本χ^2検定を用いた仮説検定（両側検定有意水準5%）

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬〉

17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（尋常性乾癬）

中等症又は重症の尋常性乾癬患者（慢性局面型皮疹が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）169例を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率（16週）結果を下表に示す。本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[17]。

表9：16週後のPASI75反応率

	プラセボ	40mg	40mg+L[a]	80mg
PASI75	4.3%（2/46例）	57.9%§（22/38例）	62.8%§（27/43例）	81.0%§（34/42例）

§p<0.001　対プラセボ群

a：80mg初回負荷投与あり

安全性評価対象123例における主な有害事象は、鼻咽頭炎45例（36.6%）、血中トリグリセリド増加24例（19.5%）、血中CK増加17例（13.8%）、注射部位紅斑、血中尿酸増加各16例（13.0%）等であった。

17.1.11 国内第Ⅲ相試験（膿疱性乾癬）

既存治療（エトレチナート、シクロスポリン等）で効果不十分な膿疱性乾癬（汎発型）患者10例を対象とした非盲検試験における投与16週後に臨床的改善（ベースラインからの皮膚症状スコアが改善又は寛解）を達成した被験者の割合は70.0%（7/10例）であった[18]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎、そう痒症各3例（30.0%）等であった。

17.1.12 海外第Ⅲ相試験（乾癬性関節炎）（参考）

中等症又は重症の活動性乾癬性関節炎患者（腫脹関節数が3関節以上、疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合）313例を対象とした24週間投与プラセボ対照二重盲検試験における12週後のACR20を下表に示す（患者の約50%はMTXを併用）。本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた[19]。

表10：12週後のACR20達成患者の割合

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14.2%（23/162例）	57.6%§（87/151例）

§p<0.001　対プラセボ群

また、24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、本剤投与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少なかった。

表11：24週後のmTSS変化量

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	19.0	22.6
24週時の変化量（平均値）	1.6±7.50	1.0±8.62§

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象151例における主な有害事象は、上気道感染19例（12.6%）、鼻咽頭炎15例（9.9%）、注射部位反応10例（6.6%）、頭痛9例（6.0%）、高血圧8例（5.3%）等であった。

〈強直性脊椎炎〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者41例を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率（ASAS（Assessment of Spondylo Arthritis international Society）20）は、40mg隔週投与で73.2%（30/41例）を示した[20]。

主な有害事象は、感染症19例（46.3%）、肝機能障害11例（26.8%）、注射部位反応6例（14.6%）等であった。

17.1.14 海外第Ⅲ相試験

活動性強直性脊椎炎患者（NSAIDsで効果不十分な患者）315例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率（ASAS20）を下表に示す。本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS20に達した割合が有意に優れていた[3]。

表12：12週後のASAS20反応率

	プラセボ	40mg隔週
ASAS20	20.6%（22/107例）	58.2%§（121/208例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象208例における主な有害事象は、鼻咽頭炎26例（12.5%）、頭痛20例（9.6%）等であった。

〈若年性特発性関節炎〉

17.1.15 国内第Ⅲ相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者25例を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用例90.0%（18/20例）、非併用例100%（5/5例）、全体では92.0%（23/25例）を示した[21]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎7例（28.0%）、発疹、発熱各4例（16.0%）等であった。

17.1.16 海外第Ⅲ相試験

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者171例を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率（ACR Pedi 30反応率）はMTX併用群94.1%（80/85例）、非併用群74.4%（64/86例）、全体では84.2%（144/171例）を示した。

また、非盲検導入期（16週）でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において、投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す。

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった[22]。

表13：48週までの疾患再燃率

	プラセボ	本剤	プラセボ+MTX	本剤+MTX
疾患再燃率	71.4%（20/28例）	43.3%§（13/30例）	64.9%（24/37例）	36.8%§（14/38例）

§p<0.05　対プラセボ群

16週後（安全性評価対象171例）の主な有害事象は、注射部位疼痛32例（18.7%）、注射部位反応27例（15.8%）、注射部位灼熱感17例（9.9%）、頭痛16例（9.4%）、上気道感染15例（8.8%）等であった。

48週後（安全性評価対象68例）の主な有害事象は、注射部位疼痛、ウイルス感染各12例（17.6%）、上気道感染11例（16.2%）、注射部位反応10例（14.7%）、挫傷9例（13.2%）等であった。

〈腸管型ベーチェット病〉

17.1.17 国内第Ⅲ相試験

既存治療（ステロイド又は免疫調節剤）で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者20例を対象注)とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率（消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下（著明改善、完全寛解）となった被験者の割合）は、45.0%（9/20例）を示した[23]。

主な有害事象は、鼻咽頭炎9例（45.0%）、下痢、ベーチェット症候群（原疾患の悪化）、挫傷、咳嗽各3例（15.0%）であった。

注)厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型、不全型又は疑いと診断され、回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた。

〈クローン病〉

17.1.18 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

(1) 導入療法

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン、経腸栄養療法等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）90例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[24]。

表14：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	13.0%（3/23例）	33.3%（11/33例）

安全性評価対象67例における主な有害事象（4週後）は、注射部位反応、上気道感染各4例（6.0%）等であった。

(2) 維持療法

導入療法の試験で、4週後にCR-70（CDAI値70以上減少）を示したクローン病患者82例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における、投与52週後の寛解率を下表に示す。52週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[24]。

表15：52週後の寛解率

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9.1%（2/22例）	38.1%（8/21例）

安全性評価対象25例における主な有害事象（52週後）は、鼻咽頭炎14例（56.0%）、鼻漏4例（16.0%）、クローン病、齲歯各3例（12.0%）等であった。

17.1.19 国内第Ⅲ相試験

増量投与

維持療法中に効果が減弱したクローン病患者28例を対象とした非盲検試験において、本剤増量投与によるCR-50（CDAI値が50以上減少）は8週後で75%（21/28例）であった。

主な有害事象は、鼻咽頭炎13例（46.4%）、クローン病、発疹各4例（14.3%）等であった。

17.1.20 海外試験

(1) 導入療法（海外第Ⅱ/Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、抗TNF製剤未治療）299例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値150未満）を下表に示す。4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[9]。

表16：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	12.2%（9/74例）	35.5%§（27/76例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象225例における主な有害事象は、注射部位灼熱感30例（13.3%）、悪心17例（7.6%）、注射部位反応、頭痛各14例（6.2%）、注射部位疼痛13例（5.8%）等であった。

(2) 導入療法（海外第Ⅲ相試験）

インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450、インフリキシマブ不応例を除く）325例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す。

4週後の寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[25]。

表17：4週後の寛解率

	プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率	7.2%（12/166例）	21.4%§（34/159例）

§p<0.001　対プラセボ群

安全性評価対象159例における主な有害事象は、腹痛、関節痛各9例（5.7%）、頭痛、注射部位刺激感各8例（5.0%）等であった。

(3) 維持療法（海外第Ⅲ相試験）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）854例に導入療法（初回80mg、2週後40mg）を行い、4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において26週及び56週後の寛解率は、本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[4]。

表18：26週後及び56週後の寛解率

		プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17.1%（29/170例）	39.5%§（68/172例）
	56週	11.8%（20/170例）	36.0%§（62/172例）

§p<0.001　対プラセボ群

導入療法期間（854例）における主な有害事象は、頭痛51例（6.0%）、悪心45例（5.3%）等であった。二重盲検期間（40mg隔週群260例）における主な有害事象はクローン病51例（19.6%）、鼻咽頭炎29例（11.2%）、関節痛27例（10.4%）等であった。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.21 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3、抗TNF製剤未治療）273例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率（主要評価項目）は、8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが、52週後では、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった。また、8週後における改善率[注)]（副次評価項目）は、プラセボ群35%（34/96例）、160mg（初回）/80mg（2週後）群で50%（45/90例）であり、本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった[26]。［5.11参照］

注)Mayoスコアがベースラインから3かつ30%以上の減少、かつ、直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少。

表19：8週後及び52週後の寛解率

		プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週後）
寛解率[a]（主要評価項目）	8週	11.5%（11/96例）	10.0%（9/90例）
	52週[b]	7.3%（7/96例）	20.0%（18/90例）

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

b：8週時以降、効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ、移行例は非寛解とされた。

安全性評価対象177例における主な有害事象（52週後）は、感染症76例（42.9%）、注射部位反応18例（10.2%）等であった。

17.1.22 海外第Ⅲ相試験（成人）

(1) 導入療法

抗TNF製剤未治療で、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（576例）における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[27]。

表20：8週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9.2%（12/130例）	18.5%§（24/130例）

§p<0.05　対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

160/80mg導入群223例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎13例（5.8%）、疲労9例（4.0%）、頭痛7例（3.1%）、鼻咽頭炎6例（2.7%）であった。

(2) 導入及び維持療法

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者518例（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験における寛解率は、本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた[28]。

注)抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

表21：8週後及び52週後の寛解率

	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9.3%（23/246例）	16.5%§（41/248例）
寛解率[a]（52週）	8.5%（21/246例）	17.3%§（43/248例）

§p<0.05　対プラセボ群

a：Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下

二重盲検期間における安全性評価対象257例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎58例（22.6%）、鼻咽頭炎45例（17.5%）、頭痛22例（8.6%）、腹痛、関節痛各20例（7.8%）等であった。

17.1.23 第Ⅲ相試験（成人、維持期高用量）

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の潰瘍性大腸炎患者[注)]を対象に二重盲検試験が実施された。海外で実施された主試験（852例）及び国内で実施されたサブ試験（100例）における52週後の寛解率[a)]を下表に示す。投与8週以降に本剤40mgを週1回投与したときの52週後の寛解率は、40mgを隔週投与したときと比較して、主試験の外国人集団では統計学的に有意な差が認められなかったが、サブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団では有意に優れていた[29]。

表22：52週後の寛解率

	40mg隔週	40mg週1回
外国人集団	29.0%（42/145例）	39.5%（60/152例）
統合集団	30.1%（49/163例）	41.1%§（72/175例）

§ p<0.05　対40mg隔週投与群

導入期（8週まで）952例における主な有害事象は、頭痛71例（7.5%）、潰瘍性大腸炎63例（6.6%）であった。維持期（8週以降52週まで）846例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎170例（20.1%）、上咽頭炎104例（12.3%）、関節痛54例（6.4%）、上気道感染50例（5.9%）、頭痛47例（5.6%）であった。

注)抗TNF製剤で以前に治療効果が認められ、効果消失又は不耐容となった患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：投与8週時にMayoスコアによる改善（Mayoスコアがベースラインから3ポイント以上かつ30%以上減少、更に直腸出血サブスコアが1以下あるいは1以上の減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

17.1.24 第Ⅲ相試験（小児）

抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症（Mayoスコア6～12、内視鏡検査サブスコア2～3）の5～17歳の潰瘍性大腸炎患者注)を対象とした二重盲検比較試験を実施した。海外で実施された主試験（93例）及び国内で実施されたサブ試験（7例）における8週後及び52週後の寛解率a)を下表に示す。主試験の外国人集団及びサブ試験の日本人集団と主試験の外国人集団の統合集団において、高用量群b)と標準用量群c)を併合した群、高用量群における8週後及び52週後の寛解率は、閾値有効率と比べて有意に高かった[30]。

表23：8週後及び52週後の寛解率

		併合（高用量b＋標準用量c）	高用量b	標準用量c
外国人集団	寛解率a（8週）	53.2%§（41/77例）	59.6%§（28/47例）	43.3%（13/30例）
	寛解率a（52週）	37.1%§（23/62例）	45.2%§（14/31例）	29.0%（9/31例）
統合集団	寛解率a（8週）	51.8%§（43/83例）	58.8%§（30/51例）	40.6%（13/32例）
	寛解率a（52週）	35.8%§（24/67例）	44.1%§（15/34例）	27.3%（9/33例）

§：統計学的有意（多重性調整後）　閾値有効率（8週後：19.83%、52週後：18.37%）

高用量群b)の導入期（8週まで）51例における主な有害事象は、頭痛5例（9.8%）、貧血3例（5.9%）、潰瘍性大腸炎と上咽頭炎各2例（3.9%）であった。高用量群b)の維持期（8週以降52週まで）で最初の疾患再燃までの35例における主な有害事象は、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎、上気道感染各4例（11.4%）、頭痛、咽頭炎各2例（5.7%）、貧血1例（2.9%）であった。

注)抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた。ただし、過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された。

a：8週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。52週時の寛解率：投与8週時に部分的Mayoスコアによる改善（ベースラインから2ポイント以上かつ30%以上減少）した患者のうち、52週時にMayoスコアが2以下、かつ、いずれのサブスコアも1以下。

b：導入期：投与0及び1週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）週1回。

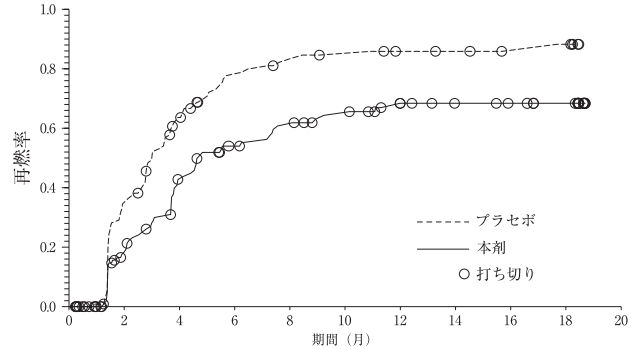
c：導入期：投与0週時に2.4mg/kg（最大160mg）、投与2週時に1.2mg/kg（最大80mg）、投与4及び6週時に0.6mg/kg（最大40mg）。維持期：8週時以降0.6mg/kg（最大40mg）隔週。

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

第Ⅲ相試験（日本人を含む国際共同試験）

17.1.25 活動性ぶどう膜炎

経口ステロイド治療中（プレドニゾロン換算10～60mg/日）に再燃した活動性ぶどう膜炎患者233例（うち日本人16例）を対象として、経口ステロイドの負荷投与により疾患活動性を抑えた後に、経口ステロイド用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



期間（月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/115	38/72	69/37	82/20	86/15	88/12	89/9	89/8	89/6	90/5	90/0
本剤	0/118	19/87	45/57	56/42	62/35	65/29	68/20	68/17	68/15	68/12	68/0

（再燃例数/治療例数）

投与6週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表25：投与6週以降の再燃a)までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（233例）	再燃までの期間の中央値（月）	4.8	3.0
	ハザード比［95%信頼区間］b)	0.56［0.40、0.76］	
	p値b)	<0.001	
日本人部分集団（16例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.4	2.8
	ハザード比［95%信頼区間］c)	1.20［0.41、3.54］	

a)：①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義

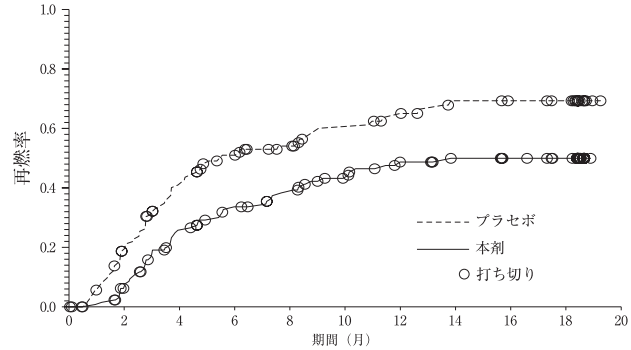
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル

c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象119例における主な有害事象は、鼻咽頭炎21例（17.6%）、頭痛13例（10.9%）、疲労、ぶどう膜炎各12例（10.1%）等であった。

17.1.26 非活動性ぶどう膜炎

過去に経口ステロイド減量により再燃した経験のある、一定用量の経口ステロイド治療（プレドニゾロン換算10～35mg/日）により症状が安定している非活動性ぶどう膜炎患者258例（うち日本人32例）を対象として、試験開始時の経口ステロイドの用量を漸減したときの再燃までの期間を評価したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を以下に示す。



期間（月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
プラセボ	0/127	23/97	49/67	60/51	63/42	68/33	72/26	75/21	75/19	75/17	75/0
本剤	0/131	8/118	32/89	41/74	46/65	51/54	56/44	57/39	57/35	57/31	57/0

（再燃例数/治療例数）

投与2週以降の再燃のKaplan-Meier曲線（全体集団、ITT集団）

表26：投与2週以降の再燃a)までの期間（ITT集団）

		本剤	プラセボ
全体集団（258例）	再燃までの期間の中央値（月）	推定不能	5.6
	ハザード比［95%信頼区間］b)	0.52［0.37、0.74］	
	p値b)	<0.001	
日本人部分集団（32例）	再燃までの期間の中央値（月）	2.9	2.1
	ハザード比［95%信頼区間］c)	0.45［0.20、1.03］	

a)：①新規の活動性の炎症性病変、②前房内細胞のグレードの悪化、③硝子体混濁のグレードの悪化、④最高矯正視力の低下のいずれかが認められた場合に再燃と定義
b)：投与群及び日本人又は外国人を説明変数としたCox比例ハザードモデル
c)：投与群を説明変数としたCox比例ハザードモデル

日本人併合の安全性評価対象131例における主な有害事象は、関節痛28例（21.4%）、鼻咽頭炎23例（17.6%）、頭痛17例（13.0%）、疲労14例（10.7%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

アダリムマブはTNFに特異的に結合し、細胞表面のp55及びp75TNF受容体とTNFの相互作用を阻害することでTNFの生物活性を中和する。

18.2 抗TNF作用

18.2.1 アダリムマブはTNFαに選択的に結合し、以下の作用を示した（*in vitro*）。

・ヒトTNFαに対して高い親和性を示した。
・TNFα受容体（TNF RⅠ及びTNF RⅡ）に対するTNFαの結合を阻害した（IC_{50}値：1.26～1.47×10^{-9}mol/L）。
・L929細胞に対するヒトTNFα誘発細胞傷害において細胞死を中和した（IC_{50}値：1.4～3.5×10^{-11}mol/L）。

18.2.2 アダリムマブはヒトTNFαトランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した[31]（*in vivo*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アダリムマブ（遺伝子組換え）
（Adalimumab（Genetical Recombination））［JAN］
分子量：約148,000
本質：ヒト抗ヒトTNFαモノクローナル抗体であるIgG_1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95、C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

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

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。

22．包装

〈ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL〉
シリンジ×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL〉
ペン×1本（ゲージ：29G）
〈ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL〉
ペン×1本（ゲージ：29G）

23．主要文献

文献請求番号

1）Breedveld FC，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 26-37 HUR-0005
2）Keystone EC，et al.: Arthritis Rheum．2004; 50: 1400-1411 HUR-0004
3）van der Heijde D，et al.: Arthritis Rheum．2006; 54: 2136-2146 HUR-0008
4）Colombel JF，et al.: Gastroenterology 2007; 132: 52-65 HUR-0011
5）Weinblatt ME，et al.: Arthritis Rheum．2003; 48: 35-45 HUR-0002
6）Furst DE，et al.: J．Rheumatol．2003; 30: 2563-2571 HUR-0003
7）Gladman DD，et al.: Ann．Rheum．Dis．2007; 66: 163-168 HUR-0006
8）Gladman DD，et al.: Arthritis Rheum．2007; 56: 476-488 HUR-0007
9）Hanauer SB，et al.: Gastroenterology 2006; 130: 323-333 HUR-0009
10）Sandborn WJ，et al.: Gut 2007; 56: 1232-1239 HUR-0010
11）Ben-Horin S，et al.: Clin．Gastroenterol．Hepatol．2010; 8: 475-476 HUR-1559
12）Miyasaka N．The CHANGE Study Investigators: Mod．Rheumatol．2008; 18: 252-262 HUR-0013
13）Takeuchi T，et al.: Ann．Rheum．Dis．2014; 73: 536-543 HUR-1588
14）van de Putte LBA，et al.: Ann．Rheum．Dis．2004; 63: 508-516 HUR-0001
15）Kimball AB，et al.: N．Engl．J．Med．2016; 375: 422-434 HUR-1284
16）社内資料：壊疽性膿皮症による活動性潰瘍を有する患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（2020年11月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
17）Asahina A，et al.: J．Dermatol．2010; 37: 299-310 HUR-0259
18）Morita A，et al.: J．Dermatol．2018; 45: 1371-1380 HUR-1623
19）Mease PJ，et al.: Arthritis Rheum．2005; 52: 3279-3289 HUR-0148
20）Kobayashi S，et al.: Mod Rheumatol．2012; 22: 589-597 HUR-1594
21）Imagawa T，et al.: Clin．Rheumatol．2012; 31: 1713-1721 HUR-1595
22）Lovell DJ，et al.: N．Engl．J．Med．2008; 359: 810-820 HUR-0050
23）Tanida S，et al.: Clinical Gastroenterol Hepatol．2015; 13: 940-948 HUR-1175
24）Watanabe M，et al.: J．Crohns Colitis 2012; 6: 160-173 HUR-0443
25）Sandborn WJ，et al.: Ann．Intern．Med．2007; 146: 829-838 HUR-0055
26）Suzuki Y，et al.: J Gastroenterol．2014; 49: 283-294 HUR-1074
27）Reinisch W，et al.: Gut 2011; 60: 780-787 HUR-0477
28）Sandborn WJ，et al.: Gastroenterology 2012; 142: 257-265 HUR-0479
29）社内資料：成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした高用量での国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.4.2）
30）社内資料：小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.3.1、2.7.3.3、2.7.4.2）
31）Salfeld J，et al.: Arthritis Rheum．1998; 41: S57 HUR-0016

*24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
フリーダイヤル 0120-587-874

*26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

本承認申請は、化膿性汗腺炎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4版をベースとして、本承認申請により、新たに追加・変更する箇所に下線を付記した。

** 2024年xx月改訂（第5版、効能変更、用法用量変更）
*2023年12月改訂（第4版、効能変更、用法用量変更）
貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：3年

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

	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。［5.1-5.5参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

2.3　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1　組成

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

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

3.2　製剤の性状

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

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］

〈化膿性汗腺炎〉

**5.5 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こと。また、化膿性汗腺炎では繰り返す病変部位に二次的に細菌感染が発生することがあり、病変部位の適切な管理が求められる。［1.3 参照］

**5.6 本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。「17. 臨床成績」の項の内容、並びに本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［17.1.9、17.1.10 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。

〈化膿性汗腺炎〉

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320mgを初回から16週までは2週間隔で皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。

なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜2週間隔又は4週間隔を選択することができる。

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週間隔以内の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（0.5%）

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

＊＊＊ 11.1.2 好中球数減少（0.7%）

＊＊＊ 11.1.3 炎症性腸疾患（0.3%）

［9.1.3参照］

＊＊ 11.1.4 重篤な過敏症反応（0.1%未満）

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(10.1%)、上気道感染	毛包炎、白癬感染、耳感染、結膜炎	胃腸炎、中咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、単純ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス等）、外陰部膣カンジダ症
＊＊ 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、52 週又は 56 週まで投与したところ、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、48 週まで投与[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。

〈化膿性汗腺炎〉

＊＊(5) 海外及び国際共同試験において化膿性汗腺炎患者に本剤 320mg を 16 週後までは 2 週間隔、その後は 4 週間隔で、48 週まで投与したところ、約 59%（171/291 例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 63%（108/171 例、本剤を投与した全患者の約 37%［108/291 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］

〈化膿性汗腺炎〉

＊＊(4) 化膿性汗腺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 1,041 例について、悪性腫瘍の発現頻度は 0.7/100 人年（9/1,041 例）であった。なお、化膿性汗腺炎患者で推定される悪性腫瘍の発現率は、0.4/100 人年である。［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)]。

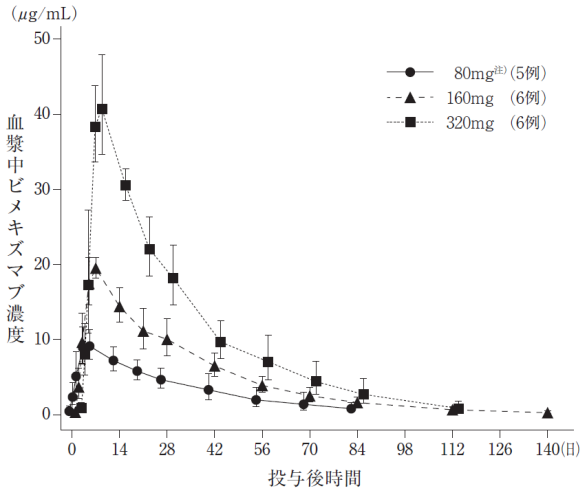


図1　日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ビメキズマブ濃度推移
(幾何平均値±95%信頼区間)

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)
80mg[注]	9.294 (17.6)	4.021 (4.02-6.05)	327.9 (27.4)	342.3 (29.6)	22.17 (20.3)
160mg	19.80 (8.9)	6.038 (4.03-6.20)	667.9 (18.8)	679.4 (19.0)	22.13 (8.4)
320mg	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) [44] b)	17.640 (53.4) [6] b)	18.800 (-) [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

日本人化膿性汗腺炎患者に本剤320mgを16週目まで2週毎、それ以降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5のとおりであった[9)]。

表5　日本人化膿性汗腺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

	化膿性汗腺炎
本剤320mgの16週目まで2週毎皮下投与、16週以降4週毎皮下投与	
16週	29.745 (35.0) [5] a)
48週	11.617 (58.0) [5] a)

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数 %）［例数］
a)　HS0004試験（日本人コホート）の16週及び48週時のデータ

＊16.1.3　母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より健康成人における絶対的バイオアベイラビリティの平均は70.1%、尋常性乾癬患者における半減期の平均は23日、見かけのクリアランス及び分布容積の中央値（変動係数%）は0.337 (32.7%) L/day及び11.2 (30.5%) Lと推定された。本剤320mgの皮下投与において、体重が120kg以上の成人患者の平均血漿中ビメキズマブ濃度は、90kg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[10)-12)]。

化膿性汗腺炎患者のデータを含めた母集団薬物動態解析より、体重が90kgの場合、化膿性汗腺炎患者では尋常性乾癬患者、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と比べ見かけのクリアランス及び分布容積がそれぞれ31%及び18%高いと推定された。半減期は20日であった。結果として本剤320mg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化膿性汗腺炎以外の患者に比べ約40%低かった[13)]。

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[14]。[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 320mg を 4 週間隔で継続投与あるいは、本剤 320mg 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 320mg 4 週間隔/ 4 週間隔投与[b]	本剤 320mg 4 週間隔/ 8 週間隔投与[c]
PASI90 [a]	84.8 (134/158)	82.6 (133/161)
IGA0/1 [a]	82.3 (130/158)	83.2 (134/161)
PASI100 [a]	72.2 (114/158)	70.2 (113/161)

% (n/N)

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

b) 16 週以降本剤 320mg4 週間隔投与を継続した群

c) 16 週以降本剤 320mg8 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[15]。

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[16)]。

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 160mg 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 160mg 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 160mg
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 160mg 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 160mg
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。

〈化膿性汗腺炎〉

＊＊17.1.9　国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（HS0004）

中等度～重度の化膿性汗腺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、本剤 320mg を 4 週間隔、又は本剤 320mg を 2 週間隔で投与した際の 16 週時における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 達成率（ベースライン時と比較して膿瘍及び炎症性結節の総数が少なくともそれぞれ 50%以上、75%以上減少し、かつ膿瘍数及び排膿性瘻孔数が増加していないと定義）を表 14 に示す。本剤 320mg 2 週間隔投与群及び 4 週間隔投与群の $HiSCR_{50}$ 達成率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表 14　16 週時における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 達成率

	プラセボ (N=74)	本剤 320mg 4 週間隔 (N=144)	本剤 320mg 2 週間隔 (N=291)
$HiSCR_{50}$ a)	32.2	53.8	52.0
オッズ比（vs プラセボ群）a)b) ［97.5%信頼区間］ p 値 c)	－	2.422 ［1.221，4.804］ 0.004	2.287 ［1.220，4.291］ 0.003
$HiSCR_{50}$-OC d)	34.3（24/70）	60.2（80/133）	61.9（164/265）
$HiSCR_{75}$ a)	15.6	33.7	35.7
オッズ比（vs プラセボ群）a)b) ［97.5%信頼区間］	－	2.722 ［1.182，6.267］	3.007 ［1.374，6.581］
$HiSCR_{75}$-OC d)	17.1（12/70）	38.3（51/133）	42.3（112/265）

%又は%（n/N）

a)　多重代入法を用いて欠測値を補完

b)　治療、Hurley stage 及び抗菌薬の使用の有無を含むロジスティック回帰分析

c)　両側 2.5%の Wald 検定を使用した

d)　欠測値の補完を行わないデータ

本剤 320mg 2 週間隔から 16 週時以降 320mg 4 週間隔へ移行又は 320mg 2 週間隔を継続、あるいは本剤 320mg 4 週間隔を 16 週時以降も継続投与した際の 48 週時における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 達成率は表 15 のとおりであった。

表 15　48 週時における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 達成率

	本剤 320mg 4 週間隔 (N=144)	本剤 320mg 2 週間隔/4 週間隔 (N=146)	本剤 320mg 2 週間隔 (N=145)
$HiSCR_{50}$ a)	51.2	44.5	45.7
$HiSCR_{50}$-OC b)	81.7（89/109）	81.3（87/107）	75.5（83/110）
$HiSCR_{75}$ a)	44.3	32.8	36.2
$HiSCR_{75}$-OC b)	70.6（77/109）	64.5（69/107）	58.2（64/110）

%又は%（n/N）

a)　多重代入法を用いて欠測値を補完

b)　欠測値の補完を行わないデータ

副作用発現頻度は、本剤投与群[注7)]で 43.3%（217/501 例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症 10.8%(54/501 例)、毛包炎 4.0%（20/501 例）、外陰部腟カンジダ症、湿疹が各 3.0%（15/501 例）等であった[9)]。［5.6 参照］

注 7）16 週以降、本剤 320mg 2 週間隔継続投与又は本剤 320mg 4 週間隔継続投与した患者、及び 16 週以降、プラセボ投与から本剤 320mg 2 週間隔投与へ移行した患者を含む。

＊＊17.1.10　海外第Ⅲ相二重盲検試験（HS0003）

中等度～重度の化膿性汗腺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、本剤 320mg を 4 週間隔、又は本剤 320mg を 2 週間隔で投与した際の 16 週時における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 達成率を表 16 に示す。本剤 320mg 2 週間隔投与群の $HiSCR_{50}$ 達成率はプラセボ群に比べ有意に高かった。

表 16 16 週時における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 達成率

	プラセボ (N=72)	本剤 320mg 4 週間隔 (N=144)	本剤 320mg 2 週間隔 (N=289)
$HiSCR_{50}$ [a)]	28.7	45.3	47.8
オッズ比（vs プラセボ群） [a)b)] ［97.5%信頼区間］ p 値 [c)]	－	2.000 ［0.979, 4.089］ 0.030	2.234 ［1.159, 4.307］ 0.006
$HiSCR_{50}$-OC [d)]	36.9 (24/65)	58.1 (72/124)	58.8 (151/257)
$HiSCR_{75}$ [a)]	18.4	24.7	33.4
オッズ比（vs プラセボ群） [a)b)] ［97.5%信頼区間］	－	1.416 ［0.615, 3.260］	2.175 ［1.021, 4.635］
$HiSCR_{75}$-OC [d)]	20.0 (13/65)	33.9 (42/124)	41.6 (107/257)

%又は% (n/N)

a) 多重代入法を用いて欠測値を補完

b) 治療、Hurley stage 及び抗菌薬の使用の有無を含むロジスティック回帰分析

c) 両側 2.5%の Wald 検定を使用した

d) 欠測値の補完を行わないデータ

本剤 320mg 2 週間隔から 16 週時以降 4 週間隔へ移行又は 320mg 2 週間隔を継続、あるいは本剤 320mg 4 週間隔を 16 週時以降も継続投与した際の 48 週時における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 達成率は表 17 のとおりであった。

表 17 48 週時における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 達成率

	本剤 320mg 4 週間隔 (N=144)	本剤 320mg 2 週間隔/4 週間隔 (N=146)	本剤 320mg 2 週間隔 (N=143)
$HiSCR_{50}$ [a)]	35.2	40.2	40.5
$HiSCR_{50}$-OC [b)]	76.7 (66/86)	79.8 (83/104)	78.4 (76/97)
$HiSCR_{75}$ [a)]	28.6	28.1	31.0
$HiSCR_{75}$-OC [b)]	59.3 (51/86)	55.8 (58/104)	63.9 (62/97)

%又は% (n/N)

a) 多重代入法を用いて欠測値を補完

b) 欠測値の補完を行わないデータ

副作用発現頻度は、本剤投与群[注8)]で 46.0% (227/494 例) であった。主な副作用は、口腔カンジダ症 7.9% (39/494 例)、下痢 3.0% (15/494 例)、頭痛、汗腺炎が各 2.6% (13/494 例) 等であった[17)]。［5.6 参照］

注 8) 16 週以降、本剤 320mg 2 週間隔継続投与又は本剤 320mg 4 週間隔継続投与した患者、及び 16 週以降、プラセボ投与から本剤 320mg 2 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[18), 19)]。

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[19),20)]。

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[20)- 22)]。

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 12 月 22 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 12 月 22 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 12 月 22 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 12 月 22 日承認、CTD 2.7.6-axSpA.2.2）

＊＊9) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　HS0004 試験（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.3）

10) 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）

11) 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）

＊12) 社内資料：母集団薬物動態解析結果　CL0538（2023 年 12 月 22 日承認、CTD 2.7.2-PsA.2.2.5.1）

＊＊13) 社内資料：母集団薬物動態解析結果　CL0561（2024 年 xx 月 xx 日承認、CTD 2.7.2.2.2.4.1）

14) 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）

15) 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）

16) 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）

＊＊17) 社内資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績　HS0003 試験（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.1.2）

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

19) 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）

20) 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）

＊＊21) 社内資料：海外第 II 相試験 HS0001 試験に参加した化膿性汗腺炎患者の皮膚検体を用いたトランスクリプトーム解析（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2.1.3）

22) 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

○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

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。

〈化膿性汗腺炎〉

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

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、化膿性汗腺炎（HS）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。

ビメキズマブ（BKZ）は、インターロイキン（IL）-17A、IL-17F 及び IL-17AF サイトカインと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。鍵となる炎症誘発性サイトカインの IL-17A 及び IL-17F は、自己免疫疾患及び炎症性疾患において重要な役割を果たしている。

公表データや UCB が実施した免疫組織化学的試験から、IL-17A 及び IL-17F の両方（主に IL-17F）の発現が HS 病変で上昇することが分かっており、IL-17A 及び IL-17F が HS の病態を促進する可能性を強調する報告もいくつか発表されている（Cho et al, 2012; Schlapbach et al, 2011; 試験番号 40001864）。これは、IL-17 サイトカインファミリーが HS の治療標的になり得るという仮説を裏付けるものである。BKZ は IL-17A 及び IL-17F の両アイソフォームの活性を選択的かつ強力に阻害するため、HS に対して治療効果を示すことが想定される。

HS を対象とした BKZ の臨床開発プログラムは、1 つの第 II 相臨床試験（HS0001 試験）、2 つの第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）、及び HS0003 試験及び HS0004 試験を完了した被験者を対象とした非盲検継続投与試験（HS0005 試験）で構成される。このうち、日本人被験者は HS0004 試験及び HS0005 試験に参加した。

主要な第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）のデータから、中等度～重度の HS 成人患者の治療薬として、プラセボ（PBO）に対する BKZ の頑健な有効性エビデンスが示された。これらの臨床試験は十分な検出力を有し、治療対象となる患者集団を適切に反映していた。

BKZ の主な臨床的ベネフィットは BKZ 独自の作用機序（IL-17A 及び IL-17F の両方を選択的に阻害）に由来し、主要な病変の種類（膿瘍、炎症性結節及び排膿性瘻孔等）の速やかかつ持続的な改善を含み、結果として投与開始早期からの疼痛及びその他の症状（臭気、排膿／毛細血管性出血等）の改善、並びに健康関連 QOL 及び日常活動の改善をもたらした。主解析及び補助解析に基づくと、Week 16 までに約 5 例に 1 例の割合で炎症性病変のほぼ完全な消失（$HiSCR_{90}$）を達成した。Week 16～48 にかけて、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率がすべての用法・用量で維持され、これらの達成率の持続性が認められた。

HS に関連する QOL の顕著な改善が認められた。最も強い皮膚疼痛について、臨床的に意義のある被験者ごとの変化を判定するために用いた HS に特異的な評価項目（HSSDD）から、中等度～重度の HS 患者の疼痛に対する BKZ の効果が認められた。HiSQOL の下位尺度スコア（症状、心理社会的状態並びに活動及び適応）の HS に特異的な変化に対しても、同様の効果が認められた。

安全性データの詳細な解析の結果、HS を対象とした第 III 相臨床試験の臨床開発プログラムで検討された BKZ 320mg の 2 週間隔（Q2W）投与及び BKZ 320mg の 4 週間隔（Q4W）投与の忍容性は良好であり、中等度～重度の HS を有する被験者において許容可能な安全性プロファイルが示された。HS を対象とした臨床開発プログラムで、新たに特定された安全性シグナルはなかった。

日本人集団及び全体集団間で認められた有効性及び安全性プロファイルに大きな差はなかった。

（1） 効能又は効果について

本邦における HS の治療法に、海外と比較して明らかな違いは認められない。本邦では、アダリムマブが HS の治療薬として承認されたことに伴い、日本皮膚科学会により「化膿性汗腺炎診療の手引き 2020」が作成された（Hayama et al, 2021）。本手引きでは、欧州 S1 ガイドラインの治療法を参考に、軽度の患者に対する治療法として部分的な外科的処置及び外用抗生物質（クリンダマイシン）の使用、重度の患者に対する治療法としてアダリムマブの全身投与及び病変の広範囲外科的切除が示されている。

本邦では、現状、アダリムマブが HS に対する適応を有する唯一の薬剤であり、本邦における効能・効果は、HS を対象とした BKZ の臨床開発プログラムで得られた結果並びに類薬（ヒュミラ）の記載状況も踏まえ、化膿性汗腺炎とした。

（2） 用法及び用量について

予定される臨床用法・用量の決定においては、多くの中等度～重度の HS 患者に、安全性を損なうことなく、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。以下に設定根拠を示す。

なお、前述のとおり、日本人集団及び全体集団間で認められた有効性及び安全性プロファイルに大きな差はなかったことから、日本人 HS 患者における推奨用法・用量は、全体集団で得られた HS 患者における用法・用量を適応できると考えた。

1） 導入期間

個々の第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の結果、BKZ 320mg Q2W 群では、いずれの試験においても、主要評価項目である Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率で、PBO 群と比較して臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な結果が示された。一方、BKZ 320mg Q4W 群では、主要評価項目で統計学的に有意な結果が示されたのは HS0004 試験のみであった［有効性に関する統合概要（ISE）Section 3.1.1.5.1.1、Section 3.1.2.5.1.1）］。HS0003 試験では、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、PBO 群（28.7%）に対する BKZ 320mg Q2W 群（47.8%）の優越性が示され、オッズ比は統計学的に有意であった（2.234、p=0.006）。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率（45.3%）は、PBO 群（28.7%）と比較して高かったが、オッズ比は統計学的に有意ではなかった（2.000、p=0.030）。HS0004 試験では、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、PBO 群（32.2%）に対する BKZ 320mg Q4W 群（53.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（52.0%）の優越性が示された。PBO 群との差は臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な差であり、PBO 群に対するオッズ比は BKZ 320mg Q4W 群で 2.422（p=0.004）、BKZ 320mg Q2W 群で 2.287（p=0.003）であった。

順位付けされた副次評価項目（より厳しい評価基準である Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率を含む）についても、HS0004 試験では BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群共に、HS0003 試験では BKZ 320mg Q2W 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある変化が認められた（ISE Section 3.1.1.5.2.1、Section 3.1.2.5.2.1）。また、炎症性結節のベースラインからの変化量（ISE Section 3.1.1.5.5.6、Section 3.1.2.5.5.6）、化膿性汗腺炎症状の日誌（HSSDD）の最も強い皮膚疼痛スコアのベースラインからの絶対変化量（ISE Section 3.1.1.5.2.3、Section 3.1.2.5.2.4）、及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化に基づく）（ISE Section 3.1.1.5.2.4、Section 3.1.2.5.2.5）について、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で高水準の改善が一貫して認められた。治療の最初の 16 週間の $HiSCR_{75}$ 達成率、炎症性結節のベースラインからの変化量、及び患者報告アウトカムである最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（臨床的に意義のある被験者ごとの変化に基づく）に関する BKZ 320mg Q2W 群と BKZ 320mg Q4W 群間の違いから、BKZ 320mg Q2W 投与により中等度～重度の HS 患者に対するベネフィットが最適化されると考えられる。

部分集団解析の結果から、年齢、性別、体重、人種、過去の生物学的製剤の使用、Hurley 病期分類の病期を含む様々な部分集団に渡って、Week 16 に PBO に対する BKZ の一貫した有効性が示された（ISE Section 5.3）。

全体的に、個々の第 III 相臨床試験から入手した有効性の結果［第 III 相臨床試験の有効性併合解析によって裏付け（ISE Section 5.2）］では、複数の評価項目において導入期間の用法・用量間で差が認められ、患者本位の最適用法・用量として Week 16 まで BKZ 320mg を Q2W で投与することを支持するものであった。

2） 維持期間

維持期間の Week 16～48 までに評価した病変、症状及び健康関連 QOL に基づく結果から、BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与間で同様の有効性の結果が認められた。

BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群のいずれでも、Week 16～48 までの $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率に、導入期間にみられた改善の持続性が認められた（ISE Section 3.1.1.5.5.2、Section 3.1.2.5.5.2、Section 5.2.3.1.1.1）。Week 16～48 までの炎症性結節数の減少は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q4W 群間で同程度であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でも意味のある減少が認められた（ISE Section 3.1.1.5.5.6、Section 3.1.2.5.5.6、Section 5.2.3.2.1）。全体的に、個々の第 III 相臨床試験から入手した有効性の結果（第 III 相臨床試験の有効性併合解析によって裏付け）では、複数の評価項目において維持期間の用法・用量間で差は認められず、Week 16 以降 BKZ 320mg を Q4W で投与することを支持するものであった。

3） 用法・用量（案）を裏付ける曝露-反応

血漿中 BKZ 濃度と HiSCR の関係性を説明し、HS を有する被験者における HiSCR 達成率に影響する可能性のある共変量を評価するため、第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）から入手した HiSCR の併合データを用いて、曝露-反応解析を実施した（M2.7.2.2.2.4.2 項）。BKZ 初回投与以降の HiSCR 達成率（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$）のシミュレーションの結果（M2.7.2 図 2-4）、すべての用量群で同様の HiSCR 達成率（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$）が推定された。HiSCR 達成率に関する曝露-反応解析のデータ及び用法・用量による有効性の差［1）項及び 2）項］は、「中等度～重度の HS 患者においては、16 週まで BKZ 320mg を Q2W で投与し、以降は維持用量として Q4W で投与」という推奨用法・用量の実行可能性を支持するものであった。

また、第 III 相臨床試験で、BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W 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（M2.7.2.2.2.5 項）。BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与共に忍容性は良好で、想定外の安全性上の徴候は認められなかった（ISS Section 6）。

以上、結論として、安全性、有効性及びに曝露-反応データを含む全体的な結果から、HS を有する成人患者に対する BKZ の推奨用法・用量は「16 週まで BKZ 320mg を Q2W で投与し、以降は維持用量として Q4W で投与」とすることが適切であると判断した。

なお、承認審査の結果として、通常の用法及び用量として「16 週まで BKZ 320mg を Q2W で投与し、以降は維持用量として Q4W で投与」の設定は可能であるとの機構見解が示された。加えて専門協議での議論を踏まえ「個々の患者の状態に応じた用法及び用量として、16 週までの Q4W 投与、投与 16 週以降に Q2W 投与の選択肢を加えることが適切である」との機構判断を受け、HS に対する用法及び用量（案）は、以下のとおりとなった［審査報告書参照］。

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

（申請時より下線部追加）

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。［5.1-5.5 参照］	1.1 項及び 1.2 項：化膿性汗腺炎の適応追加に伴う変更なし。 1.3 項：化膿性汗腺炎の適応追加に伴う記載整備を行った。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） （略）	2 項： 化膿性汗腺炎の適応追加に伴う変更なし。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1～5.4 （略） 〈化膿性汗腺炎〉 5.5　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こと。また、化膿性汗腺炎では繰り返す病変部位に二次的に細菌感染が発生することがあり、病変部位の適切な管理が求められる。［1.3 参照］ 5.6　本剤の軽度の化膿性汗腺炎患者における有効性及び安全性は確立していない。「17.臨床成績」の項の内容、並びに本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。［17.1.9、17.1.10 参照］	5 項： 化膿性汗腺炎の適応追加に伴い、5.5 項及び 5.6 項を追加。 第 III 相臨床試験に組み込まれた被験者像をもとに、類薬の記載状況及び日本皮膚科学会により作成された「化膿性汗腺炎診療の手引き 2020」（Hayama et al, 2021）を踏まえ設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 （略）	7 項： 化膿性汗腺炎の適応追加に伴う変更なし。
8. 重要な基本的注意 8.1～8.5 （略） 8.6　自己投与は 4 週間隔以内の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。	8 項： 化膿性汗腺炎に対する用法及び用量（16 週までは 2 週間隔、以降は 4 週間隔投与）を勘案し自己投与の投与間隔に係る制限について、記載整備を行った。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
（略）</td><td>9 項：
化膿性汗腺炎の適応追加に伴う変更なし。</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（0.5%）
本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。投与中に重篤な感染症があらわれた場合や標準治療により改善が認められない場合は、患者の状態を十分に観察し、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。［1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照］
11.1.2　好中球数減少（0.7%）
11.1.3　炎症性腸疾患（0.3%）
［9.1.3 参照］
11.1.4　重篤な過敏症反応（0.1%未満）
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（10. 1%）、上気道感染</td><td>毛包炎、白癬感染、耳感染、結膜炎</td><td>胃腸炎、中咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、単純ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス等）、外陰部膣カンジダ症</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<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>
</td><td>11 項：
化膿性汗腺炎の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、HS 患者に対し BKZ 320mg を 2 週間隔（Q2W）又は 4 週間隔（Q4W）で投与した時の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルはその他の適応症［尋常性乾癬、乾癬性関節炎（PsA）及び体軸性脊椎関節炎（axSpA）］を対象とした第 III 相臨床試験で示された結果と一致していた。また、安全性プロファイルは継続投与時でも変わらず一貫していた。
なお、本剤の副作用を特定するため、Pool S4（HS、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験の 16 週間の PBO 対照期間）及び Pool S1（HS を対象とした第 III 相臨床試験の 16 週間の PBO 対照期間）で報告された有害事象について、メディカルレビューを実施した結果、「外陰部膣カンジダ症」並びに「皮膚及びその他の粘膜カンジダ症（食道カンジダ症を含む）」に関しては、PBO 投与と BKZ 投与で明らかな不均衡が認められことから、これら事象を特定された既知の副作用に追加する CCDS 改訂を実施した。本 CCDS 改訂に伴い、日本の添付文書に係る改訂相談を本承認申請に先行して実施した結果、各副作用の集積状況から、その他の副作用に「食道カンジダ症」のみを追加することで合意された。
「外陰部膣カンジダ症」については、HS の臨床開発プログラムで、比較的よくみられた有害事象であること（M2.7.4.2.1.10.2.1.3）を鑑み、HS の適応追加と併せて、当該事象をその他の副作用に追加することを改めて提案することとした。

上記背景を踏まえ、下記の臨床開発プログラムで得られた結果に基づく再集計を実施し、副作用の頻度を確認した。
・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）</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
	・乾癬性関節炎患者を対象とした第 III 相臨床試験の安全性併合解析結果（日本人 35 例を含む計 1209 例） ・体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を対象とした第 III 相臨床試験の安全性併合解析結果（日本人 23 例を含む計 574 例） ・化膿性汗腺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 27 例を含む計 995 例） 化膿性汗腺炎の適応追加に伴い、頻度表記が改訂となる副作用は、以下のとおり 11.1 重大な副作用 ・重篤な感染症 ・好中球数減少 ・炎症性腸疾患 ・重篤な過敏症反応 11.2 その他の副作用 ・口腔カンジダ症 ・結膜炎 ・単純ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス等） ・頭痛
14. 適用上の注意 （略）	14 項： 化膿性汗腺炎の適応追加に伴う変更なし。
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 (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、52 週又は 56 週まで投与したところ、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、48 週まで投与[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、	15 項： 15.1.1 項 既承認適応での記載を踏まえ、化膿性汗腺炎患者での免疫原性に関する情報を追加した。また、乾癬患者での免疫原性に関する情報についても記載整備を行った。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。 (2) ～ (4) （略） 〈化膿性汗腺炎〉 (5) 海外及び国際共同試験において化膿性汗腺炎患者に本剤 320mg を 16 週後までは 2 週間隔、その後は 4 週間隔で、48 週まで投与したところ、約 59%（171/291 例）の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 63%（108/171 例、本剤を投与した全患者の約 37%［108/291 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 (1) ～ (3) （略） 〈化膿性汗腺炎〉 (4) 化膿性汗腺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 1,041 例について、悪性腫瘍の発現頻度は 0.7/100 人年（9/1,041 例）であった。なお、化膿性汗腺炎患者で推定される悪性腫瘍の発現率は、0.4/100 人年である。［1.1、8.4 参照］	15.1.2 項： 既承認適応での記載を踏まえ、化膿性汗腺炎患者での悪性腫瘍発現頻度に関する情報を追加した。
15.1.3 （略）	15.1.3 項： 化膿性汗腺炎の適応追加に伴う変更なし。

参考文献

Cho KA, Suh JW, Lee KH, et al. IL-17 and IL-22 enhance skin inflammation by stimulating the secretion of IL-1β by keratinocytes via the ROS-NLRP3-caspase-1 pathway. Int Immunol. 2012;24(3):147-58.

Hayama K, Inoue R, Ohtsuki M, et al. Hidradenitis suppurativa treatment manual development committee. Japan clinical management guideline for hidradenitis suppurativa 2020 edition. Jpn J Dermatol. 2021;131(1):1-28.

Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, et al.. Expression of the IL-23/TH17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2011;65(4):790-8.

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)

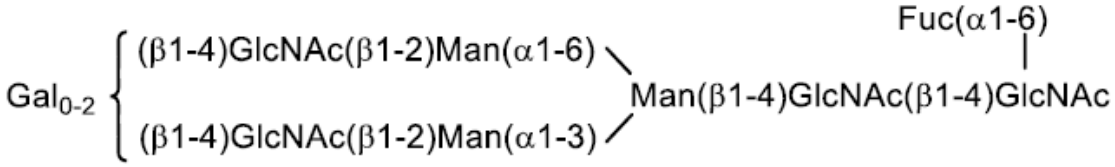
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



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．

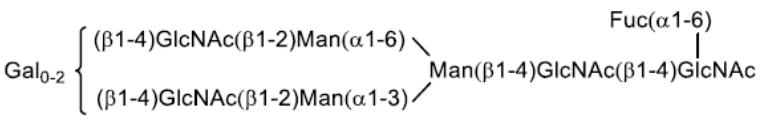
Bimekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human interleukin-17A (IL-17A) and IL-17F monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Bimekizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. 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 ○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	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：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
	19

	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 11 血中ビリルビン増加 9 等 好中球数減少 ［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	ユーシービージャパン株式会社　　製剤：製造販売

＜変更＞

本承認申請に係る変更箇所には、下線を付記した。

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 〇尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 〇乾癬性関節炎 〇強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 化膿性汗腺炎
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。 〈化膿性汗腺炎〉 通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 2 週間隔で皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。 なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜 2 週間隔又は 4 週間隔を選択することができる。
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：1744/4273＝40.8％　臨床検査値異常発現率：129/4273＝3.0％ 副作用の種類　例数 口腔カンジダ症　433 鼻咽頭炎　165 上気道感染　108 尿路感染　73 下痢　72 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　25 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　24 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　24 血中ビリルビン増加　13 体重増加　11 等 ［乾癬患者、乾癬性関節炎患者、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）及び化膿性汗腺炎患者を対象とした第 III 相試験併合データ（日本人 251 例を含む計 4273 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	実施期間	評価／参考
4.2.1.1.1	40001864	IL-17A and IL-17F Expression in Lesional and Non-lesional Skin in Hidradenitis Suppurativa	UCB Celltech	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	評価資料
4.2.1.1.2	RRUK1953	Transcriptomic analysis of patient samples from Hidradenitis Suppurativa study HS0001	UCB Celltech	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	評価資料
4.2.1.1.3	RRUK2028	Histological characterization of skin lesions in hidradenitis suppurativa	UCB Celltech	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	評価資料

4.3 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
4.3.1	Cole S, Murray J, Simpson C, 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.
4.3.2	Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, et al. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. Clin Exp Immunol. 2020;201:121-34.
4.3.3	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.
4.3.4	Kashetsky N, Mufti A, Alabdulrazzaq S, et al. Treatment outcomes of IL-17 inhibitors in Hidradenitis Suppurativa: A systematic review. J Cutan Med Surg. 2022;26(1):79-86.
4.3.5	Liu T, Li S, Ying S, et al. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory skin diseases: from bench to bedside. Front Immunol. 2020;11:594735.
4.3.6	Maroof A, Edwards H, Page M, et al. Translational data suggesting a pivotal role for IL-17A and IL-17F in hidradenitis suppurativa. 7th Annual Symposium on Hidradenitis Suppurativa Advances 2022; Poster 3776.
4.3.7	Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A, et al. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. J Am Acad Dermatol. 2017;76:670-5.
4.3.8	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.
4.3.9	Page M, Edwards H, Okoye R, et al. Neutrophils and the IL-17 axis play a key pathological role in hidradenitis suppurativa. 12th Conference of the European Hidradenitis Suppurativa Foundation e.V. 2023; Poster 032.
4.3.10	van der Zee HH, de Ruiter L, Boer J, et al. Alterations in leucocyte subsets and histomorphology in normal-appearing perilesional skin and early and chronic hidradenitis suppurativa lesions. Br J Dermatol. 2012;166:98-106.

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	NCD3248rep add2a1	Addendum 2 Amendment 1: Validation of an MSD-ECL method for the quantitation of UCB4940 in human plasma - Disease State Selectivity (Hidradenitis Suppurativa)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	参考資料
5.3.1.4.2	NCD3207rep add6	Addendum 6: Validation of an MSD-ECL method for the detection of anti-UCB4940 antibodies in human plasma - Disease State Matrix Interference (Hidradenitis Suppurativa)	[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					
5.3.1.4.3	NCD3102-HS0001rep	Determination of anti-UCB4940 in human plasma, using the MSD platform, in support of phase 2 clinical study HS0001	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.4	NCD3420-HS0003rep	MSD-ECL detection of anti-UCB4940 (anti-Bimekizumab) antibodies in lithium heparin human plasma (HS0003)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.5	NCD3422-HS0004rep	MSD-ECL detection of anti-UCB4940 (anti-Bimekizumab) antibodies in lithium heparin human plasma (HS0004)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
各臨床試験における中和抗体測定報告書					
5.3.1.4.6	NCD3835-HS0003rep	Detection of anti-UCB4940 neutralizing antibodies in human lithium-heparin plasma using IL-17AA- and IL-17FF-specific CLBA methods (HS0003)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.1.4.7	NCD3828-HS0004rep	Detection of anti-UCB4940 neutralizing antibodies in human lithium-heparin plasma using IL-17AA- and IL-17FF-specific CLBA methods (HS0004)	[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

5.3.3.2 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
5.3.3.2.1	NCD3101-HS0001rep	PK sample analysis of UCB4940 in human plasma, using the MSD platform, in support of phase 2 clinical study HS0001	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.3.2.2	NCD3419-HS0003rep	MSD-ECL quantitation of UCB4940 (Bimekizumab) in lithium heparin human plasma (HS0003)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
5.3.3.2.3	NCD3421-HS0004rep	MSD-ECL quantitation of UCB4940 (Bimekizumab) in lithium heparin human plasma (HS0004)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	評価資料
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	CL0561	Population PK and exposure-response analyses of bimekizumab in adults with hidradenitis suppurativa (Original/Amendment)	—	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

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
CTD No.	試験又は報告書番号	表題	施設	実施期間又は報告書作成日	評価／参考
5.3.5.1.1	HS0001	A Phase 2 Multicenter, Investigator-Blind, Subject-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa 治験総括報告書（外国試験）	—	2017年9月～2019年2月	評価資料（申請電子データセット提出有）
5.3.5.1.2	HS0003	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy and safety of bimekizumab in study participants with moderate to severe hidradenitis suppurativa 48週時中間報告書（外国試験）	—	2020年2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	HS0004	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy and safety of bimekizumab in study participants with moderate to severe hidradenitis suppurativa 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）	—	2020年3月～2022年9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	HS0005 Week 16 Japan CSR	A Phase 3, open-label, parallel group, multicenter, extension study evaluating the long-term treatment of bimekizumab in study participants with moderate to severe hidradenitis suppurativa 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）	—	20[redacted]年[redacted]月～2022年11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）
5.3.5.2.2	HS0005-Narratives-ISS	HS0005 Narratives HS0005試験 ISS作成時有害事象の叙述一覧	—	20[redacted]年[redacted]月～2022年11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-HS	Bimekizumab: Integrated Summary of Immunogenicity - Hidradenitis Suppurativa	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず
5.3.5.3.2	ISE-HS	Bimekizumab: Integrated Summary of Efficacy - Hidradenitis Suppurativa	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（申請電子データセット提出
5.3.5.3.3	ISS-HS	Bimekizumab: Integrated Summary of Safety - Hidradenitis Suppurativa	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	該当せず（申請電子データセット提出

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：HS0001、HS0003、HS0004、HS0005（日本人集団）
5.3.7.2	有害事象一覧表：HS0001、HS0003、HS0004、HS0005（日本人集団）
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表：HS0001、HS0003、HS0004、HS0005（日本人集団）
5.3.7.4	臨床検査値一覧表：HS0001、HS0003、HS0004、HS0005（日本人集団）

5.4 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
5.4.1	Alatalo PI, Koivisto HM, Hietala JP, et al. Effect of moderate alcohol consumption on liver enzymes increases with increasing body mass index. Am J Clin Nutr. 2008;88(4):1097-103.
5.4.2	Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. J Am Acad Dermatol. 2009;60(4):539-61.
5.4.3	Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. J Am Acad Dermatol. 2019a;81(1):76-90.
5.4.4	Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. J Am Acad Dermatol. 2019;81(1):91-101.
5.4.5	Andersen RK, Jørgensen IF, Reguant R, et al. Disease trajectories for hidradenitis suppurativa in the Danish population. JAMA Dermatol. 2020;156(7):780-6.
5.4.6	Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, et al. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology. 2015;230(1):27-33.
5.4.7	Bechara FG, Podda M, Prens EP, et al. Efficacy and safety of adalimumab in conjunction with surgery in moderate to severe hidradenitis suppurativa: the SHARPS randomized clinical trial. JAMA Surg. 2021;156(11):1001-9.
5.4.8	Bettoli V, Naldi L, Cazzaniga S, et al. Overweight, diabetes and disease duration influence clinical severity in hidradenitis suppurativa-acne inversa: evidence from the national Italian registry. Br J Dermatol. 2016;174(1):195-7. Erratum in: Br J Dermatol. 2017;176(6):1678.
5.4.9	Bettoli V, Manfredini M, Massoli L, et al. Rates of antibiotic resistance/sensitivity in bacterial cultures of hidradenitis suppurativa patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(5):930-6.
5.4.10	Blauvelt A, Lebwohl MG, Bissonnette R. IL-23/IL-17A dysfunction phenotypes inform possible clinical effects from anti-IL-17A therapies. J Invest Dermatol. 2015;135(8):1946-53.
5.4.11	Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, et al. Intestinal microbiota: The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? World J Gastrointest Pathophysiol. 2014;5(4):550-9.
5.4.12	Canoui-Poitrine F, Revuz JE. Wolkenstein P, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. J Am Acad Dermatol. 2009;61(1):51-7.
5.4.13	Chen WT, Chi CC. Association of hidradenitis suppurativa with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019;155(9):1022-7.
5.4.14	Cho KA, Suh JW, Lee KH, et al. IL-17 and IL-22 enhance skin inflammation by stimulating the secretion of IL-1β by keratinocytes via the ROS-NLRP3-caspase-1 pathway. Int Immunol. 2012;24(3):147-58.
5.4.15	Cices A, Ibler E, Majewski S, et al. Hidradenitis suppurativa association at the time of, or subsequent to, diagnosis of inflammatory bowel disease in a large U.S. patient population. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(7):e311-2.
5.4.16	Clemmensen OJ. Topical Treatment of Hidradenitis Suppurativa with Clindamycin. Int J Dermatol. 1983;22(5):325-8.
5.4.17	Curtis MM, Way SS. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. Immunology. 2009;126(2):177-85.
5.4.18	Damiani G, Leone S, Fajgenbaum K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease prevalence in an Italian cohort of patients with hidradenitis suppurativa: a multi-center retrospective analysis. World J Hepatol. 2019;11(4):391-401.

5.4.19	Danby FW, Margesson LJ. Hidradenitis suppurativa. Dermatol Clin. 2010;28(4):779-93.
5.4.20	Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, et al. Recommendations for systematic statistical computation of immunogenicity cut points. AAPS J. 2017;19(5):1487-98.
5.4.21	Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. Allergy Asthma Proc. 2019;40(6):470-3.
5.4.22	Durán-Vian C, Arias-Loste MT, Hernández JL, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa patients independent of classic metabolic risk factors. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(11):2131-6.
5.4.23	Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hidradenitis suppurativa. JAMA Dermatol. 2016b;152(4):429-34.
5.4.24	Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, et al. Prevalence and risk of inflammatory bowel disease in patients with hidradenitis suppurativa. J Invest Dermatol. 2017;137(5):1060-4.
5.4.25	Ellis A, Khanna U, Galadari A, et al. Conversion to positive latent tuberculosis infection status is low in patients with hidradenitis suppurativa taking biologic medications. J Am Acad Dermatol. 2020;83(1):246-8.
5.4.26	Esme P, Akoglu G, Dalkıran CD, et al. Certolizumab pegol in the treatment of severe hidradenitis suppurativa after adalimumab failure: a real-life experience. Dermatol Ther. 2022;35(11):e15782.
5.4.27	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.
5.4.28	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.
5.4.29	Floudas A, Saunders SP, Moran T, et al. IL-17 receptor A maintains and protects the skin barrier to prevent allergic skin inflammation. J Immunol. 2017;199(2):707-17.
5.4.30	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.
5.4.31	Garg A, Lavian J, Lin G, et al. Incidence of hidradenitis suppurativa in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. J Am Acad Dermatol. 2017b;77(1):118-22.
5.4.32	Garg A, Hundal J, Strunk A. Overall and subgroup prevalence of Crohn disease among patients with hidradenitis suppurativa: a population-based analysis in the United States. JAMA Dermatol. 2018a;154(7):814-8.
5.4.33	Garg A, Neuren E, Strunk A. Hidradenitis suppurativa is associated with polycystic ovary syndrome: A population-based analysis in the United States. J Invest Dermatol. 2018b;138(6):1288-92.
5.4.34	Garg A, Birabaharan M, Strunk A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among patients with hidradenitis suppurativa in the United States. J Am Acad Dermatol. 2018c;79(1):71-6.
5.4.35	Garg A, Papagermanos V, Midura M, et al. Opioid, alcohol, and cannabis misuse among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based analysis in the United States. J Am Acad Dermatol. 2018d:79(3):495-500.
5.4.36	Garg A, Malviya N, Strunk A, et al. Comorbidity screening in hidradenitis suppurativa: Evidence-based recommendations from the US and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. J Am Acad Dermatol. 2022;86(5):1092-101.
5.4.37	Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, et al. Combination Therapy with Clindamycin and Rifampicin for Hidradenitis Suppurativa: A Series of 116 Consecutive Patients. Dermatol. 2009;219(2):148-54.

5.4.38	Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2014;70(4):699-703.
5.4.39	González-Villanueva I, DeGracia C, Planells M, et al. Hidradenitis suppurativa is associated with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. Acta Derm Venereol. 2020;100(15):adv00239.
5.4.40	Guet-Revillet H, Coignard-Biehler H, Jais JP, et al. Bacterial Pathogens Associated with Hidradenitis Suppurativa, France. Emerg Infect Dis. 2014;20(12):1990-8.
5.4.41	Guet-Revillet H, Jais JP, Ungeheuer MN, et al. The Microbiological Landscape of Anaerobic Infections in Hidradenitis Suppurativa: A Prospective Metagenomic Study. Clin Infect Dis. 2017;65(2):282-91.
5.4.42	Hashimoto T, Terui T. Health and Labor Sciences Research Grant for Research project for overcoming intractable diseases, Report on Comprehensive study of the genetic relevance of the skin and rare intractable diseases (financial year 2016): Preparation of diagnostic criteria and severity classification of hidradenitis suppurativa in Japan, and nationwide epidemiological survey of hidradenitis suppurativa in Japan. 2017. Available from: https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/25952
5.4.43	Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. Clin Dev Immunol. 2011;2011:345803.
5.4.44	Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, et al. Questionnaire-based epidemiological study of hidradenitis suppurativa in Japan revealing characteristics different from those in Western countries. J Dermatol, 2020;47:743-8.
5.4.45	Hayama K, Inoue R, Ohtsuki M, et al. Hidradenitis suppurativa treatment manual development committee. Japan clinical management guideline for hidradenitis suppurativa 2020 edition. Jpn J Dermatol. 2021;131(1):1-28.
5.4.46	Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, et al. A Comparison of International Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa. Dermatology. 2021;237(1):81-96.
5.4.47	Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? J Invest Dermatol. 2005;125(4):659-64.
5.4.48	Hua VJ, Kilgour JM, Cho HG, et al. Characterization of comorbidity heterogeneity among 13,667 patients with hidradenitis suppurativa. JCI Insight. 2021;6(21):e151872.
5.4.49	Huilaja L, Tiri H, Jokelainen J, et al. Patients with hidradenitis suppurativa have a high psychiatric disease burden: a Finnish nationwide registry study. J Invest Dermatol. 2018;138(1):46-51.
5.4.50	Ingram JR, Jenkins-Jones S, Knipe DW, et al. Population-based Clinical Practice Research Datalink study using algorithm modelling to identify the true burden of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2018;178(4):917-24.
5.4.51	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.
5.4.52	Jemec GBE, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 1998;39(6):971-4.
5.4.53	Jfri A, Nassim D, O'Brien E, et al. Prevalence of hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-regression analysis. JAMA Dermatol. 2021;157(8):924-31.
5.4.54	Join-Lambert O, Coignard H, Jais JP, et al. Efficacy of rifampin-moxifloxacin-metronidazole combination therapy in hidradenitis suppurativa. Dermatology. 2011;222(1):49-58.
5.4.55	Join-Lambert O, Coignard-Biehler H, Jais JP, et al. Efficacy of ertapenem in severe hidradenitis suppurativa: a pilot study in a cohort of 30 consecutive patients. J Antimicrob Chemother. 2016;71(2):513-20.

5.4.56	Jørgensen A-HR, Yao Y, Ghazanfar MN, et al. Burden, predictors and temporal relationships of comorbidities in patients with hidradenitis suppurativa: a hospital-based cohort study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(3):565-73.
5.4.57	Jourabchi N, Fischer AH, Cimino-Mathews A, et al. Squamous cell carcinoma complicating a chronic lesion of hidradenitis suppurativa: a case report and review of the literature. Int Wound J. 2017;14(2):435-8.
5.4.58	Kaleta KP, Nikolakis G, Hossini AM, et al. Metabolic Disorders/Obesity Is a Primary Risk Factor in Hidradenitis Suppurativa: An Immunohistochemical Real-World Approach. dermatology. 2022;238(2):251-9.
5.4.59	Kim HR, Han MA. Association between serum liver enzymes and metabolic syndrome in Korean adults. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8):1658.
5.4.60	Kimball AB, Jemec, GBE, Yang M, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. Br J Dermatol. 2014;171(6):1434-42.
5.4.61	Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two Phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. N Engl J Med. 2016;375(5):422-34.
5.4.62	Kimball AB, Sundaram M, Gauthier G, et al. The comorbidity burden of hidradenitis suppurativa in the United States: a claims data analysis. Dermatol Ther (Heidelb). 2018;8(4):557-69.
5.4.63	Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. Lancet. 2023;401(10378):747-61.
5.4.64	Kirby JS, Thorlacius L, Villumsen B, et al. The Hidradenitis Suppurativa Quality of Life (HiSQOL) score: development and validation of a measure for clinical trials. Br J Dermatol. 2020b;183(2):340-8.
5.4.65	Kirby JS, Hereford B, Thorlacius L, et al. Validation of global item for assessing impact on quality of life of patients with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2021;184(4):681-7.
5.4.66	Kridin K, Valido K, Cohen JM, et al. Hidradenitis suppurativa and the risk of myocardial infarction, cerebrovascular accident, and peripheral vascular disease: a population-based study. Arch Dermatol Res. 2023;315(3):429-35.
5.4.67	Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med. 2001;16(9):606-13.
5.4.68	Kurokawa I, Hayashi N; Japan Acne Research Society. Questionnaire surveillance of hidradenitis suppurativa in Japan. J Dermatol. 2015;42(7):747-9.
5.4.69	Kwa MC, Silverberg JI. Association between inflammatory skin disease and cardiovascular and cerebrovascular co-morbidities in US adults: analysis of nationwide inpatient sample data. Am J Clin Dermatol. 2017;18(6):813-23.
5.4.70	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.
5.4.71	Lapins J, Ye W, Nyrén O, et al. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. Arch Dermatol. 2001;137(6):730-4.
5.4.72	Lee HH, Patel KR, Singam V, et al. Associations of cutaneous and extracutaneous infections with hidradenitis suppurativa in U.S. children and adults. Br J Dermatol. 2020b;182(2):327-34.
5.4.73	Lee JH, Kwon HS, Jung HM, et al. Prevalence and comorbidities associated with hidradenitis suppurativa in Korea: a nationwide population-based study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(10):1784-90.
5.4.74	Li W, Deng G, Li M, et al. Roles of mucosal immunity against Mycobacterium tuberculosis infection. Tuberc Res Treat. 2012;2012:791728.

5.4.75	Machado MO, Stergiopoulos V, Maes M, et al. Depression and anxiety in adults with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019;155(8):939-45.
5.4.76	Manolitsas T, Biankin S, Jaworski R, et al. Vulval squamous cell carcinoma arising in chronic hidradenitis suppurativa. Gynecol Oncol. 1999;75(2):285-8.
5.4.77	Marvel J, Vlahiotis A, Sainski-Nguyen A, et al. Disease burden and cost of hidradenitis suppurativa: a retrospective examination of US administrative claims data. BMJ Open. 2019;9(9):e030579.
5.4.78	Marzano AV, Genovese G, Casazza G, et al. Evidence for a 'window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. Br J Dermatol. 2021;184(1):133-40.
5.4.79	McMillan K. Hidradenitis Suppurativa: Number of Diagnosed Patients, Demographic Characteristics, and Treatment Patterns in the United States. Am J Epidemiol. 2014;179(12):1477-83.
5.4.80	Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature. 2007;449(7164):819-26.
5.4.81	Mendonça CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2006;154(5):977-8.
5.4.82	Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, et al. Association of Metabolic Syndrome and Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatol. 2014a;150(12):1273-80.
5.4.83	Miller JM, Kaylor MB, Johannsson M, et al. Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents: 2001-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. Metab Syndr Relat Disord. 2014b;12(10):527-32.
5.4.84	Molina-Leyva A, Cuenca-Barrales C. Pruritus and Malodour in Patients with Hidradenitis Suppurativa: Impact on Quality of Life and Clinical Features Associated with Symptom Severity. Dermatology. 2020;236(1):59-65.
5.4.85	Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. J Immunol. 2009;183(7):4169-75.
5.4.86	Naldi L. Epidemiology. In: Hidradenitis Suppurativa. Chapter 8. Jemec GB, Revuz J, Leyden J, editors. Springer-Verlag. 2006:58-64.
5.4.87	Odorici G, Pacetti L, Forconi R, et al. Seven years-experience of adalimumab therapy for hidradenitis suppurativa in a real-life dermatologic setting. J Dermatolog Treat. 2022;33(4):2063-7.
5.4.88	Omine T, Miyagi T, Hayashi K, et al. Clinical characteristics of hidradenitis suppurativa patients in Okinawa, Japan: Differences between East Asia and Western countries. J Dermatol. 2020;47(8):855-62.
5.4.89	Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(4):473-8.
5.4.90	Phan K, Charlton O, Smith SD. Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: updated systematic review and adjusted meta-analysis. Clin Exp Dermatol. 2019;44(4):e126-32.
5.4.91	Phan K, Charlton O, Smith SD. Global prevalence of hidradenitis suppurativa and geographical variation-systematic review and meta-analysis. Biomedical Dermatology. 2020;4(1):2.
5.4.92	Pinter A, Kokolakis G, Rech J, et al. Hidradenitis Suppurativa and Concurrent Psoriasis: Comparison of Epidemiology, Comorbidity Profiles, and Risk Factors. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(4):721-34.
5.4.93	Rastogi S, Patel KR, Singam V, et al. Vulvar cancer association with groin hidradenitis suppurativa: a large, urban, midwestern US patient population study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(3):808-10.

5.4.94	Reddy S, Strunk A, Garg A. Comparative Overall Comorbidity Burden Among Patients With Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatol. 2019a;155(7):797-802.
5.4.95	Reddy S, Strunk A, Jemec GBE, et al. Incidence of myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with hidradenitis suppurativa. JAMA Dermatol. 2020;156(1):65-71.
5.4.96	Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):142-52.
5.4.97	Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. J Am Acad Dermatol. 2008;59(4):596-601.
5.4.98	Riis PT, Boer J, Prens EP, et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. J Am Acad Dermatol. 2016a;75(6):1151-5.
5.4.99	Ring HC, Sigsgaard V, Thorsen J, et al. The microbiome of tunnels in hidradenitis suppurativa patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(9):1775-80.
5.4.100	Ring HC, Maul JT, Yao Y, et al. Drug survival of biologics in patients with hidradenitis suppurativa. JAMA Dermatol. 2022;158(2):184-8.
5.4.101	Rodríguez-Zuñiga MJM, García-Perdomo HA, Ortega-Loayza AG. Association between hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2019;110(4):279-88.
5.4.102	Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576-88.
5.4.103	Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, et al. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Acne Inversa. PLoS One. 2012;7(2):e31810.
5.4.104	Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, et al. Hidradenitis suppurativa. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):18.
5.4.105	Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, et al. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. Br J Dermatol. 2009;161(4):831-9.
5.4.106	Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, et al. Expression of the IL-23/TH17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2011;65(4):790-8.
5.4.107	Schneeweiss MC, Kirchgesner J, Wyss R, et al. Occurrence of inflammatory bowel disease in patients with chronic inflammatory skin diseases: a cohort study. Br J Dermatol. 2022a;187(5):692-703.
5.4.108	Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, et al. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. Br J Dermatol. 2015;173(2):464-70.
5.4.109	Shavit E, Dreiher J, Freud T, et al. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(2):371-6.
5.4.110	Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, et al. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: A chart-verified case-control analysis. J Am Acad Dermatol. 2014;71(6):1144-50.
5.4.111	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.
5.4.112	Terui T, Torii H, Kurokawa I, et al. Analysis of Real World Data on Epidemiological Characteristics of Hidradenitis Suppurativa in Japan. Rinsho Derma. 2018;60(3):353-60.

5.4.113	Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, et al. Increased suicide risk in patients with hidradenitis suppurativa. J Invest Dermatol. 2018a;138(1):52-7.
5.4.114	Thorlacius L, Ingram JR, Villumsen B, et al. A core domain set for hidradenitis suppurativa trial outcomes: an international Delphi process. Br J Dermatol. 2018;179(3):642-50.
5.4.115	Tiri H, Huilaja L, Jokelainen J, et al. Women with hidradenitis suppurativa have an elevated risk of suicide. J Invest Dermatol. 2018a;138(12):2672-4.
5.4.116	Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. Cytokine Growth Factor Rev. 2010;21(6):455-62.
5.4.117	van der Zee HH, Boer J, Prens EP, et al. The Effect of Combined Treatment with Oral Clindamycin and Oral Rifampicin in Patients with Hidradenitis Suppurativa. Dermatol. 2009;219(2):143-7.
5.4.118	von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2001;144(4):809-13.
5.4.119	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(5):548-58.
5.4.120	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.
5.4.121	Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, et al. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: A study of 61 cases. J Am Acad Dermatol. 2007a;56(4):621-3.
5.4.122	Yang B, Kang H, Fung A, et al. The role of interleukin 17 in tumour proliferation, angiogenesis, and metastasis. Mediators Inflamm. 2014;2014:623759.
5.4.123	Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, et al. Dapsone Therapy for Hidradenitis Suppurativa: A Series of 24 Patients. Dermatology. 2011;222(4):342-6.
5.4.124	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.
5.4.125	Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(4):619-44.
5.4.126	Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019a;33(1):19-31.
5.4.127	Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, et al. What causes hidradenitis suppurativa? - 15 years after. Exp Dermatol. 2020;29(12):1154-70.

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
4.2.1.2	副次的薬理試験
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	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
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
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