目次

1. 製品開発の根拠 9
1.1 目標適応症（化膿性汗腺炎）の背景 9
1.2 目標適応症に対する現在の治療法 10
1.3 目標適応症に対する本剤開発の意義 12
1.4 化膿性汗腺炎を対象とした第 III 相臨床開発プログラムの概略 13
1.5 目標適応症と推奨用量 20
1.6 試験デザインの検討 21
1.7 規制当局との治験相談に関わる経緯 23
1.7.1 米国及び欧州 23
1.7.2 日本 24
2. 生物薬剤学に関する概括評価 25
2.1 製剤及び製造工程の開発の概要 25
2.2 BKZ 皮下投与時のバイオアベイラビリティ 25
2.3 上市後の使用予定製剤を用いた自己注射に関するデータ 26
2.3.1 上市後の使用予定製剤の開発 26
2.3.2 BKZ の自己注射に関するデータ 26
2.3.3 投与部位に関するデータ 27
2.3.4 日本人被験者の自己注射に関するデータ 27
3. 臨床薬理に関する概括評価 27
3.1 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした BKZ の臨床薬理 27
3.2 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした BKZ の薬物動態 27
3.3 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした免疫原性 29
3.4 化膿性汗腺炎における推奨用法・用量 30
3.4.1 導入期間 30
3.4.2 維持期間 30
3.4.3 推奨用法・用量 31
4. 有効性の概括評価 31
4.1 主な試験デザイン 32
4.1.1 試験デザイン 32
4.1.2 有効性評価項目 32
4.1.3 統計手法 33
4.2 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 35
4.3 主な第 III 相臨床試験の有効性の結果 36
4.3.1 有効性結果 38
4.3.2 部分集団における有効性 46
4.3.3 日本人集団における有効性 53
4.3.3.1 HS0004 試験 53
4.3.3.2 HS0005 試験 55
4.4 有効性の結論 55
5. 安全性の概括評価 56
5.1 安全性評価、試験対象集団の特性及び曝露状況 57
5.1.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 59

5.1.2 曝露状況 59
5.2 有害事象 60
5.2.1 有害事象の概要 60
5.2.2 比較的よくみられる有害事象 63
5.2.3 重篤な有害事象 63
5.2.3.1 死亡 63
5.2.3.2 その他の重篤な有害事象 63
5.2.4 その他の重要な有害事象 64
5.2.4.1 試験中止に至った有害事象 64
5.2.4.2 その他の注目すべき有害事象 64
5.2.5 血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位値別の有害事象 72
5.2.6 抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象 72
5.2.7 用量別の有害事象（Pool S2） 72
5.2.8 副作用 73
5.3 臨床検査、バイタルサイン、身体検査所見及び心電図 74
5.4 部分集団解析 74
5.4.1 内因性要因 74
5.4.2 外因性要因 75
5.4.3 日本人集団の安全性 76
5.4.3.1 曝露状況、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性 76
5.4.3.2 有害事象 77
5.4.3.3 臨床検査値 80
5.4.3.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 80
5.4.3.5 投与方法別の安全性の結果 80
5.5 安全性に関連するその他の観察項目 81
5.6 市販後データ 82
5.7 安全性の結論 82
6. ベネフィットとリスクに関する結論 83
6.1 治療の背景 83
6.1.1 疾患又は症状 83
6.1.2 現行の治療 83
6.2 推奨用量 84
6.3 ベネフィット 84
6.4 リスク 86
6.5 ベネフィット・リスク評価 88
7. 参考文献 95

表

表 1-1 主要な第 III 相臨床試験の目的と結果の概要 16
表 1-2 本邦における化膿性汗腺炎効能追加申請に関わる臨床データパッケージを構成する 臨床試験一覧 25
表 4-1 第 III 相臨床試験の有効性主要及び副次評価項目の概要 33
表 4-2 Pool E1 の主要評価項目及び副次評価項目の Week 16 時点の解析結果 37

表 4-3　ロジスティック回帰分析による Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法）.....40
表 4-4　Week 16 の副次評価項目の結果の概要−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1.....42
表 4-5　日本人被験者における Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0004 試験（MI-MCMC／単調回帰法）.....54
表 4-6　日本人被験者における Week 48 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0004 試験（MI-MCMC／単調回帰法）.....54
表 5-1　安全性併合解析の概要.....58
表 5-2　化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした臨床試験の有害事象の概要（Pool S1 及び Pool S3）.....61
表 5-3　BKZ の副作用.....73

図

図 1-1　HS0003 試験及び HS0004 試験の概略.....14
図 1-2　HS0005 試験の概略.....20
図 4-1　Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1［RS、mNRI（All-ABX）］.....39
図 4-2　投与群別の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化−Pool E2［mNRI（HS-ABX）及び OC］.....44
図 4-3　部分集団別の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法）.....48
図 5-1　導入期間の注目すべき有害事象の発現率及びリスク差（Pool S1）.....65
図 6-1　Week 16 に PBO と比較した時の BKZ 320mg Q2W のベネフィット・リスク評価（Pool E1 及び Pool S1）.....91
図 6-2　Week 16 に PBO と比較した時の BKZ 320mg Q4W のベネフィット・リスク評価（Pool E1 及び Pool S1）.....92
図 6-3　Week 48 に BKZ 320mg Q2W/Q2W と比較した時の BKZ 320mg Q2W/Q4W のベネフィット・リスク評価（Pool E2 及び Pool S2）.....93
図 6-4　Week 48 に BKZ 320mg Q4W/Q4W と比較した時の BKZ 320mg Q2W/Q4W のベネフィット・リスク評価（Pool E2 及び Pool S2）.....94

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ABX	antibiotics	抗生物質
ADAb	anti-drug (bimekizumab) antibodies	抗 BKZ 抗体
ADR	adverse drug reaction	副作用
AE	adverse event	有害事象
AI	auto-injector	オートインジェクター
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AN	abscess and inflammatory nodule	膿瘍及び炎症性結節
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患の QOL 評価指標
EAIR	exposure adjusted incidence rate	曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率
eC-SSRS	electronic Columbia Suicide Severity Rating Scale	電子版コロンビア自殺評価スケール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 dimensions, 3 levels	EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	不安及びうつのスクリーニング尺度
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response	—
HiSQOL	Hidradenitis Suppurativa Quality of Life	化膿性汗腺炎の QOL
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
HS	hidradenitis suppurativa	化膿性汗腺炎
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
HS-PGA	Hidradenitis suppurativa-Physician’s Global Assessment	医師による化膿性汗腺炎の全般的評価
HSSDD	Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary	化膿性汗腺炎症状の日誌
HSSQ	Hidradenitis Suppurativa Symptom Questionnaire	化膿性汗腺炎症状に関する質問票
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患

略語（略称）	内容	
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IHS4	International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System	—
IL	interleukin	インターロイキン
IMP	investigational medicinal product	治験薬
ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan	統合解析計画書
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性に関する統合概要
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
ITP	Initial Treatment Period	導入期間
MACE	major adverse cardiovascular event	重大な心血管系事象
MCID	minimally clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
MCMC	Markov Chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
mHiSCR	modified Hidradenitis Suppurativa Clinical Response	—
MI	multiple imputation	多重代入
mNRI	modified non-responder imputation	—
NA	not applicable	該当せず
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NC	not calculable	算出不能
nr-axSpA	nonradiographic axSpA	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NRI	non-responder imputation	—
Nsub	number of study participants with nonmissing data available at the visit	当該来院時に測定された被験者数
OC	observed case	欠測値の補完を行わないデータ
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamics	薬力学
PGI-C-HS	Patient Global Impression of Change in Hidradenitis Suppurativa Severity	患者による化膿性汗腺炎重症度変化の全般印象
PGI-C-SP	Patient Global Impression of Change in Severity of Skin Pain	患者による皮膚疼痛重症度変化の全般印象
PGI-S-HS	Patient Global Impression of Hidradenitis Suppurativa Severity	患者による化膿性汗腺炎重症度の全般印象
PGI-S-SP	Patient Global Impression of Severity of Skin Pain	患者による皮膚疼痛重症度の全般印象
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9	こころとからだの質問票
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PK-PPS	Pharmacokinetic Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎

略語（略称）	内容	
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
QOL	quality of life	生活の質
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
TN	True North syringe	True North シリンジ
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9	—
V/F	apparent volume of distribution	見かけの終末相の分布容積
w/v	weight/volume	容積重量
WPAI-SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - Specific Health Problem	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（特定の健康問題）

用語の定義

用語	定義
病変の再燃	膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから 25%以上増加し、かつ絶対値として 2 ヵ所以上増加した場合
$AN_{25/50/75/90/100}$ 達成率	膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインからそれぞれ 25%以上、50%以上、75%以上、90%以上及び 100%減少した被験者の割合
DLQI 総スコア	0～30 ポイントの範囲のスコアであり、スコアが高いほど健康関連 QOL が低いことを示す。4 ポイント以上の改善［皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）改善］は臨床的に意味のあるもの［臨床的に意味のある最小の差（MCID）］として報告され（Basra et al, 2015）、0 又は 1 ポイントである場合は皮膚疾患が被験者の生活に及ぼす影響がないことを示す
DLQI 改善率	DLQI 総スコアで 0 又は 1 ポイントを達成した被験者の割合
$HiSCR_{25/50/75/90/100}$ 達成率[注 1)]	膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインからそれぞれ 25%以上、50%以上、75%以上、90%以上及び 100%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
HS-PGA（6 段階尺度）	以下に示す 6 段階尺度であり、炎症性結節、膿瘍及び排膿性瘻孔の総数の改善を測定するために使用 ・ なし：炎症性結節及び非炎症性結節が認められない ・ ごく軽症：非炎症性結節のみが認められる ・ 軽症：非炎症性結節が認められ、炎症性結節の総数が 1～4 である、又は膿瘍若しくは排膿性瘻孔の総数が 1 で炎症性結節が認められない ・ 中等症：非炎症性結節の有無は問わず、炎症性結節の総数が 5 以上である、膿瘍若しくは排膿性瘻孔の総数が 1 で炎症性結節の総数が 1 以上である、又は膿瘍若しくは排膿性瘻孔の総数が 2～5 で炎症性結節の総数が 10 以下である ・ 重症：非炎症性結節の有無は問わず、膿瘍又は排膿性瘻孔の総数が 2～5 で炎症性結節の総数が 10 超である ・ 極めて重症：非炎症性結節又は炎症性結節の有無は問わず、膿瘍又は排膿性瘻孔の総数が 5 超である
Hurley 病期分類	以下に示す化膿性汗腺炎の重症度分類 ・ 病期 I：単発あるいは多発する膿瘍形成。瘻孔や瘢痕はない ・ 病期 II：瘻孔や瘢痕形成を伴う再発性の膿瘍。単発でも多発でもよいが、離れた解剖学的部位に複数の病変がある ・ 病期 III：広範囲あるいはそれに近い範囲に病変がみられ、その病変が全体に互いに交通する瘻孔と膿瘍を形成する
IHS4 スコア	以下を合計して算出されるスコア ・ 炎症性結節の総数×1 ・ 膿瘍の総数×2 ・ 排膿性瘻孔（瘻孔又は排膿路）の総数×4

注1) HS0001試験では、$HiSCR_{50}$をHiSCRと定義し、$HiSCR_{25/75/90}$をそれぞれ$mHiSCR_{25/75/90}$と定義していた。

用語	定義
COVID-19 世界的流行	新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の試験への影響を検討するにあたり、COVID-19 世界的流行の時期について以下のとおり定義した · 世界的流行前：2020 年 3 月 11 日（流行開始日と定義）より前 · 世界的流行中：2020 年 3 月 11 日以降 · 世界的流行後：終息宣言後（現時点で流行終了日の定義なし）

1. 製品開発の根拠

1.1 目標適応症（化膿性汗腺炎）の背景

化膿性汗腺炎（HS）は、皮膚深層の有痛性炎症性病変を特徴とする慢性、炎症性及び再発性の皮膚疾患であり、通常、腋窩、鼠径及び肛門性器部等の間擦部に発現する（Zouboulis et al, 2015）。HS では、しばしば炎症性の結節が生じ、膿瘍形成に進行し、断裂して瘻孔を形成し、その後瘢痕を形成することがある。このため、多くの HS 患者には過去の炎症に起因する永続的な後遺症が発現し、これらは病変部を含む皮膚領域の外科的切除によってのみ治療可能である。また、HS は複数の合併症（肛門、尿道及び直腸の狭窄及び瘻孔等）と関連し、HS 病変のため生じる著しい瘢痕及び線維化は、拘縮及び四肢の可動性の制限を引き起こす可能性がある（Danby and Margesson, 2010; Alikhan et al, 2009）。疾患の重症度の分布は患者集団／データソースによって異なり、専門医療センターから得られた患者サンプルでは、疾患はより重度に偏っている。多くの患者の重症度は軽度又は中等度（通常、多くが中等度）であり、重度は 4%～28%と報告されている（Molina-Leyva et al, 2020; Canoui-Poitrine et al, 2009）。重症化のリスク因子には BMI の高値／肥満（Omine et al, 2020; Bettoli et al, 2016）、糖尿病（Hayama et al, 2020; Bettoli et al, 2016）及び罹病期間（Omine et al, 2020; Bettoli et al, 2016）等がある。

HS 患者の外見上の症状は、対人関係、自尊心、並びにセルフイメージ及びパブリックイメージの認知に影響を及ぼし、抑うつ状態及び困惑をもたらす。HS の症状は、外見を損なう瘢痕を伴う消耗性皮膚疾患に進行することがあり、その結果、QOL に対する悪影響が、評価されたすべての皮膚疾患の中で最も深刻であるとされる（Zouboulis et al, 2015）。

HS は、年齢、性別、人種及び疾患の重症度に関わらず合併症による重大な負荷を伴う。合併症には皮膚症状以外にも、代謝性疾患、心血管疾患、内分泌疾患、胃腸疾患、リウマチ疾患及び精神疾患等があり、これらが総合的に患者の QOL を低下させる（Reddy et al, 2019a; Kimball et al, 2018）。HS 患者を対象にチャールソン併存疾患指数を用いた評価では、合併症により全体的な負荷が 2 倍に上昇することが示されている（Reddy et al, 2019a）。調査研究により、HS 患者ではうつ病及び不安症のリスクが高く、有病率はそれぞれ 26%及び 5%であったことが示されている（Machado et al, 2019; Ingram et al, 2018）。また、自殺念慮、自殺企図及び自殺既遂を含むその他の精神疾患のリスクも高く、自殺念慮の有病率は 7.9%（95%信頼区間：3.1%～5.3%）、自殺企図の有病率は 4.2%（95%信頼区間：3.1%～5.3%）、自殺既遂の一般集団と比較したハザード比は 2.8（95%信頼区間：1.7～4.5）であった。うつ病の有病率は、Hurley 病期分類で重症度が高い患者ほど高くなる可能性がある（Garg et al, 2022; Thorlacius et al, 2018a; Tiri et al, 2018a; Huilaja et al, 2018; Shavit et al, 2015; Onderdijk et al, 2013）。

興味深いことに、一部の病態（肥満、代謝症候群等）は HS の病因と広く関連している（Kaleta et al, 2022）。HS 患者の代謝症候群の有病率は 10.4%～50.6%であり、一般集団と比較して高いことが研究で示されている。代謝症候群と同様に、HS 患者では肥満（有病率：5.9%～73.1%）、脂質異常症（有病率：3.3%～45.3%）、糖尿病（有病率：7.1%～24.8%）及び高血圧（有病率：7.8%～56.3%）等の合併リスク因子の保有率が高いことが注目されている（Garg et al, 2022; Garg et al, 2018c; Ingram et al, 2018; Lee et al, 2018; Kimball et al, 2018; Kwa and Silverberg, 2017; Shalom et al, 2015; Gold et al, 2014; Miller et al, 2014a; Shlyankevich et al, 2014; Sabat et al, 2012）。代謝症候群は、HS 患者の高い喫煙率と共に、対照集団と比較した時の HS 患者の重大な心血管系事象（心筋梗塞及び脳卒中を含む）リスク及び死亡率（特に心血管事象による死亡率）の上昇に寄与している可能性がある（Garg et al, 2022; Egeberg et al, 2016b）。HS 患者の心筋梗塞の発現率は 1.52～2.9/1000 人年（Kridin et al, 2023; Andersen et al, 2020; Reddy et al, 2020）であり、冠動脈疾患の発現率は 9.9%であった（Pinter et al, 2020）。

疫学調査では HS と炎症性腸疾患の間には重要な関係があることが示されており、これらの症状は一般的な臨床症状、遺伝的感受性、免疫学的特徴を共有している（Egeberg et al, 2017）。HS 患者における炎症性腸疾患の発現率は、クローン病が 0.59/1000 人年、潰瘍性大腸炎が 0.97/1000 人年、特定不可能の炎症性腸疾患が 0.13/1000 人年であった。HS 患者の炎症性腸疾患の有病率は 1.4%～6.6%であった（Jørgensen et al, 2020; Cices et al, 2017）。また、HS 患者の約 50%は脊椎関節炎及び／又は関節症（変形性関節症を含む）を有すると考えられる（Lee et al, 2018; Shlyankevich et al, 2014）。これらのリスク因子に加えて、HS 患者ではホルモン機能障害が HS の病因に関連すると考えられ、多嚢胞性卵巣症候群の有病率は対照集団の 2.9%と比較して HS 患者で 9.0%であった（Garg et al, 2018b）。

HS は欧州の成人人口の約 1%に発症すると推定されており、女性患者と男性患者の比率は約 3 : 1 である（Jfri et al, 2021; Phan et al, 2020; Revuz et al, 2008; Naldi, 2006）。米国では、診断された HS の有病率は 0.1%未満であり、欧州と比較して低い可能性があるものの、米国及びその他の地域における診断未確定の HS の有病率を判断するためには更なる研究が必要である（McMillan, 2014）。米国では、黒人患者の発現率（30.6/100,000 人）は、白人患者（11.7/100,000 人）の 2.5 倍である（Garg et al, 2017b）。HS と診断された患者は、重度の乾癬と同程度の著しい QOL の低下を示すことが多く（Sartorius et al, 2009）、QOL の低下は病変の位置及び病変からの排膿に起因する。また、病変は疼痛及びコントロール不良の炎症の後遺症に起因する持続的な病的状態を引き起こすことが多い（Wolkenstein et al, 2007a; von der Werth and Jemec, 2001）。EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票（EQ-5D-3L）スケールを用いた測定では、HS による QOL の低下及び持続的な病的状態は、心疾患、糖尿病又は喘息と同程度又はそれ以上の機能障害を HS 患者にもたらすことが示されている（Riis et al, 2016a）。

本邦での HS 患者数に関するデータは限られている。本邦における HS の有病率は男性で高く、男性患者と女性患者の比率は 2～3：1 である（Hayama et al, 2020; Kurokawa and Hayashi, 2015）。本邦での疫学調査では、1 年間の調査で 100 人の HS 患者数が報告された（Kurokawa and Hayashi, 2015）。厚生労働省皮膚科研究班による中間報告でも、2012～2014 年度の 3 年間の調査で合計 300 人の HS 患者が報告された（Hashimoto and Terui, 2017）。処方データベースの調査によると、日本人の HS 患者は約 3000 人と推定された（Terui et al, 2018）。

1.2　目標適応症に対する現在の治療法

HS は診断の大幅な遅れ、エビデンスに基づく治療法の範囲が限られること、及び根治的治療法がないことから、概して、HS 患者におけるアンメットメディカルニーズは高い（Sabat et al, 2020）。更に、標準化された臨床診療及び最適な治療戦略がないため、HS の疾患管理は困難なものとなっている（Zouboulis et al, 2019a）。皮膚病変の程度、二次的病変の有無（皮膚瘻孔及び瘢痕の影響等）及び患者の心理社会的負担は、治療アプローチに影響を及ぼす。HS には様々な治療法が用いられてきたが、その多くは質の高い有効性データを伴わない。

国際的なガイドライン（United States HS Foundation、Canadian HS Foundation、European HS Foundation、European Academy of Dermatology and Venereology、Swiss Consensus Group、Brazilian Society of Dermatology）で一様に強く支持されている治療法は、病変内への副腎皮質ステロイド投与、外用クリンダマイシン、経口テトラサイクリン系薬剤、クリンダマイシン及びリファンピシンの併用療法、アダリムマブ、並びに広範囲な局所切除である（Hendricks et al, 2021）。

具体的には、HS 治療のための欧州 S1 ガイドラインでは、HS に対する治療を患者の主観的な影響及び客観的な重症度に基づき実施することが提案されている。局所的な再発病変に対しては古典的外科的療法又はレーザー療法で治療可能であるが、病変が広範囲に及ぶ場合には薬物単独療法又は根治手術及び薬物療法の併用が適切である。薬物療法には抗生物質（テトラサイクリン系、クリンダマイシン及びリファンピシンの併用）、アシトレチン及び生物学的製剤（アダリムマブ、インフリキシマブ）等の使用が考えられる（Zouboulis et al, 2015）。

HS は長年、純粋な炎症性疾患と考えられてきたが、最近の広範な微生物学的研究によって、病変内に日和見菌叢が常在することが明らかとなった（Ring et al, 2019; Guet-Revillet et al, 2017）。Hurley 病期分類で病期 I に該当する病変の半数では、皮膚病原菌は単一である。病期 I に該当する病変の残りの半数並びに病期 II 及び病期 III に該当する病変では、細菌叢は多菌性であり、嫌気性の強い細菌種が優勢である。重症度の上昇に従い細菌叢の多様性及び豊富さが増加する（Guet-Revillet et al, 2014）。そのため、臨床的重症度の表現型と微生物学的表現型は関連しており、重症度に応じて抗菌薬による治療戦略が異なることが示唆される（Zouboulis, et al, 2020）。

HS 治療としての全身性抗生物質の使用は、主にコホート研究又は非盲検ケースシリーズ研究に基づく（Sabat et al, 2020）。軽度の疾患に対しては外用抗菌薬を使用する（クロルヘキシジン等の外用消毒薬又はクリンダマイシン等の外用抗生物質）。クリンダマイシンは、HS を対象とした試験において、穏やかではあるものの HS に対する効果を示した唯一の外用抗生物質である（Clemmensen, 1983）。経口テトラサイクリン系薬剤は、複数のガイドラインで一貫して全身治療における第一選択薬として推奨されている。テトラサイクリンと外用クリンダマイシンを比較した 1 つの無作為化比較試験では、いずれの投与群でも膿瘍が 30%減少したことが示されたが、患者報告アウトカムの変化は顕著ではなかった（Jemec and Wendelboe, 1998）。ドキシサイクリンは、アダリムマブを用いた PIONEER 試験の一部の患者でアダリムマブ又はプラセボ（PBO）と併用され、いずれの投与群でも単独ではより良い結果と結びつかなかった（Kimball et al, 2016）。

通常、クリンダマイシンとリファンピシンの併用療法は第二選択として用いられる。他の多くの抗生物質と比較して、HS に対する当該併用療法は多く検討されている。一連のレトロスペクティブ研究及びプロスペクティブ研究のシステマティックレビューからは、HS 患者 187 例の奏効率が 71%～93%と報告されており、この併用療法が強く支持されている（Gener et al, 2009; van der Zee et al, 2009; Mendonca and Griffiths, 2006）。投与期間は通常 8～12 週間であり、軽度～中等度の患者には単独療法として、重度の患者には補助療法として、断続的に繰り返すことが可能である。第三選択として、メトロニダゾール／モキシフロキサシン／リファンピシンの 3 剤併用療法又は Dapsone がある（Alikhan et al, 2019）。メトロニダゾール、モキシフロキサシン及びリファンピシンを経口投与した HS 患者 28 例を対象とした一連のレトロスペクティブ研究では、Hurley 病期分類で病期 I に該当する患者 6 例中 6 例、病期 II に該当する患者 10 例中 8 例、病期 III に該当する患者 12 例中 2 例が完全な改善を示したと報告されている。投与期間は 1～12 ヵ月であったが、神経毒性を避けるためメトロニダゾールの投与は 6 週間で中止した。再発は頻繁に認められたが、多くの患者は 2 回目の投与で改善した（Join-Lambert et al, 2011）。Dapsone を評価したレトロスペクティブレビューでは、38%の患者に改善が認められたが、Hurley 病期分類で病期 III に該当する患者には改善が認められなかった（Yazdanyar et al, 2011）。投与期間は 3 ヵ月以上が推奨され、長期間の維持投与により改善が持続する可能性がある。改善率の低さ及びモニタリングの必要性から、Dapsone は Hurley 病期分類で病期 I 又は病期 II に該当する患者に対する第三選択薬に留められている。Ertapenem（1 日 1g）を静脈内投与した HS 患者 30 例では、Hurley 病期分類で病期 I 又は病期 II に該当する多くの病変部が臨床的寛解に達し、病期 III に該当する患者の多くで QOL が大きく改善した。Ertapenem

の投与中止に伴う再発が多く認められ、多くの患者で Ertapenem の投与中止後に追加の抗生物質が経口投与された（Join-Lambert et al, 2016）。

HS の更なる治療は疾患の程度と活動性によって異なり、薬物療法、抗アンドロゲン療法（女性の場合）、レチノイド全身投与、メトホルミン、外科的療法（根治的切除、造袋術及び天蓋切除等）及びレーザー療法等がある（Alikhan et al, 2019a; Alikhan et al, 2019; Zouboulis et al, 2015）。

アダリムマブ（ヒュミラ®、腫瘍壊死因子 α 阻害薬）は、中等度～重度の HS の治療薬として日米欧のすべての地域で承認されている唯一の医薬品である［当該適応症の最初の承認年月：2015 年 7 月（欧州）］。中等度～重度の HS を有する成人被験者 633 例を対象としたアダリムマブの 2 つの無作為化二重盲検 PBO 対照試験では、被験者の約 50%が Week 12 に臨床的改善を示した。また、両試験のパート 2（最長 36 週間の投与期間）では、初めにアダリムマブの週 1 回投与で改善が認められた被験者のうち、約 40%でその後もアダリムマブの効果の持続が認められた（Kimball et al, 2016）。

セクキヌマブ［コセンティクス®、選択的抗インターロイキン（IL）-17A モノクローナル抗体］は、欧州で 2023 年 5 月に承認された。近年、中等度～重度の HS を有する成人被験者を対象にした、セクキヌマブの 2 つの無作為化 PBO 対照二重盲検第 III 相臨床試験（SUNSHINE 試験、SUNRISE 試験）の結果が報告された。SUNSHINE 試験（541 例）では、セクキヌマブ 2 週間隔（Q2W）群の $HiSCR_{50}$ 達成率（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ベースラインから増加しなかった被験者の割合）は 45%であり、PBO 群（34%）と比較して有意に高かった。しかし、セクキヌマブ 4 週間隔（Q4W）群と PBO 群では、$HiSCR_{50}$ 達成率について顕著な差は認められなかった。SUNRISE 試験（543 例）の $HiSCR_{50}$ 達成率は、セクキヌマブ Q2W 群で 42%、セクキヌマブ Q4W 群で 46%であり、PBO 群（31%）と比較して顕著に高く、改善は試験終了（Week 52）まで持続した（Kimball et al, 2023）。

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、日本皮膚科学会から「化膿性汗腺炎診療の手引き 2020」が公表された（Hayama et al, 2021）。診断基準については、欧州 S1 ガイドラインの疾患の定義を参考にしており（Zouboulis et al, 2015）、HS は「毛包の慢性・炎症性・再発性の消耗性皮膚疾患である。通常、思春期以降に、アポクリン腺の多い部位の皮膚深層に有痛性炎症性病変が生じる。好発部位は腋窩と鼠径、肛門性器部、臀部である」と定義されている。HS の診断用語は、一般的な臨床所見に基づき国内外で使用されている。

本邦における HS の治療法には、海外と比較して明らかな違いは認められない。現在、本邦において HS の適応を有する薬剤はアダリムマブ以外にないが、「化膿性汗腺炎診療の手引き 2020」（Hayama et al, 2021）では欧州 S1 ガイドラインの治療法が参考にされており、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。

以上、HS 患者の病態を治療し、QOL を改善するための新たな治療法への重要なアンメットメディカルニーズが依然として存在している。

1.3　目標適応症に対する本剤開発の意義

ビメキズマブ（BKZ）は、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（IgG1）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。BKZ は HS の他に、尋常性乾癬、乾癬性関節炎（PsA）及び体軸性脊椎関節炎（axSpA）［強直性脊椎炎（AS）及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）］を含む免疫炎症性疾患の治療薬として開発が進められている。BKZ は IL-17A と IL-17F の両方を抑制し、選択的抗 IL-17A モノクローナル抗体であるセクキヌマブ及びイキセキズマブ、又は抗 IL-17 受容体 A モノクローナル抗体のブロダルマブといった他の IL-17 標的薬とは異なる特性を持つ。

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。IL-17A 及び IL-17F 両方の二重中和の優越性に関しては、尋常性乾癬を対象とした第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験）で臨床的に確認されており、PS0015 試験では、Week 16 及び 48 の両評価時点における皮膚症状の完全消失の達成（PASI スコアがベースラインから 100%改善）について、IL-17A 阻害薬のセクキヌマブに対する BKZ の優越性が示された（Reich et al, 2021）。

HS を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験（HS0001 試験）のデータ、その他の適応症（尋常性乾癬、PsA 及び axSpA）での BKZ の使用経験、及び HS に対する安全かつ効果的な治療に対する高いアンメットニーズを考慮し、中等度～重度の HS に対する治療への BKZ の使用について評価する BKZ の第 III 相臨床開発プログラムに着手した。

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、PsA 及び axSpA、HS 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 PsA 及び axSpA に対する承認も取得した。

本承認申請の裏付けのため、HS を有する被験者を対象とした 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 1 つの非盲検継続投与試験（HS0005 試験）を用いて、HS を対象とする BKZ の安全性プロファイルを評価した。HS の臨床開発プログラムに含まれ、BKZ の有効性及び安全性の裏付けに用いた各臨床試験の概要については、安全性に関する統合概要（ISS）Section 2 に示した。

1.4　化膿性汗腺炎を対象とした第 III 相臨床開発プログラムの概略

HS0003 試験及び HS0004 試験の概略を図 1-1 に、主な目的と結果の概略を表 1-1 に示した。

HS を対象とした BKZ の臨床開発プログラムは、同一かつ適切にデザインされた対照試験である 2 つの主要な第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）から構成された。HS0003 試験及び HS0004 試験は、中等度～重度の HS を有する被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験であった。

HS0003 試験及び HS0004 試験共に、16 週間の PBO 対照二重盲検期間が設定された。両試験の選択・除外基準は同一であった。被験者はベースライン時に無作為に割付けられた（Hurley 病期分類及び抗生物質の使用で層別化）。選択基準は対象とする患者集団を示し、中等度～重度の HS 患者集団の人口統計学的特性、疾患特性、及び HS に関連する合併症の複雑さを反映するものであった。

また、併用療法（過去の生物学的製剤、抗生物質、鎮痛薬及び HS のレスキュー治療等）に関して、HS の実臨床の現状も反映した。

HS0003 試験及び HS0004 試験共に、2 つの二重盲検期間（Week 0～16 の導入期間及び Week 16～48 の維持期間）で構成された。導入期間は、BKZ Q4W 投与、BKZ Q2W 投与及び PBO 投与を直接比較するために設定された。維持期間で BKZ を更に 32 週間投与することで、長期投与時の安全性及び有効性の評価が可能であった。また、この試験デザインにより、Week 16 に BKZ Q2W 投与から Q4W 投与に切り替えた群を対象とした、用量の低下が及ぼす影響の評価も可能であった。

維持期間完了後、適格と判断された被験者は非盲検継続投与試験（HS0005 試験）に参加することが可能であった。HS0005 試験に参加しない被験者については、両試験共に 20 週間の安全性追跡調査期間に移行した。

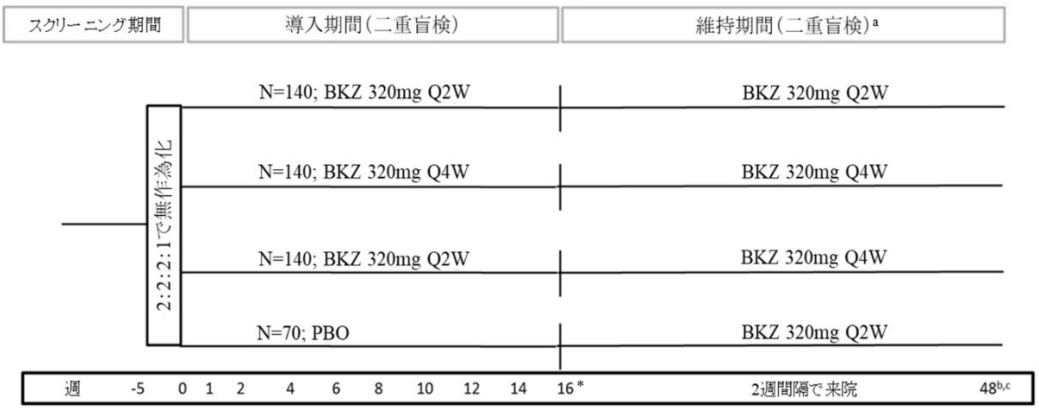
両試験で使用した Week 0～48 までの BKZ の用量、剤型及び投与スケジュールは同一であった。HS を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験では以下の用法・用量を評価した。

- Week 0～48 まで、BKZ 320mg を Q2W で投与
- Week 0～48 まで、BKZ 320mg を Q4W で投与
- Week 16 まで BKZ 320mg を Q2W で投与し、Week 16～48 まで BKZ 320mg を Q4W で投与
- Week 16 まで PBO を投与し、Week 16～48 まで BKZ 320mg を Q2W で投与

BKZ は、製剤処方として [redacted]mM 酢酸ナトリウム、220mM グリシン及び 0.04%容積重量（w/v）ポリソルベート 80 に BKZ 160mg/mL 原薬を pH 5.0 で封入した皮下注射用 1mL プレフィルドシリンジとして提供された。第 III 相臨床試験では、BKZ-True North シリンジ（TN）が使用された。

HS0003 試験及び HS0004 試験共に、Week 48 までのすべてのデータを CSR に示した。また、HS0004 試験のすべての安全性追跡調査データ、及び HS0003 試験の Week 48 のデータカットオフ日（2022 年 11 月 14 日）までに入手したすべての安全性追跡調査データを各臨床試験の CSR に含めた。非盲検継続投与試験（HS0005 試験）に移行しなかった HS0003 試験の被験者の安全性追跡調査データについては、データカットオフ日（2022 年 11 月 14 日）までに安全性追跡調査期間を完了した被験者のデータを HS0003 試験の Week 48 中間報告書（Week 48 CSR）に含めた。HS0005 試験に移行しなかったその他のすべての被験者の安全性追跡調査データについては、HS0003 試験の最終報告書（最終 CSR）に含める予定である。

図 1-1　HS0003 試験及び HS0004 試験の概略



AN：膿瘍及び炎症性結節、IMP：治験薬、OLE：非盲検継続投与、SFU：安全性追跡調査
*Week 16=primary endpoint ($HiSCR_{50}$ vs placebo)
a Study participants should have discontinued from the study from Week 32 on if no partial response was achieved (partial response was defined as ≥25% improvement in AN count relative to Baseline [Week 0] lesion values)
b Study participants who achieved an improvement of at least 25% in AN count continue in HS0005 (OLE study).
c 20-week SFU (from last IMP injection) for any study participant who discontinued from study prior to Week 48, or who did not continue in HS0005.

表 1-1　主要な第 III 相臨床試験の目的と結果の概要

試験番号/実施状況/報告書の形態	目的	結果
HS0003 試験/ 進行中/ Week 48 CSR [Week 48 データカットオフ日 (2022 年 11 月 14 日) までに得られた Week 48 データ及び安全性追跡調査データ]	中等度～重度の HS を有する被験者を対象とした BKZ の有効性及び安全性の評価	・ 中等度～重度の HS を有する被験者に BKZ 320mg を Q2W で投与した結果、Week 16 の疾患活動の徴候及び症状（$HiSCR_{50}$ 達成率で評価）について頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示され、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q2W 投与の優越性が認められた。臨床的に意義のある改善は速やかに認められ、48 週間の投与を通じて持続した。 ・ BKZ 320mg を Q2W で投与した結果、順位付けされた副次有効性評価項目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率を含む）についても統計学的有意性が示された。HiSCR の、より厳しい評価基準である $HiSCR_{75}$ でも臨床的に意義のある改善が速やかに認められ、48 週間の投与を通じて持続した。 ・ BKZ 320mg Q4W 投与では、主要有効性評価項目の改善に統計学的優越性が示されなかった。そのため、BKZ 320mg Q4W 投与のすべての順位付けされた副次評価項目に対する解析では、統計学的有意差を評価しなかった。BKZ 320mg Q4W 投与の主要有効性評価項目の結果は、数値的には BKZ 320mg Q2W 投与の結果と同程度であり、PBO 投与と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。 ・ Week 16 の最も強い皮膚疼痛［化膿性汗腺炎症状の日誌（HSSDD）］の改善率［臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準（HSSDD で評価する 1 週間で最も強い皮膚疼痛スコアがベースラインから 3 以上減少）に基づく］については、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群でベースラインからの改善が認められた。Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量の累積分布曲線は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群と PBO 群で明確に分かれ、皮膚疼痛の臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に関係なく各 BKZ 群で改善率が高くなることを示す更なるエビデンスが得られた。 ・ 導入期間では、$HiSCR_{75}$ 達成率及び $HiSCR_{90}$ 達成率が PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で速やかに上昇し、BKZ の更なる臨床反応の深さ及び持続性が認められた。用量反応性は認められなかった。臨床反応はいずれの投与群でも持続し、$HiSCR_{75}$ 達成率及び $HiSCR_{90}$ 達成率は Week 16 以降も Week 48 まで維持された。 ・ 全体的に、病変に関する評価指標［$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$、International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System（IHS4）、医師による化膿性汗腺炎の全般的評価（HS-PGA）、AN_{50}、AN_{75} 及び AN_{90}］、症状に関する評価指標［HSSDD 及び化膿性汗腺炎症状に関する質問

試験番号/実施状況/報告書の形態	目的	結果
		票（HSSQ）］及び健康関連 QOL［化膿性汗腺炎の QOL（HiSQOL）、DLQI 及び EQ-5D-3L）］について、有効性データの改善が認められた。これらの改善は臨床的に意義があり、速やか（おおむね 2～4 週間以内）に認められ、48 週間の投与を通じて持続した。また、PBO 投与と比較して、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与でこれらのベネフィットが認められた。 ・ Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、様々な有効性評価項目について改善が認められた。その改善の程度及び経時的変化は、導入期間及び維持期間共に BKZ を投与された被験者で認められた改善と一致した。 ・ 血漿中 BKZ 濃度は経時的に上昇し、Week 8 までに定常状態に達した。BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与した時、Week 48 にかけての血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値に明確な低下は認められなかった。 ・ 血漿中 BKZ 濃度は、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して抗 BKZ 抗体陽性被験者でわずかに低かった。抗 BKZ 抗体陽性被験者で、抗 BKZ 抗体が有効性及び安全性に及ぼす影響について、明確な傾向は認められなかった。 ・ 中等度～重度の HS を有する成人被験者に対して BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与した時の忍容性は良好であり、本試験で認められた安全性データは BKZ の既知の安全性プロファイルとおおむね一致した。全体的に、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象発現率は低かった。 ・ その他の注目すべき有害事象発現率はおおむね低く、投与群間で同程度であったが、真菌感染症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患並びに過敏症に該当する有害事象の発現率は、BKZ を投与された被験者で高かった。真菌感染症に該当する有害事象で認められた発現率の差は、主に口腔カンジダ症の発現によるものであった。 ・ 本試験の有効性及び安全性の結果から、HS を有する被験者に BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で 48 週間投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。
HS0004 試験/ 完了/ 最終 CSR (Week 48 及び安全性追跡調査)	中等度～重度の HS を有する被験者を対象とした BKZ の有効性及び安全性の評価	・ 本試験では主要目的が達成された。中等度～重度の HS を有する被験者に BKZ 320mg を Q4W 及び Q2W で投与した結果、Week 16 の疾患活動の徴候及び症状（$HiSCR_{50}$ 達成率で評価）について頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示され、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与の優越性が認められた。臨床的に意義のある改善は速やか

試験番号/実施状況/報告書の形態	目的	結果
		に認められ、いずれの BKZ 群でも 48 週間の投与を通じて持続した。 ・ いずれの BKZ 群でも順位付けされた副次有効性評価項目の 1 番目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率）について統計学的有意性が示された。HiSCR の、より厳しい評価基準である $HiSCR_{75}$ の臨床的に意義のある改善は速やかに認められ、いずれの BKZ 群でも 48 週間の投与を通じて持続した。 ・ 順位付けされた副次評価項目の 2 番目（Week 16 までの病変の再燃）について、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的有意性が示されなかったことから、当該副次評価項目までで閉検定手順が終了となった。Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率［臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準（HSSDD で評価する 1 週間で最も強い皮膚疼痛スコアがベースラインから 3 以上減少）に基づく］については、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群でベースラインからの改善が認められた。Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量の累積分布曲線は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群と PBO 群で明確に分かれ、皮膚疼痛の臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に関係なく各 BKZ 群で改善率が高くなることを示す更なるエビデンスが得られた。DLQI 総スコア及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）で認められた改善は、臨床的に意義のあるものと考えられたが、副次評価項目の 2 番目（病変の再燃）で統計学的有意性が示されなかった時点で正式な検定は終了となることから、これらの評価項目の統計学的有意性を明確にすることはできなかった。 ・ $HiSCR_{90}$ 達成率は Week 12 にかけて速やかかつ経時的に上昇し、Week 4～16 で PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった。以上のことから、BKZ の更なる臨床反応の深さ及び持続性が認められた。$HiSCR_{90}$ 達成率は、いずれの BKZ 群でも 48 週間の投与を通じて持続した。 ・ 全体的に、病変に関する評価指標（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$、IHS4、HS-PGA、AN_{50}、AN_{75} 及び AN_{90}）、症状に関する評価指標（HSSDD 及び HSSQ）及び健康関連 QOL（HiSQOL、DLQI 及び EQ-5D-3L）について、有効性データの改善が認められた。これらの改善は臨床的に意義があり、速やか（おおむね 2～4 週間以内）に認められ、48 週間の投与を通じて持続した。また、PBO 投与と比較して、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与でこれらのベネフィットが認められた。

試験番号/実施状況/報告書の形態	目的	結果
		・ Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、様々な有効性評価項目が速やかかつ顕著に改善した。その改善の程度及び経時的変化は、導入期間及び維持期間共に BKZ を投与された被験者で認められた改善と一致した。 ・ BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与のいずれにも有効性が認められた。用量反応性は認められなかった。 ・ 血漿中 BKZ 濃度は経時的に上昇し、Week 8 までに定常状態に達した。BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与した時、Week 48 にかけての血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値に明確な低下は認められなかった。 ・ 血漿中 BKZ 濃度は、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して抗 BKZ 抗体陽性被験者でわずかに低かった。抗 BKZ 抗体陽性被験者では、抗 BKZ 抗体が有効性及び安全性に及ぼす影響について、明確な傾向は認められなかった。 ・ 中等度～重度の HS を有する成人被験者に対して BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与した時の忍容性は良好であり、本試験で認められた安全性データは BKZ の既知の安全性プロファイルとおおむね一致した。 ・ 全体的に、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象発現率は低く、PBO 群と比較して全 BKZ 群でわずかに高かった。 ・ その他の注目すべき有害事象発現率はおおむね低く、投与群間で同程度であったが、真菌感染症に該当する有害事象及び過敏症に該当する有害事象の発現率は PBO 群と比較して全 BKZ 群で高かった。発現率の差は、真菌感染症に該当する有害事象では主に口腔カンジダ症、過敏症に該当する有害事象では高位語（HLT）「皮膚炎および湿疹」に含まれる有害事象の発現によるものであった。 － BKZ を投与され、炎症性腸疾患の既往歴を有さない 4 例に 8 件の炎症性腸疾患（definite 又は probable）と判定された有害事象が認められた。PBO 群では発現は認められなかった。 ・ 本試験の有効性及び安全性の結果から、HS を有する被験者に BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で 48 週間投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、 PBO：プラセボ

第 III 相非盲検継続投与試験（HS0005 試験）

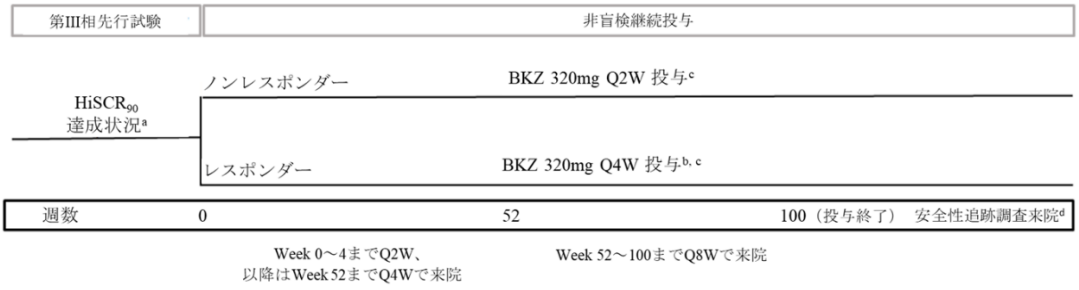
HS0005 試験の概略を図 1-2 に示した。

HS0003 試験及び HS0004 試験を完了し、適格と判断された被験者は、非盲検継続投与試験（HS0005 試験）に参加し、BKZ 320mg Q2W 又は Q4W の継続投与を受けることが可能であった。本試験では、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性に関するデータを、最長 100 週間継続して収集する。

本試験は進行中であり、安全性及び BKZ 曝露量に関する包括的な併合データを得るため、臨床的安全性のデータカットを 2022 年 11 月 15 日に実施した。

本試験に組み入れたすべての日本人被験者（HS0004 試験で Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者を含む）の Week 16 中間報告書（HS0005 Week 16 Japan CSR）（HS0004 試験における少なくとも 1 年間の BKZ の累積曝露期間データ、及び本試験で少なくとも 16 週間 BKZ を投与した時のデータを含む）を作成した。本中間報告書には、すべての日本人被験者の Week 16 までの有効性データ、2022 年 11 月 15 日のデータカットオフ日までに入手したすべての安全性データ、及び BKZ の自己注射が日本人被験者の安全性及び有効性に及ぼす影響の解析を含めた（1.7.2 項参照）。

図 1-2　HS0005 試験の概略



AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、OLE：非盲検継続投与

a Treatment allocation was based on $HiSCR_{90}$ responder status using the average lesion counts form Week 36, Week 40, and Week 44 of the study participant's feeder study (HS0003 or HS0004) compared against Baseline of their feeder study.

b For study participants NOT sustaining an average improvement in AN count of at least 90% versus Baseline (feeder study Baseline) over any 8-week consecutive period (based on lesion assessments performed at scheduled visits), or if the participant has a less than 75% improvement from Baseline (feeder study Baseline) in AN count at any single visit, the Investigator in consultation with the study participant may increase the dose to 320mg Q2W. No further dosing adjustments can occur for the study participant during the OLE Period. While it is the sole decision of the Investigator to adjust the dose, dose adjustments should be discussed with the Medical Monitor or Sponsor Study Physician.

c Study participants should discontinue from the study if no partial response is achieved (partial response is defined as ≥25% improvement in AN count relative to Baseline of the feeder study) over any 8-week consecutive period (based on lesion assessments performed at scheduled visits).

d Twenty weeks after final dose of bimekizumab.

1.5　目標適応症と推奨用量

HS に対して予定される BKZ の効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりとした。

［効能又は効果］

化膿性汗腺炎

［用法及び用量］

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 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。

HS 患者に対する推奨用量の設定根拠については 3.4 項に示した。

1.6　試験デザインの検討

すべての臨床試験は、ICH 及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関わるガイドライン並びに関連する規制要件に従って実施された。被験者はヘルシンキ宣言により付与されるすべての権利が認められた。すべての治験実施計画書は、適切な治験審査委員会、倫理委員会又はそれらに相当する機関による承認を受けた。各臨床試験の実施には、標準的な研究方法論を利用した。各試験を通じ、疾患の重症度の評価及び安全性のモニタリングには、標準的かつ一般的な臨床手法、検査及び統計的手順を用いた。

各臨床試験が米国、欧州及び本邦での承認申請に利用されることに鑑み、試験デザインの検討では、これらの各地域の規制当局から得られたフィードバックを考慮した。各規制当局からの助言については 1.7 項に示した。

第 II 相及び第 III 相臨床試験の臨床開発プログラムで検討された患者集団［第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）で、スクリーニング及びベースラインの両来院時に合計 5 ヵ所以上の炎症性病変（膿瘍及び炎症性結節の総数）を有する患者と定義］は、予定される適応症で本剤の使用が主に想定される中等度～重度の HS 成人患者を代表するものであった。また、第 II 相及び第 III 相臨床試験では、少なくとも 2 ヵ所の異なる解剖学的部位に HS 病変を有し（このうち 1 つの病変が Hurley 病期分類の病期 II 又は病期 III に該当）、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患者を組み入れた。被験者集団は、中等度～重度の HS 患者集団の人口統計学的特性、疾患特性、及び HS に関連する合併症の複雑さを反映するものであった。また、併用療法（過去の生物学的製剤、抗生物質、鎮痛薬及び HS のレスキュー治療等）に関して、HS の実臨床の現状も反映した。

現在の治療ガイドライン及び臨床診療に従い、抗生物質の使用ありに層別化された被験者に対しては、抗生物質としてテトラサイクリン系薬剤の全身投与が選択された。ベースライン（Visit 2）前の 28 日間は、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及び用量で使用し、試験参加中も少なくとも Week 16 までは一定の用法及び用量で使用した。頓用での抗生物質使用は、一定用量での使用とみなさなかった。Week 16 以降は、治験責任医師の判断に従い、必要に応じて全身性抗生物質の使用が認められた。

導入期間及び維持期間共に、全身性抗生物質のベースライン時（治験薬の初回投与日）又はベースライン後の開始（新たな抗生物質の使用開始又は使用中の抗生物質の用量／種類の変更）をレスキュー薬の使用とみなした。この基準に基づき、全身性抗生物質の使用開始から維持期間終了（Week 48）までの期間のデータをノンレスポンダーとして補完した。このアプローチは、全身性抗生物質の使用が有効性反応に影響を及ぼすと理論上考えられることを根拠に設定された。HS の疾患特有の症状に対する抗生物質の実臨床での使用状況（HS の治療ガイドラインに規定されたエビデンスに基づく抗生物質の使用を含む）をより反映させるために、主解析の補助的な事後解析を行った（4.1.3 項）。

選択基準及び除外基準は対象とする患者集団を反映しており、また、作用機序が類似している製品での既知の安全性プロファイル及び BKZ の新たな安全性プロファイルを考慮し、被験者の安全と健康を確保するものであった。

第 III 相臨床試験の臨床開発プログラムの試験デザイン及び評価項目（目標被験者数、試験対象集団の重症度、選択基準及び除外基準、試験期間、主要評価項目、病変に関する評価及び患者報告アウトカムに基づく評価、並びに安全性評価等）は、HS 患者を対象とした他の生物学的製剤の第 III 相臨床試験で用いられた試験デザイン及び評価項目をおおむね反映するものであった。BKZ を用いた臨床試験に特有の、順位付けされた副次評価項目［$HiSCR_{75}$、及び HS に特異的な目的に適合した症状に関する評価指標である最も強い皮膚疼痛（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく改善）等］及びその他の評価項目（$HiSCR_{90}$）は、より厳しい有効性評価指標であった。各有効性評価項目について、BKZ の効果の長期持続性も評価した。すべての試験で、適切な時期に BKZ の PK 及び免疫原性の特性に関する評価を実施した。

16 週間の二重盲検 PBO 対照の導入期間に、医師報告アウトカム及び患者報告アウトカムの両方の指標を用いて有効性を評価した。主要評価項目は $HiSCR_{50}$ 達成率であり、その定義は、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ベースラインから増加しなかった被験者の割合とした。これは、中等度～重度の HS を有する被験者において有効性を評価するためにバリデートされた臨床的評価指標である（Kimball et al, 2014）。

更に、HS を対象とした臨床試験の評価項目として確立されたコアドメインセットには、患者及び医療従事者の両者が合意し、同時に評価する 5 つのドメイン（疼痛、身体徴候、HS に特異的な QOL、全般的評価及び経過の進行）が含まれる。6 番目のドメインである症状も、患者の利害関係者から強い支持が得られたため、HIdradenitis SuppuraTiva cORe outcomes set International Collaboration によって推奨されている（Thorlacius et al, 2018）。

HS に対する治療効果を、病変に関連する評価指標（身体徴候ドメイン）（$HiSCR_{50/75/90/100}$、膿瘍の総数、炎症性結節の総数、膿瘍及び炎症性結節の総数、排膿性瘻孔の総数、IHS4、HS-PGA 等）で評価した。更に、以下に示すとおり、目的に適合した症状に基づく患者報告アウトカム指標（HSSDD、HSSQ）、確立された患者報告アウトカム指標（DLQI、EQ-5D-3L）、及び目的に適合した新しい患者報告アウトカム指標（HiSQOL）等の健康関連 QOL でも評価した。

これらの患者報告アウトカム指標を、BKZ 投与の有効性を患者の視点から評価するために用いた。UCB は、中等度～重度の HS 患者の中核的な症状を評価するために、目的に適合した新しい患者報告アウトカム指標である HSSDD を開発し、バリデートした。HSSDD は 5 項目から構成され、過去 24 時間の HS の中核的な症状（最も強い皮膚疼痛、平均的な皮膚疼痛、そう痒、臭気、及び病変部からの排膿又は毛細血管性出血）の重症度を、0（症状なし）～10（想定できる範囲で最悪の皮膚疼痛／そう痒／臭気がある、病変部から大量の排膿又は毛細血管性出血がある）の点数スケールで測定した。被験者は自宅で HSSDD を毎日記入し、各項目について週あたりの平均スコアが算出された。第 III 相臨床試験で収集した盲検データを用いて、スコアにおける精神測定特性及び臨床的に意義のある被験者ごとの改善の基準を探索した。アンカーに基づく方法及び分布に基づく方法の両方を用いて、最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）が 3～4 ポイント減少した場合を、臨床的に意義のある顕著な改善とした。最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）は、第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の有効性副次評価項目を支持する評価項目として選択された。また、HSSDD は、平均的な皮膚疼痛の経時的変化及び HS のその他の中核的な症状（そう痒、臭気、病変部からの排膿又は毛細血管性出血）の経時的変化に対する BKZ の有効性を更に評価するため、第 III 相臨床試

験の探索的評価項目に含まれた。臨床的に意義のある被験者ごとの改善の基準は、規制当局のガイダンス文書に基づき設定した。

HiSQOL は、もう一つの新しい、適切にデザインされ目的に適合した患者報告アウトカム指標であり、被験者の HS に特異的な健康関連 QOL を把握するために、文献レビュー、臨床専門家との議論及び患者への質的インタビュー（概念抽出インタビュー及び認知インタビューの組合せ）（Kirby et al, 2020b）に基づき開発した。HiSQOL は、第 III 相臨床試験の探索的評価項目を支持する評価項目として選択された。HiSQOL は 17 項目から構成され、過去 7 日間の各項目について 5 又は 7 段階の Likert-type 尺度を用いて評価する指標である。これらの項目は、症状（4 項目）、心理社会的状態（5 項目）並びに活動及び適応（8 項目）を評価する 3 つの下位尺度に分けられる。いずれの項目も、スコアの範囲は 0（まったくそう思わない）～4（非常にそう思う）であった。各項目のスコアを加算して、3 つの下位尺度スコア及び合計スコアを算出した。HiSQOL は、HS に特異的な健康関連 QOL の評価に対して良好な信頼性、妥当性及び反応性を示す（Kirby et al, 2021）。

その他の患者報告アウトカム指標として、DLQI、HSSQ、患者による化膿性汗腺炎重症度の全般印象（PGI-S-HS）、患者による化膿性汗腺炎重症度変化の全般印象（PGI-C-HS）、患者による皮膚疼痛重症度の全般印象（PGI-S-SP）、患者による皮膚疼痛重症度変化の全般印象（PGI-C-SP）、EQ-5D-3L、仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（特定の健康問題）（WPAI-SHP）及び Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9（TSQM-9）を用いた。

安全性については、以下の標準的な指標を用いて評価した。

- 重篤な有害事象を含む治験薬投与後に発現した有害事象
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）
- バイタルサインを含む身体検査の評価
- 12 誘導心電図の中央読影
- その他の安全性評価［第 III 相臨床試験ではこころとからだの質問票（PHQ-9）、第 II 相臨床試験では不安及びうつのスクリーニング尺度（HADS）を使用］
- 自殺傾向の評価［第 III 相臨床試験では電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）、第 II 相臨床試験ではコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を使用］

また、独立データモニタリング委員会が盲検下で実施されたすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験の安全性データを定期的にレビュー及びモニタリングし、心血管系事象判定委員会、神経精神系事象判定委員会、炎症性腸疾患判定委員会及び肝臓系事象判定委員会が第 III 相臨床試験の安全性データを定期的にレビュー及びモニタリングした。HS を対象とした BKZ の臨床開発プログラムで用いた安全性評価については、M2.7.4.1.1.5 項に示した。

1.7　規制当局との治験相談に関わる経緯

1.7.1　米国及び欧州

HS を対象とした臨床開発プログラムの策定にあたっては、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）のフィードバックを考慮した。国際共同第 III 相臨床試験の開始前に、HS を対象とした臨床開発プログラムについて、EMA より Scientific Advice（EMEA/H/SA/3306/4/2019/II、2019 年 7 月 25 日）を得た。また、FDA からは、[redacted]、[redacted]、統合解析

計画書（ISAP）に関する[redacted]、及び[redacted]（[redacted]等）を通じて、当該臨床開発プログラムに関する各種のフィードバックを得た。

HS を対象とした第 III 相臨床開発プログラムには、規制当局との相談に基づき、以下に示す重要な点が組み込まれた。

- 2 つの PBO 対照試験
- 反復投与の用法・用量の評価
- 適切な安全性データベース
- 新しい患者報告アウトカム指標（HSSDD）
- 中間事象としての全身性抗生物質の併用

1.7.2　日本

本邦における HS を対象とした BKZ の開発戦略については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と協議を行い、20[redacted] 年[redacted] 月に実施された[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：[redacted]）での議論を踏まえ、その方針を確定した。

具体的には、海外で策定した HS を対象とした第 III 相臨床開発プログラムに本邦からも参加した。この戦略に従い、日本人被験者を HS0004 試験［HS を有する被験者を対象に複数の地域で実施した同一のデザインを有する 2 つの第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）のうちの 1 つ］及び HS0005 試験（非盲検継続投与試験）において組み入れた。

本邦における HS 効能追加申請に関わる臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧を表 1-2 に示した。

本邦の承認申請資料は、欧州の HS 効能追加申請時に用いられた承認申請資料をベースとした。日本人被験者における長期有効性及び安全性データの補完（すべての被験者で、HS0004 試験及び HS0005 試験の通算で BKZ の曝露期間が少なくとも 1 年となった時点のデータの提示）並びに自己注射データの提示のため、HS0005 試験の日本人被験者のデータに基づく Week 16 Japan CSR を提出した。

各臨床試験の位置付けについて、HS に対する用法・用量設定の主な根拠となる第 II 相及び第 III 相臨床試験（HS0001 試験、HS0003 試験及び HS0004 試験）の CSR を評価資料として提出した。また、長期継続投与試験（HS0005 試験）の日本人被験者のデータに基づく Week 16 Japan CSR も評価資料として提出した。

表 1-2　本邦における化膿性汗腺炎効能追加申請に関わる臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

分類	試験番号	概要	日本人被験者の有無	評価/参考
第 II 相	HS0001	中等度～重度の HS を有する被験者を対象に、BKZ の有効性、安全性及び PK を評価する第 II 相、PBO 対照及び実薬参照試験	無	評価
第 III 相	HS0003	中等度～重度の HS を有する被験者を対象に、BKZ の有効性及び安全性を評価する第 III 相、PBO 対照、主要試験	無	評価
	HS0004	中等度～重度の HS を有する被験者を対象に、BKZ の有効性及び安全性を評価する第 III 相、PBO 対照、主要試験	有	評価
第 III 相長期継続投与	HS0005[a]	HS0003 試験又は HS0004 試験を完了した被験者を対象に、BKZ の長期安全性及び有効性を評価する継続投与試験	有	評価

BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、PBO：プラセボ
a In this application, a Week 16 CSR to complement the long-term efficacy and safety data of Japanese study participants and to provide data on self-administration in Japanese study participants was submitted.

2.　生物薬剤学に関する概括評価

2.1　製剤及び製造工程の開発の概要

BKZ の市販製剤は、製剤処方として [redacted]mM 酢酸ナトリウム、220mM グリシン及び 0.04% w/v ポリソルベート 80 に BKZ 160mg/mL 原薬を pH 5.0 で封入した単回使用の 1mL のプレフィルドシリンジとして提供される。BKZ 製剤の定性的及び定量的組成の詳細については、初回承認申請資料 M3.2.P.1 に記載した。

非臨床及び臨床開発プログラムで 5 種類の異なる原薬製造工程（Process 1、2、3、4 及び 5）を用いた。PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を適応症とした承認申請時に提出していない、HS を適応症とする本申請の裏付けのため実施した追加の臨床試験では、アセテートベース製剤並びに Process 4 及び 5 で製造した原薬を封入した製剤が用いられた。なお、HS を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）で用いられた Process 5 の原薬は、上市後の使用予定製剤にも用いられている。BKZ 原薬及び製剤製造工程の開発経緯の概要については初回承認申請資料 M2.7.1.1.1 に示し、詳細な説明を初回承認申請資料 M3.2 に記載した。

HS を有する被験者を対象とした主要な第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）におけるプレフィルドシリンジの包装形態は、UCB の他の市販薬でも用いられている TN 製剤であった。上市後の使用予定製剤におけるプレフィルドシリンジの包装形態は BKZ 安全機能付シリンジ（SS）1mL（BKZ-SS-1mL）又は BKZ オートインジェクター（AI）1mL（BKZ-AI-1mL）とした。BKZ-SS-1mL は [redacted] を、BKZ-AI-1mL は [redacted] を [redacted] したものである（いずれの製剤も単一の一体型ユニットであり、再利用はできない）。

2.2　BKZ 皮下投与時のバイオアベイラビリティ

BKZ を用いて実施したバイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験については、初回承認申請資料 M2.7.1.2.1 及び M2.7.1.4.2 に要約した。HS を適応症とする本承認申請に際し、新たなバイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は実施していない。

BKZ の CL/F 及び V/F について、HS 患者と PsA、axSpA 及び尋常性乾癬患者の間で違いが認められた（CL0561 解析）。解析から、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬患者と比較して、体重 90kg の HS 患者では CL/F が 31%、V/F が 18%上昇することが示された（M2.7.2.2.2.4 項）。HS 患者で認められた CL/F 及び V/F の違いが、絶対的バイオアベイラビリティに起因するかは不明である。

皮下投与後の BKZ の絶対的バイオアベイラビリティを推定するため実施した母集団 PK 解析（CL0538 解析及び CL0453 解析）の方法と結果については、M2.7.1-PsA/axSpA 3.1 項及び初回承認申請資料 M2.7.1.2.3.1 に示した。CL0453 解析の評価で、健康被験者及び軽度～中等度の尋常性乾癬患者から得たデータに基づく BKZ 皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%と結論付けられた。

2.3　上市後の使用予定製剤を用いた自己注射に関するデータ

2.3.1　上市後の使用予定製剤の開発

HS を有する被験者を対象とした主要な第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）におけるプレフィルドシリンジの包装形態は、UCB の他の市販薬（シムジア®）でも用いられている TN 製剤であった。

上市後の使用予定製剤におけるプレフィルドシリンジの包装形態は BKZ-AI-1mL 又は BKZ-SS-1mL とした。これら 2 つの製剤は、尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に製造販売承認を得ており、PsA 及び axSpA に対する効能追加が承認された際には、PsA 及び axSpA 患者においても同製剤が使用される。

3 つの異なる包装形態の製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL と BKZ-TN）による BKZ の PK への影響は認められず、各製剤間で生物学的同等性が示された（初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.3）。

2.3.2　BKZ の自己注射に関するデータ

中等度～重度の尋常性乾癬、PsA 又は axSpA を有する被験者、並びにその医療従事者及び介護者を対象にヒューマン・ファクター・バリデーションテストを実施した。

BKZ-SS-1mL 製剤及び BKZ-AI-1mL 製剤を用いた、大腿部又は腹部への安全かつ効果的な自己皮下注射には、適切な器用さ及び手指の動きの協調性が必要である。HS 患者は、腋窩、鼠経部、肛門及び胸部に発現する腫脹及び疼痛病変を特徴とする慢性症状を有する。尋常性乾癬患者には、銀白色の角質層に覆われた紅斑の隆起が症状として認められ、これらの紅斑又はプラークの多くは頭皮、膝、肘及び腰部に頻繁に発現する。PsA 及び axSpA 患者では、可動性、器用さ、触覚及び視覚が著しく制限される可能性がある。

ヒューマン・ファクター・バリデーションテストの結果から、中等度～重度の尋常性乾癬、PsA 又は axSpA を有する被験者で、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた BKZ の安全かつ効果的な自己注射が可能であることが示された。患者が直面する器用さに関する課題は、HS 患者と尋常性乾癬、PsA 又は axSpA 患者で同程度と考えられるため、同一の BKZ の自己注射用製剤を用いる場合、中等度～重度の尋常性乾癬、PsA 又は axSpA を有する被験者から得られた知見は、HS 患者（並びにその医療従事者及び介護者）に外挿可能であると考えられる。このため、HS に特化したヒューマン・ファクター・バリデーションテストは不要であると判断し、実施しなかった。

2.3.3 投与部位に関するデータ

尋常性乾癬を対象とした主要な第 III 相臨床試験では、大腿部、腹部又は上腕部への投与が可能であった。DV0002 試験及び DV0006 試験では、上腕への自己注射は適さないと考えられたため、大腿部又は腹部のいずれかへの自己注射が行われた。投与部位が異なる場合も血漿中 BKZ 濃度は同程度であった。大腿部又は腹部を投与部位とした自己注射用製剤を評価する試験及び上腕部への投与が可能であった主要な第 III 相臨床試験で、血漿中 BKZ 濃度は同程度であった。本データから、BKZ の吸収は大腿部、腹部又は上腕部で同程度であることが示された（初回承認申請資料 M2.7.1.3.6.2）。

2.3.2 項に示したとおり、ヒューマン・ファクター・データから中等度～重度の尋常性乾癬患者で、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた BKZ の安全かつ効果的な投与が可能であることが示された。本データは、同一の BKZ の製剤を用いる場合、HS 患者（並びにその医療従事者及び介護者）に外挿可能であると考えられる。

2.3.4 日本人被験者の自己注射に関するデータ

日本人被験者における自己注射については HS0005 試験で評価した。日本人 HS 患者における自己注射に関するデータを解析し、4.3.3.2 項及び 5.4.3.5 項並びに HS0005 Week 16 Japan CSR の日本人被験者の自己注射の項に示した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

BKZ の臨床薬理プログラムでは、中等度～重度の HS を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータに基づき、BKZ の PK、PD、免疫原性、用量-曝露-反応関係及び用量-曝露-安全性特性を評価した。BKZ の臨床開発プログラム全体を通じて、PD 評価には臨床反応（HiSCR 達成率）を用いた。有効性評価を除き、その他の PD 解析又は PD マーカー解析は実施しなかった。

3.1 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした BKZ の臨床薬理

HS を適応症とした BKZ の臨床開発プログラムの一環として、以下に示す 3 つの臨床試験を実施し、PK 解析に用いた（M2.7.2 表 1-1）。

- 中等度～重度の HS を有する被験者を対象とした、有効性及び安全性試験 3 試験（第 II 相 1 試験及び第 III 相 2 試験）の結果から BKZ の PK、PD 及び免疫原性を含むデータを補足的に示した。これらの臨床試験（HS0001 試験、HS0003 試験及び HS0004 試験）の概要を M2.7.3 及び M2.7.4 に示した。

BKZ はモノクローナル抗体であるため、本臨床開発プログラムではヒト生体試料を用いた *in vitro* での透過試験、代謝試験又は薬物代謝相互作用試験は実施しなかった。

3.2 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした BKZ の薬物動態

PK 及び共変量効果に対する理解を確かなものにするため、HS を有する被験者を対象とした母集団 PK モデルを構築した。本解析には、HS0001 試験から入手した 12 週間の医師／被験者盲検データ、並びに HS0003 試験及び HS0004 試験から入手した 48 週間（16 週間の導入期間及び 32 週間の

維持期間）の二重盲検データが含まれた。データセットには、HS を有する被験者 1035 例から得られた、BKZ 320～640mg の用量範囲で反復皮下投与した時の PK 測定値 8891 件が含まれた。

HS を有する被験者における BKZ の PK は、健康被験者や尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を有する被験者の結果と異なっていた。用法・用量で正規化した場合、全体的に HS を有する被験者の血漿中 BKZ 濃度の中央値は、その他の集団と比較して低かった（M2.7.2.3.1 項）。

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータに基づく BKZ の吸収、分布及び消失パラメータを初回承認申請資料 M2.7.2.3.1 に示した。尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータに基づく BKZ の吸収、分布及び消失パラメータを M2.7.2-PsA 3.1 項及び M2.7.2-axSpA 3.1 項に示した。これまでの BKZ の臨床開発プログラムの臨床試験データや母集団 PK 解析によって示されているように、検討した用法・用量に渡って用量比例的な線形の PK が示された。尋常性乾癬、PsA 及び axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する被験者で BKZ の PK 特性は同様であった。

しかし、母集団 PK 解析では、前述の適応症を有する被験者と比較して、HS を有する体重 90kg の被験者で BKZ の CL/F が 31%、V/F が 18%高くなることが示され、$t_{1/2}$ は 20 日と推定された（M2.7.2.2.2.4.1 項）。この結果、BKZ 320mg を Q4W で投与した時の定常状態の血漿中 BKZ 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。

臨床薬理プログラムから得られた主な結果については M2.7.2 に要約した。

PK/PD 解析

血漿中 BKZ 濃度と HiSCR 達成率の間に用量-曝露-反応関係が確立された。

BKZ 初回投与以降の BKZ 用量／曝露量と HiSCR 達成率の間の関係を説明するため、曝露-反応最終モデルに基づくシミュレーションを行った。シミュレーションの結果、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与のいずれでも、導入期間（Week 16 まで）及び維持期間に同程度の HiSCR 達成率を示すことが予測された（M2.7.2.2.2.4.2 項）。

曝露-反応モデルで探索した共変量［体重、罹病期間、喫煙状況、ベースラインの膿瘍及び炎症性結節数、過去の生物学的製剤の使用、ベースラインの抗生物質の使用、BMI、性別、人種、地理的地域、高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）値並びに抗 BKZ 抗体／中和抗体の発現状況］のうち、喫煙状況並びにベースラインの膿瘍及び炎症性結節数のみが HiSCR 達成率に影響を及ぼすことが分かった。シミュレーションの結果、喫煙者／元喫煙者と比較して、非喫煙者で HiSCR 達成確率が約 10%高くなること、ベースラインの膿瘍及び炎症性結節数が多い被験者（20 以上）で HiSCR 達成確率が約 5%～10%低くなることが予測された。なお、シミュレーションでは、Q2W で投与した場合に喫煙者／元喫煙者又はベースラインの膿瘍及び炎症性結節数が多い被験者で HiSCR 達成率に意味のある上昇がみられるという結果は示されなかった（M2.7.2.2.2.4.2 項）。

用量-曝露-反応関係の結果から、特定の部分集団（体重の重い部分集団を含む）に対する用量調整は必要なく、推奨用法・用量と異なる用法・用量によりベネフィットが得られそうな部分集団は見当たらなかった。

HS を有する日本人被験者の PK

HS を有する日本人被験者の PK データは HS0004 試験から得られた。日本人集団の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）（27 例）は被験者数が少ないため、比較の解釈に

は注意が必要であるものの、日本人集団の血漿中 BKZ 濃度は全体集団の PK-PPS と同程度であった（M2.7.2.2.2.3.2 項）。

3.3 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした免疫原性

第 III 相臨床試験の免疫原性の併合データのすべての評価を免疫原性に関する統合概要（ISI）に示し、要約を M2.7.2.3.6 項に示した。

全体的に、抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性が中等度～重度の HS を有する被験者の有効性（Week 48 までの HiSCR 達成率で評価）及び安全性に及ぼす影響は、臨床的に意味のあるものではなかった。

HS を対象とした第 III 相臨床試験では、治験薬投与前の抗 BKZ 抗体保有率は低く、予想された範囲内であった。

HS を対象としたすべての臨床試験で抗 BKZ 抗体の有無を評価した。第 III 相臨床試験では、抗 BKZ 抗体によって BKZ の標的である IL-17 との結合が中和されるか否かを評価するため、抗 BKZ 抗体アッセイ法に IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーに特異的な競合リガンド結合中和抗体アッセイ法が更に補完された。頑健な抗 BKZ 抗体及び中和抗体アッセイ法を用いることで、免疫原性の結果の信頼性が担保されている。このような分析法のライフサイクルマネジメントは、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の測定方法の持続的な改善を確実なものとし、その科学性及び最新の薬事規制ガイドラインへの準拠を維持している。

全体的に、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況に関わらず、BKZ 投与により $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率に臨床的に意義のある改善が認められた。また、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の形成は、PK 及び安全性の結果に意味のある影響を及ぼさず、中等度～重度の HS 患者に対する BKZ の良好なベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼさなかった。

- HS を対象とした第 III 相臨床試験データを用いた免疫原性の併合解析では、抗 BKZ 抗体及び中和抗体陽性と血漿中 BKZ 濃度の低下に関連が認められ、血漿中 BKZ 濃度は抗 BKZ 抗体の発現状況に影響されることが示された。この影響は用法・用量に依存せず、HS を有する被験者を対象とした母集団 PK 解析において、抗 BKZ 抗体陽性被験者で BKZ の CL/F が 8.3%上昇することが確認された
- Week 16 の全データ及び PBO との比較データのいずれでも、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況に関わらず、$HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率共に臨床的に意味のある改善が認められた。しかし、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 投与を受けた被験者で特に傾向が認められなかったのに対し、BKZ 320mg Q2W 投与を受けた被験者では、抗 BKZ 抗体及び中和抗体陽性の被験者と比較して、抗 BKZ 抗体及び中和抗体陰性の被験者で達成率が高かった。Week 48 でも同様の傾向が抗 BKZ 抗体陰性被験者で認められたが、中和抗体陰性被験者では認められなかった。Week 16 又は 48 の抗 BKZ 抗体価（トラフ値／治験薬投与前の評価時点で定義）の上昇に伴って $HiSCR_{50/75}$ 達成率が低下する傾向はみられなかった
- 入手可能なデータから、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況は、HS を有する被験者の BKZ の安全性プロファイルに臨床的に意味のある影響を及ぼさず、重篤又は高度の過敏症に該当する事象と関連がないことが示された

HS を有する日本人被験者の免疫原性

HS を有する日本人被験者の免疫原性データは HS0004 試験から得られた。日本人被験者数は少なかったため、解釈には注意が必要であるものの、抗 BKZ 抗体の結果について日本人集団と全体集団で同様の傾向が認められた（HS0004 CSR、M2.7.6）。

3.4　化膿性汗腺炎における推奨用法・用量

臨床用法・用量の決定（1.5 項）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。

全体的なデータに基づき、中等度～重度の HS 成人患者に対する BKZ の推奨用量は、「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」とした。

3.4.1　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。

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。また、Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率、炎症性結節数、及び皮膚疼痛の改善率を評価する患者報告アウトカムのベースラインからの変化について、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。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には、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。

主要な第 III 相臨床試験である HS0003 試験及び HS0004 試験の主要及び副次有効性評価項目の結果については、M2.7.3 表 1-1 に要約する。

3.4.2　維持期間

維持期間では、個々の第 III 相臨床試験及び併合解析共に導入期間にみられた改善の持続性が認められ、いずれの投与群でも Week 16～48 の $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率の改善の維持又は更なる改善が認められた。Week 16～48 の炎症性結節数の減少は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で同程度であり、いずれの投与群でも BKZ 320mg Q4W/Q4W 群と比較してベースラインから大きく減少した。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（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 以降に BKZ 320mg を Q4W で投与することを支持するものであった。

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。シミュレーションの結果、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。これらのデータは、「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補足するものであった。更に、本解

析から体重に関わらず臨床反応が同程度である傾向が認められたため、体重の重い患者に対して体重に基づく用量調整の必要はないことが確認された。

また、第 III 相臨床試験で、BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、すべての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。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、M2.7.4.2 項）。

申請用法・用量の詳細については、M2.7.2.3.7.1 項に示した。

3.4.3　推奨用法・用量

結論として、安全性、有効性及び曝露-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考えられた。

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）

4.　有効性の概括評価

本承認申請で示した主要な第 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、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）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。

更なる有効性の追加の補助データとして、第 II 相臨床試験である HS0001 試験の要約を M2.7.3.2.2.1 項に示した。

本邦における承認申請のための有効性の補助データとして、第 III 相臨床試験である HS0005 試験の日本人被験者の結果（先行試験及び HS0005 試験の通算で BKZ の累積曝露期間が少なくとも 1 年となったデータ）を M2.7.3.2.3.1 項に示した。

4.1 主な試験デザイン

主要な第 III 相臨床試験の概要を 1.4 項及び M2.7.3.2.1 項に示した。

4.1.1 試験デザイン

HS0003 試験及び HS0004 試験は同一のデザインを有する臨床試験である。両試験共に、中等度～重度の HS を有する被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価する、主要な第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験である。

両試験の試験デザインは、BKZ の 2 つの用法・用量（Q2W 及び Q4W）について、疾患の早期改善及び効果の持続性の評価を可能とするものであった。両試験共に、スクリーニング期間（2～5 週間）、導入期間（16 週間）及び維持期間（32 週間）を含む治療期間（48 週間）、並びに安全性追跡調査期間（治験薬最終投与後 20 週間）で構成された。安全性追跡調査については、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に参加しない被験者、又は治験薬の投与を早期中止した被験者を対象とした。

両試験共に、対象とする患者集団を反映しており、人口統計学的特性、疾患特性及び HS に関連する合併症の観点から、中等度～重度の HS 患者集団が有する複雑さを反映するようにデザインされた。選択基準及び除外基準は、併用療法（過去の生物学的製剤、抗生物質、鎮痛薬及び HS のレスキュー治療等）に関して HS の実臨床の現状を反映するものであった。HS0003 試験及び HS0004 試験の選択基準は、ベースラインの 6 ヵ月以上前に既往歴及び身体所見に基づき HS と診断された成人で、少なくとも 2 ヵ所の異なる解剖学的部位に HS 病変を有し（このうち 1 つの病変が Hurley 病期分類の病期 II 又は病期 III に該当）、中等度～重度の HS（合計 5 ヵ所以上の炎症性病変が認められると定義）を有し、HS に対して全身性抗生物質が使用され、効果不十分であった患者であった。

HS0003 試験及び HS0004 試験共に、用法・用量として BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与（いずれも皮下投与）を評価した。この用法・用量は、第 II 相臨床試験（HS0001 試験）の結果及び BKZ の他の適応症での使用経験に基づき選択した（3.4 項）。

4.1.2 有効性評価項目

HS0003 試験及び HS0004 試験の検定順序に基づく有効性主要及び副次評価項目を表 4-1 に示した。有効性主要及び副次評価項目の検定順序を HS0003 Week 48 CSR Figure 6-1 及び HS0004 CSR Figure 6-1 に示した。HS0003 試験及び HS0004 試験で用いた主要評価項目及びすべての副次評価項目については、ISAP Table 4-3 に要約した。その他の評価項目については各 CSR 及び M2.7.6 に示した。

有効性については、医師が評価する病変に関する評価指標、並びに症状及び健康関連 QOL に関する患者報告アウトカムを用いて評価した。有効性主要評価項目（$HiSCR_{50}$）は、中等度～重度の HS を有する被験者の有効性を評価するためにバリデートされた臨床的評価指標である（Kimball et al, 2014）。2 つの第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の有効性主要評価項目は、いずれも Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率であった。

HS 病変が患者に深刻な身体的、感情的及び心理的影響を及ぼすことを考慮して、HS を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでは、HiSCR のより厳しい評価基準［Week 16 の $HiSCR_{75}$（順位付けされた副次評価項目）並びに $HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$（その他の評価項目）］を用いて有効性を評価した。同様に、HS に関連する皮膚疼痛が患者に及ぼす影響（Thorlacius et al, 2018）を考慮して、順位付けされた副次評価項目としてベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者における臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準（HSSDD で評価する 1 週間で最も強い皮膚疼痛スコアがベースラインから 3 以上減少と定義）に基づく Week 16 の皮膚疼痛の改善を評価した。

HS0003 試験及び HS0004 試験は、病変（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$、IHS4、HS-PGA、AN_{50}、AN_{75}、AN_{90}、並びに膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節及び排膿性瘻孔の総数の減少）、症状（HSSDD 及び HSSQ）及び健康関連 QOL（HiSQOL、DLQI 及び EQ-5D-3L）に関する評価指標の速やかな効果､改善の深さ及び 48 週間の治療期間を通じた改善の持続性についての有効性データを総合的に評価するためにデザインされた。これらの既存及び新規評価項目（$HiSCR_{75/90/100}$ 達成率、IHS4、HS による皮膚疼痛の改善率、HiSQOL）は、HS 専門家コミュニティに広く受け入れられ、次世代の評価項目と考えられている。

表 4-1　第 III 相臨床試験の有効性主要及び副次評価項目の概要

	HS0003 試験	HS0004 試験
主要評価項目		
$HiSCR_{50}$ 達成率	Week 16	Week 16
副次評価項目		
$HiSCR_{75}$ 達成率	Week 16	Week 16
病変の再燃 (膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから 25%以上増加し、かつ絶対値として 2 ヵ所以上増加した場合)	その他の評価項目 [a]	Week 16
DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量	Week 16	Week 16
最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD の「最も強い皮膚疼痛」で評価する 11 段階の点数スケールから算出）のベースラインからの絶対変化量	Week 16	Week 16
皮膚疼痛の改善率（HSSDD で評価する 1 週間で最も強い皮膚疼痛スコアのベースラインからの減少が臨床的に意義のある変化の基準以上であった場合を改善と定義）	Week 16	Week 16

a Flare was a secondary endpoint in HS0004 and was an “Other” endpoint in HS0003.

4.1.3　統計手法

統計解析手法には規制当局のガイダンスに則したものを用いた。

欠測値の取扱い方法及び主要な第 III 相臨床試験の個々の試験データに対して実施した多重性の制御についての詳細を、各試験の SAP に示した（HS0003 SAP、HS0004 SAP）。

特定の部分集団における有効性を検討すると共に、併合した患者集団を用いてより正確な BKZ の治療効果を PBO と比較し推定するため、HS0003 試験及び HS0004 試験の PBO 対照期間の有効性データを併合し、Pool E1 とした。HS0003 試験及び HS0004 試験は二重盲検 PBO 対照試験であり、完全かつ主要な第 III 相臨床試験であった。両試験は同一のデザインを有することから、選択・除外

基準も同一であった。また、両試験のベースラインから Week 16 までの用量、剤型及び投与スケジュールは同一であった。HS0001 試験は BKZ 群を含む PBO 対照試験であるが、PBO 対照期間が第 III 相臨床試験（16 週間）と比較して短く（12 週間）、かつ第 III 相臨床試験にはない負荷用量の設定があったため，併合データに含めなかった。

HS0003 試験及び HS0004 試験の 48 週間の二重盲検期間（導入期間及び維持期間）の有効性データを併合し、Pool E2 とした。Pool E2 を用いて、BKZ 320mg Q2W 群及び BKZ 320mg Q4W 群のベースラインから Week 48 までの長期有効性データを評価した。また、BKZ 320mg の Q2W 投与から Q4W 投与への用量の低下が及ぼす影響を検討すると共に、ベースラインで PBO 投与に割り付けられ、Week 16 以降に BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者における治療効果の発現及び維持について示した。

主要評価項目の補助解析及び感度分析は、主解析と同じ統計モデル［1. non-responder imputation（NRI）法による欠測値の補完、2. Tipping point 解析-worst case scenario 及び 3. 欠測値の補完を行わないデータ（OC）］を用いたロジスティック回帰分析で解析した。また、補助的な Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施した。

HS を対象とした BKZ の第 III 相臨床試験では、HS の疾患特有の症状に加え、HS に関連しない感染症の治療のため、実臨床と同様に全身性抗生物質が使用された。有効性の主解析では、理由を問わず、すべての全身性抗生物質の使用を中間事象と定義し、抗生物質の使用開始から治療期間終了（Week 48）までの期間のデータをノンレスポンダーとみなした。このアプローチは、全身性抗生物質の使用が有効性反応に影響を及ぼすと理論上考えられることを根拠に設定された。しかし、HS の疾患特有の症状に対する抗生物質の実臨床での使用状況（HS の治療ガイドラインに規定されたエビデンスに基づく抗生物質の使用を含む）をより反映させるため、以下に示す 2 つの事後解析を追加で実施し、HS に関連しない全身性抗生物質の使用が有効性評価項目に及ぼす影響を評価した。

- HS のレスキュー治療としての全身性抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［HS-antibiotics（HS-ABX）］：治験責任医師は、全身性抗生物質が HS のレスキュー治療として使用されたか否かを症例報告書に記録することが可能であった。本解析では、HS のレスキュー治療として抗生物質の使用が記録された場合のみを中間事象とみなした。ISAP Section 4.3.6 に詳細を定義し、modified nonresponder imputation（mNRI）（HS-ABX）として示した
- 国際的なガイドラインで推奨される薬剤クラス別の全身性抗生物質の使用を中間事象とみなす方法（Class-ABX）：HS の治療に使用された全身性抗生物質のうち、国際的なガイドラインで推奨される抗生物質を医薬品コードで特定し、それらが使用された場合を中間事象とみなした。ISAP Section 4.3.7 項に詳細を定義し、mNRI（Class-ABX）として示した

M2.7.3.1.3.4.4.4 項に示したとおり、全身性抗生物質使用後のすべてのデータを治療不成功とみなす主解析の方法では、治療期間全体を通じて BKZ の治療効果（及び HS に対するその他の潜在的な治療）が過小評価されることが示唆された。そのため、個々の臨床試験及び併合データの Week 16 の有効性の主解析について、事前に規定した解析で得られた結果を示すと共に、追加の補助解析で得られた結果も示した。更に、48 週間の治療期間を通じた有効性データの提示及び要約では、mNRI（HS-ABX）の解析方法を重視した。

併合データに対して実施した統計解析の詳細については ISAP に示した。

4.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

合計 1014 例の中等度～重度の HS を有する被験者が、第 III 相臨床試験である HS0003 試験及び HS0004 試験で無作為化され、BKZ 又は PBO のいずれかの投与を受けた［有効性に関する統合概要（ISE）Table 2.1.1.1］。

Pool E1 では、導入期間を完了した被験者の割合は全体的に高かった（ISE Table 1.1.1.1）。HS0003 試験及び HS0004 試験共に、導入期間（二重盲検期間）に試験を中止した被験者の割合は低かった（HS0003 Week 48 CSR Table 1.1.2.1、HS0004 CSR Table 1.1.2.1）。16 週間の導入期間を完了した被験者の割合は、HS0003 試験で 89.3%、HS0004 試験で 91.2%であった（HS0003 Week48 CSR Table 1.1.2.1、HS0004 CSR Table 1.1.2.1）。

維持期間に移行した被験者の割合は HS0003 試験で 88.7%、HS0004 試験で 91.0%であり、導入期間を完了した被験者の多くが維持期間に移行した（HS0003 Week48 CSR Table 1.1.2.3、HS0004 CSR Table 1.1.2.3）。維持期間に移行した被験者のうち、32 週間の維持期間を完了した被験者の割合は HS0003 試験で 74.3%、HS0004 試験で 83.6%であった（HS0003 Week48 CSR Table 1.1.2.2、HS0004 CSR Table 1.1.2.2）。維持期間で多く報告された中止理由は同意撤回（有害事象に起因しない）（HS0003 試験 9.8%、HS0004 試験 7.8%）及び有害事象（HS0003 試験 6.0%、HS0004 試験 3.7%）であった。

HS0003 試験では、無作為化された被験者のうち 99.2%が導入期間を開始し、65.9%が維持期間を完了した（HS0003 Week 48 CSR Table 1.1.2.3）。HS0004 試験では無作為化された被験者のうち 99.4%が導入期間を開始し、76.0%が維持期間を完了した（HS0004 CSR Table 1.1.2.3）。

HS を対象とした第 III 相臨床試験のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、全体的に投与群間で均衡しており、中等度～重度の HS の患者集団の特性を反映していた。全被験者の平均年齢は 36.6 歳で、半数超が女性（56.8%）であった。多くが白人（79.7%）で、非ヒスパニック又は非ラテン系（93.0%）であり、黒人は 10.8%であった。全被験者の体重の平均値は 97.2kg、BMI の平均値は 33.06kg/m^2 であった（M2.7.3.3.1.1.1 項）。

罹病期間の平均値は 8.00 年、ベースラインの hs-CRP の平均値は 17.52mg/L であった。ベースラインの Hurley 病期分類については、病期 II が 55.7%、病期 III が 44.3%であった。ベースライン時に抗生物質を使用していた被験者の割合（8.5%）は低かった。HS-PGA については、「中等症」及び「極めて重症」に該当する被験者がそれぞれ 44.3%及び 44.8%であり、「重症」に該当する被験者（10.7%）は少なかった。IHS4 スコアの平均値は 34.2（重症に該当）であった。最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）の平均値は 5.47 であった。DLQI 総スコアの平均値は 11.4、HiSQOL 総スコアの平均値は 25.2 であった（M2.7.3.3.1.1.2 項）。

ベースラインの疾患特性から、Hurley 病期分類で病期 II の被験者と比較して病期 III の被験者で概して HS の重症度が高いことが示された（ISE Table 2.2.1.4）。HS-PGA に基づくベースラインの病変の重症度はベースラインの Hurley 病期分類と一致し、病期 II の被験者では「中等症」の病変が報告された被験者の割合が大きく、病期 III の被験者では「極めて重症」の病変が報告された被験者の割合が大きかった。ベースラインの hs-CRP の平均値及び IHS4 スコアの平均値もベースラインの Hurley 病期分類と一致し、Hurley 病期分類で病期 II の被験者と比較して病期 III の被験者で高い値（より重症であることを示す）が報告された（M2.7.3.3.1.1.2.2 項）。

全体的に、これらの被験者特性は、治療対象となる中等度～重度の HS の患者集団における BKZ の有効性評価に適していた。

4.3 主な第 III 相臨床試験の有効性の結果

2 つの主要な第 III 相臨床試験の有効性の結果を M2.7.3.2.1 項に示した。本項では結果の要約を示した。第 III 相臨床試験の結果は、併合解析（Pool E1）によって支持された（M2.7.3.3.2 項）。

Pool E1 の主要及び副次評価項目の Week 16 時点の結果の概要を表 4-2 に示した。

主要評価項目について、HS0004 試験では BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与の両方で、HS0003 試験では BKZ 320mg Q2W 投与で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。すなわち、中等度～重度の HS を有する被験者で、Week 16 の疾患活動の徴候（$HiSCR_{50}$ 達成率で評価）について頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示され、PBO 投与に対する BKZ 投与の優越性が認められた。これらの臨床的に意義のある改善は投与開始早期の Week 4 から速やかに認められ、いずれの投与でも 48 週間の投与を通じて持続した。

副次評価項目である Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率について、HS0004 試験では BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与の両方で、HS0003 試験では BKZ 320mg Q2W 投与で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。副次評価項目である Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量及び Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量については、HS0003 試験の BKZ 320mg Q2W 投与で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。

Pool E1（1014 例）に基づく有効性併合解析の結果から、Week 16 の主要及び副次評価項目について PBO に対する BKZ の治療効果がより正確に示された。Pool E2 の有効性の解析結果から、HS の評価指標について 48 週間の投与を通じた改善の持続性が示された。これらと一致する結果が、個々の臨床試験の主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）及び副次評価項目［Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率、DLQI 総スコア、最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率］でも認められた。全体的に、これらの結果には臨床的に意義があると判断された。

表 4-2　Pool E1 の主要評価項目及び副次評価項目の Week 16 時点の解析結果

評価項目	欠測値の補完法 [a]	BKZ 320mg Q4W 群		BKZ 320mg Q2W 群		評価項目区分
		推定値 (97.5%信頼区間)	名目上の p 値	推定値 (97.5%信頼区間)	名目上の p 値	
$HiSCR_{50}$ 達成率 (vs PBO)	MI-MCMC／単調回帰法	2.227 (1.360, 3.645)	<0.001	2.252 (1.430, 3.546)	<0.001	主要評価項目
$HiSCR_{75}$ 達成率 (vs PBO)	MI-MCMC／単調回帰法	2.039 (1.133, 3.669)	0.007	2.584 (1.503, 4.442)	<0.001	副次評価項目
DLQI 総スコアのベースラインからの変化量 (vs PBO)	MI-MCMC／単調回帰法	-2.469 (-3.684, -1.254)	<0.001	-2.480 (-3.579, -1.380)	<0.001	副次評価項目
最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD)のベースラインからの変化量 (vs PBO)	MI-MCMC／単調回帰法	-0.637 (-1.263, -0.010)	0.023	-1.179 (-1.744, -0.614)	<0.001	副次評価項目
最も強い皮膚疼痛 (HSSDD)の改善率 (vs PBO)	MI-MCMC／単調回帰法	2.268 (0.954, 5.393)	0.034	3.258 (1.470, 7.223)	<0.001	副次評価項目

BKZ：ビメキズマブ、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: For response (ie, binary) endpoints, nominal p-values are based on a logistic regression, where treatment, Hurley stage at Baseline, and Baseline antibiotic use are used as fixed effects; for HSSDD skin pain response, analgesic use during Week 16 is included as a fixed effect. For DLQI, the nominal p-value is based on an ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use and Baseline value as a covariate. For HSSDD change from Baseline, the nominal p-value is based on an analysis of covariance ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, analgesic use during Week 16, and Baseline value as a covariate.

Note: Flare by Week 16 is a secondary endpoint in the HS0004 study, while it is classified as an Other endpoint in the HS0003 study. The Flare endpoint is therefore not included in this pooled inference.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: BKZ 320mg Q2W participants are pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

a MI using MCMC/Monotone Regression is also referred to as modified nonresponder imputation (mNRI) (All-antibiotics [ABX]) in some table titles/descriptions.

Data source: ISE Table 4.1.1

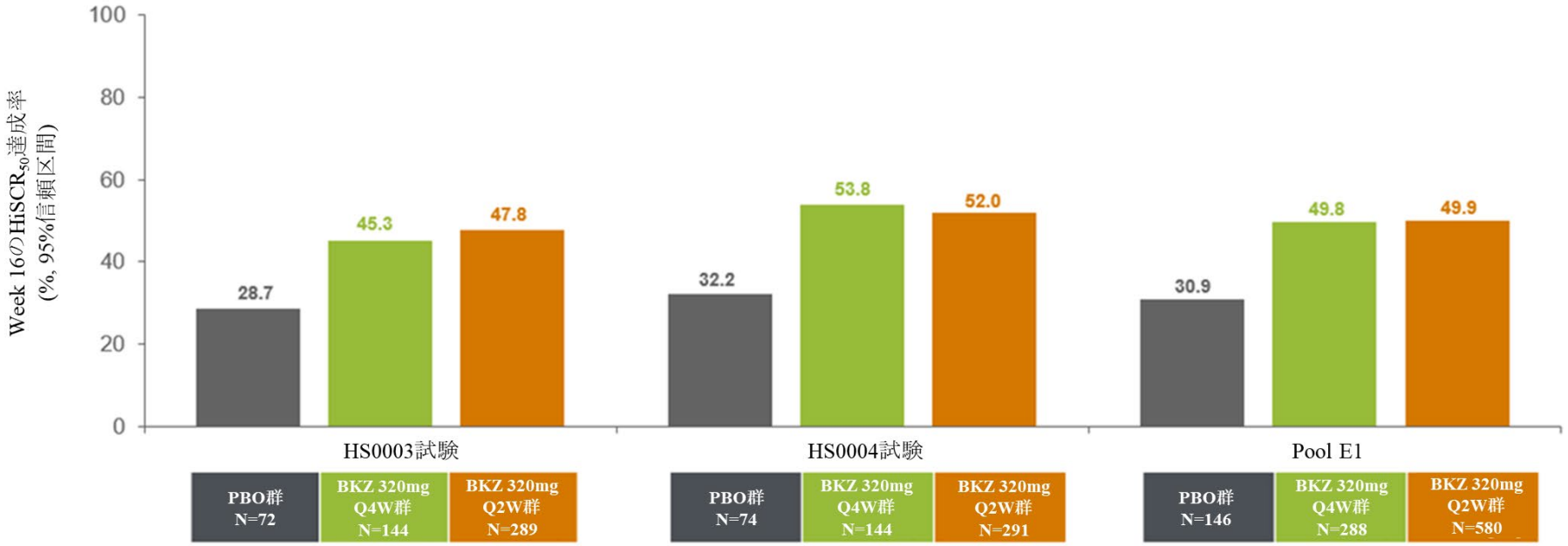
4.3.1　有効性結果

HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 のロジスティック回帰分析による Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率［マルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）に基づく多重代入（MI）／単調回帰法］を表 4-3 に示した。HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率［無作為化解析対象集団（RS）-mNRI（All-ABX）］を図 4-1 に示した。

BKZ 投与により、主要な病変の種類（膿瘍、炎症性結節及び排膿性瘻孔）の速やかかつ深く持続的な改善が認められ、結果として投与開始早期（2～4 週間以内）から疼痛並びに臭気及び排膿／毛細血管性出血等のその他の症状が改善した。その後、HS に関連する QOL 及び日常活動の顕著な改善が認められた（表 4-2）。

Pool E1 では、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率は PBO 群（30.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（49.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（49.9%）で高かった。この差には臨床的に意義があると考えられ、PBO 群に対するオッズ比は BKZ 320mg Q4W 群で 2.227（名目上の $p<0.001$）、BKZ 320mg Q2W 群で 2.252（名目上の $p<0.001$）であった。個々の第 III 相臨床試験の結果と一致し、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で同程度であった。

図 4-1　Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1［RS、mNRI（All-ABX）］



ABX：抗生物質、BKZ：ビメキズマブ、mNRI：modified non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: A HiSCR$_{50}$ response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in abscess and inflammatory nodule count was less than or equal to -50%, and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.1, HS0004 CSR Table 6.3.1.1, ISE Table 4.3.1.1

表 4-3　ロジスティック回帰分析による Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法）

	HS0003 試験			HS0004 試験			Pool E1		
	PBO 群 N=72	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=289	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291	PBO 群 N=146	BKZ 320mg Q4W 群 N=288	BKZ 320mg Q2W 群 N=580
$HiSCR_{50}$ 達成率 (95%信頼区間)	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)	30.9 (23.2, 38.5)	49.8 (43.8, 55.7)	49.9 (45.7, 54.0)
調整した達成率 (95%信頼区間)	26.7 (15.0, 38.4)	42.1 (31.0, 53.2)	44.8 (35.8, 53.8)	30.7 (18.6, 42.7)	51.7 (40.7, 62.7)	50.3 (41.5, 59.0)	28.8 (20.4, 37.3)	47.4 (39.5, 55.3)	47.7 (41.4, 54.0)
n/Nsub (%)	24/65 (36.9)	72/124 (58.1)	151/257 (58.8)	24/70 (34.3)	80/133 (60.2)	164/265 (61.9)	48/135 (35.6)	152/257 (59.1)	315/522 (60.3)
PBO に対するオッズ比	—	2.000	2.234	—	2.422	2.287	—	2.227	2.252
95%信頼区間	—	1.071, 3.738	1.259, 3.966	—	1.331, 4.408	1.320, 3.965	—	1.447, 3.427	1.514, 3.349
p 値	—	0.030	0.006	—	0.004	0.003	—	<0.001[a]	<0.001[a]
PBO との差	—	15.432	18.145	—	21.037	19.610	—	18.6	18.9
95%信頼区間	—	2.135, 28.730	6.313, 29.977	—	7.509, 34.566	7.501, 31.719	—	9.1, 28.1	10.4, 27.4

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ

Note: A $HiSCR_{50}$ response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in abscess and inflammatory nodule count was less than or equal to -50%, and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Lesion counts were imputed and then dichotomized to obtain the response status. Participants who experienced an intercurrent event were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing measurement at Week 16, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).

Note: Adjusted responder rate, difference in responder rates and CIs, odds ratio, corresponding CIs and p-value (from Wald test) were obtained from logistic regression with factors for treatment, Hurley Stage at Baseline, and Baseline antibiotic use.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the Initial Treatment Period for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

a Denotes nominal p-value.

Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.1.1.2, HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.1, HS0004 CSR Table 6.1.1.2, HS0004 CSR Table 6.3.1.1, ISE Table 4.1.2, ISE Table 4.3.1.1

第 III 相臨床試験及び Pool E1 の Week 16 の主な副次評価項目の主解析の結果を表 4-4 に示した。

Week 16 に評価した副次評価項目は、HiSCR$_{75}$ 達成率、DLQI 総スコア（皮膚症状及び治療が被験者の健康関連 QOL に及ぼす影響を評価）及び HSSDD で評価する最も強い皮膚疼痛であった。主要評価項目の結果と同様、HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 の副次評価項目について、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に大きな改善が認められた。

副次評価項目である Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率について、HS0004 試験では BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与の両方で、HS0003 試験では BKZ 320mg Q2W 投与で、臨床的に意義のある改善が認められた。Pool E1 では、Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に高く、臨床的に意義のある差が認められた。HS0003 試験の結果と同様に、Pool E1 の Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率は BKZ 320mg Q4W 投与と比較して BKZ 320mg Q2W 投与で高かった（M2.7.3.3.2.2.1 項）。

個々の第 III 相臨床試験の結果と一致し、Pool E1 の Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に大きく減少（すなわち改善）した。個々の第 III 相臨床試験の結果と一致し、Pool E1 では Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの臨床的に意味のある改善［4 ポイント以上の改善は臨床的に意味のあるもの（MCID）として報告される（Basra et al, 2015）］が BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に認められ、DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量はそれぞれ−4.80 及び−4.74 であった。PBO 群の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量は−2.88 であり、臨床的に意味のある改善の基準値に達しなかった（M2.7.3.3.2.2.2 項）。

HS0003 試験では、Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で大きく減少（すなわち改善）し、投与群間の差は統計学的に有意であった。BKZ 320mg Q4W 群でも Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量は PBO 群と比較して大きく減少（すなわち改善）した。HS0004 試験では、Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に大きく減少（すなわち改善）した（M2.7.3.3.2.2.3 項）。

Pool E1 の Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に大きく減少（すなわち改善）した。また、BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で大きく減少（すなわち改善）した（M2.7.3.3.2.2.3 項）。

個々の臨床試験の結果と同様、Pool E1 の Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率は BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で高かった。Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に高く、PBO 群との差は全体的に臨床的に意義のあるものであった（M2.7.3.3.2.2.4 項）。Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量の累積分布曲線は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群と PBO 群で明確に分かれた。この結果は、皮膚疼痛の臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に関係なく、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に改善率が高くなることを示す更なるエビデンスであった（ISE Figure 6.8）。

表 4-4　Week 16 の副次評価項目の結果の概要−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1

評価項目	HS0003 試験			HS0004 試験			Pool E1		
	PBO 群 N=72	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=289	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291	PBO 群 N=146	BKZ 320mg Q4W 群 N=288	BKZ 320mg Q2W 群 N=580
$HiSCR_{75}$ 達成率 (95%信頼区間)	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)	16.9 (10.8, 23.1)	29.3 (23.9, 34.8)	34.6 (30.6, 38.6)
DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量; 平均値 (標準偏差)	−2.7 (0.9)	−5.5 (0.6)	−5.0 (0.4)	−3.2 (0.6)	−4.7 (0.5)	−4.6 (0.3)	−3.0 (0.5)	−5.1 (0.4)	−4.8 (0.3)
最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD) のベースラインからの絶対変化量; 平均値 (標準誤差)	−0.99 (0.38)	−1.56 (0.26)	−2.00 (0.17)	−0.36 (0.30)	−1.44 (0.24)	−1.83 (0.17)	−0.70 (0.23)	−1.48 (0.18)	−1.92 (0.12)
最も強い皮膚疼痛 (HSSDD) の改善率 (95%信頼区間)	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)	12.8 (5.4, 20.1)	25.0 (18.7, 31.4)	32.4 (27.6, 37.2)

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ

Note: A $HiSCR_{75}$ response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in abscess and inflammatory nodule count was less than or equal to -75%, and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Worst pain score was assessed by the "worst pain" item in the HSSDD. The score was derived from the weekly average of scores, defined as the sum of the scored item over the course of the study week divided by the number of days in which the item was completed, relative to each respective visit date.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Note: BKZ 320mg Q2W participants were pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.8, HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.21.1, HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.21.5, HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.23.1, HS0004 CSR Table 6.3.1.8, HS0004 CSR Table 6.3.21.1, HS0004 CSR Table 6.3.21.5, HS0004 CSR Table 6.3.23.1, ISE Table 4.3.2.1, ISE Table 4.4.1.1, ISE Table 4.4.1.3.1, ISE Table 4.4.3.1.1

BKZ 投与による速やかかつ持続的な改善

Pool E2 の投与群別の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化［mNRI（HS-ABX）及び OC］を図 4-2 に示した。

達成率の経時的変化は、欠測データの取扱い方法及び中間事象（抗生物質の使用）の定義によって大きく影響された。本項では達成率の経時的変化について、mNRI（HS-ABX）及び OC を用いた解析結果を重点的に示した。mNRI（All-ABX）はすべての全身性抗生物質の使用を治療不成功とみなす厳しい基準の解析方法であるのに対し、mNRI（HS-ABX）は HS のレスキュー治療としての抗生物質の使用（治験責任医師が判断）のみを治療不成功とみなすため、治験薬の有効性をより正確に反映する解析方法と考えられることから、mNRI（HS-ABX）に重点を置いた（ISE Section 2.6）。また、抗生物質の使用に関わらず、治験薬の投与を継続した被験者での有効性を示す目的で OC による解析結果も示した。

Pool E2 では、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率は Week 4 から速やかに上昇し、Week 12 にかけて経時的に上昇した。また、Week 4～16 まで PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった。この結果は、個々の第 III 相臨床試験で認められた結果と一致した。$HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化は、Week 16 にかけて BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で同程度であった。$HiSCR_{75}$ 達成率の経時的変化は、Week 16 にかけて BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で高かった。

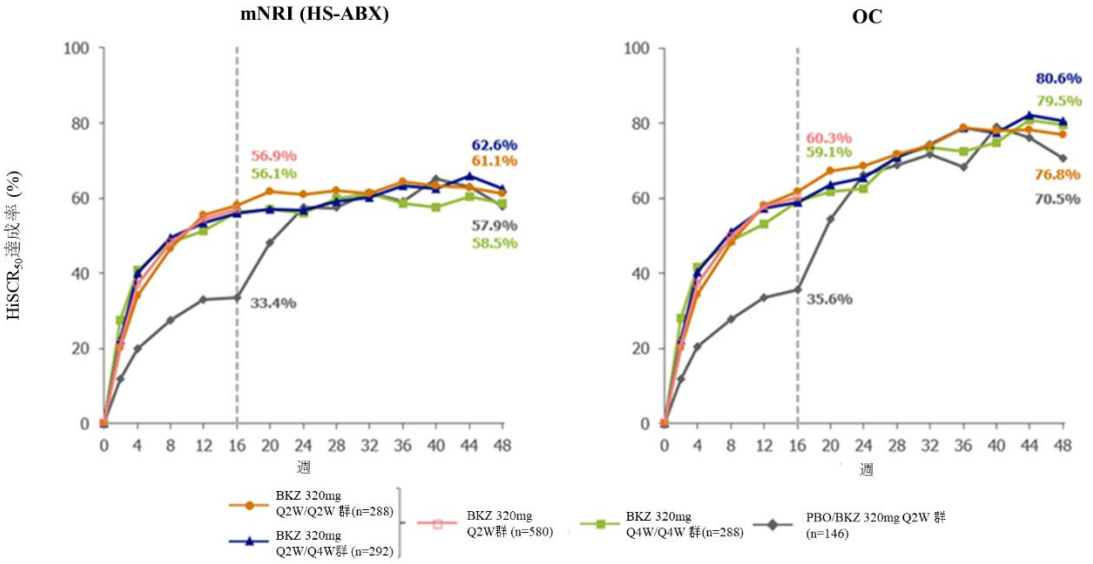
Week 16～48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率が維持又は上昇し、これらの達成率の持続性が認められた。用量反応性は認められなかった。

PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率は Week 16～24 にかけて速やかに上昇し、Week 48 まで維持された（ISE Table 4.3.1.5、Table 4.3.2.5、Table 4.3.3.4）。

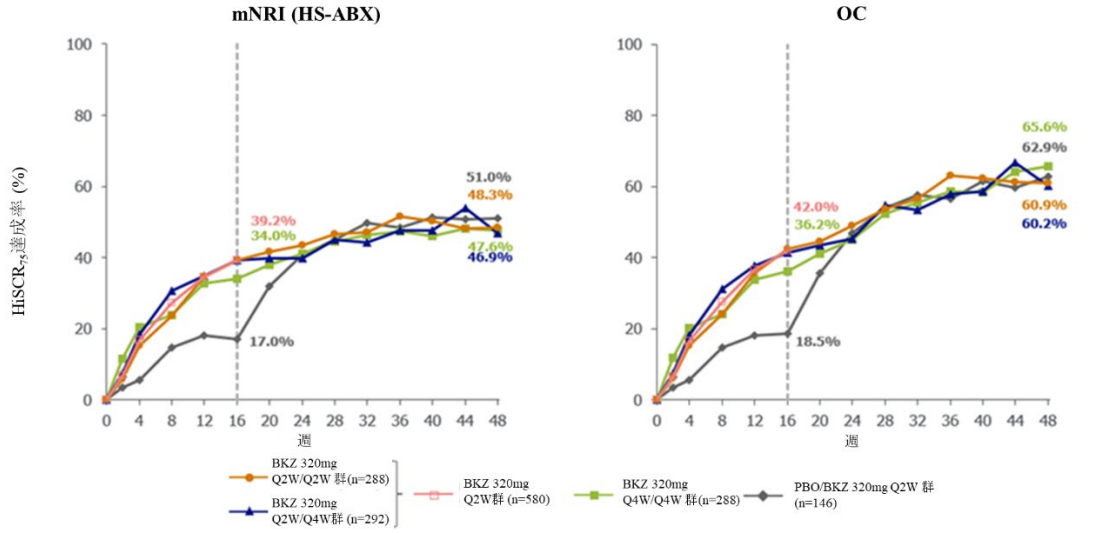
結果の詳細については ISE Section 5.2.2 に示した。

図 4-2　投与群別の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化−Pool E2［mNRI（HS-ABX）及び OC］

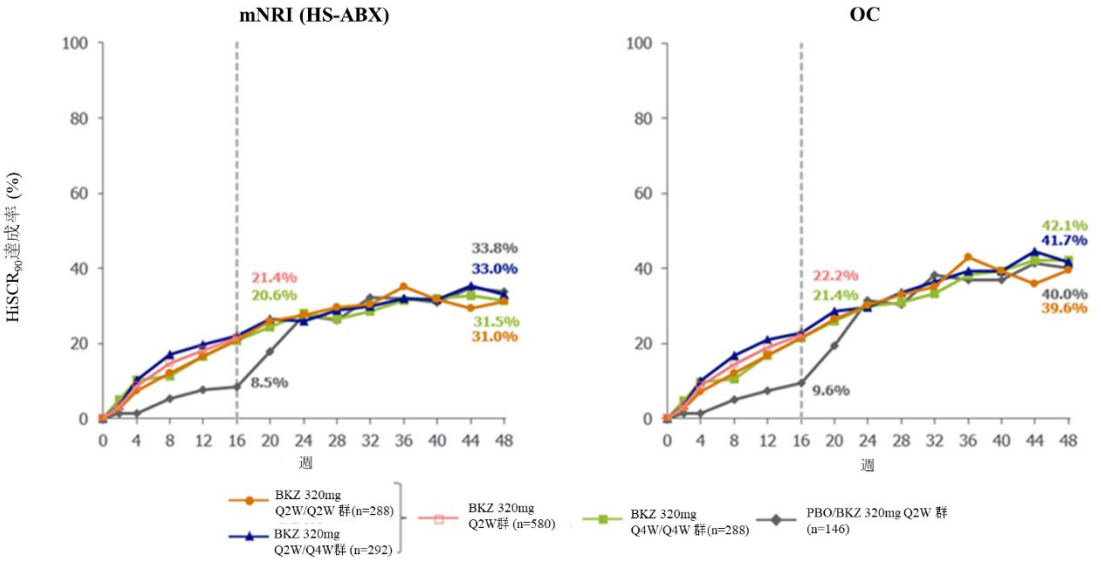
$HiSCR_{50}$



$HiSCR_{75}$



HiSCR$_{90}$



ABX：抗生物質、AE：有害事象、AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、ITP：導入期間、mNRI：multiple non-response imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PBO：プラセボ

Note: mNRI (HS-ABX): Patients who take systemic antibiotics as rescue medication for HS as defined by the Investigator or who discontinue due to AE or lack of efficacy are treated as non-responders at all subsequent visits. Other missing data were imputed via multiple imputation

Note: Observed case (OC): All available data after an intercurrent event were summarized as recorded in the database, and all missing data were left missing.

Note: A HiSCR$_{XX}$ (where xx can be 50, 75, or 90) response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in AN count was less than or equal to -XX%, and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Data source: HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.1, HS0004 CSR Table 6.3.1.1, ISE Table 4.3.1.1

BKZ 投与による深い改善

BKZ の臨床開発プログラムでは、中等度～重度の HS 患者に関して、より厳しい有効性の評価基準を設定した。Week 4～16 の HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成率は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高く、BKZ 投与により臨床的に意義のある改善が認められた（図 4-2）。Week 16～48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成率が維持又は上昇し、これらの達成率の持続性が認められた（図 4-2、ISE Table 4.3.1.5、Table 4.3.2.5、Table 4.3.3.4）。mNRI（HS-ABX）を用いた解析からは、Week 16 までに約 5 例に 1 例の割合、Week 48 までに約 3 例に 1 例の割合で、炎症性病変のほぼ完全な消失（HiSCR$_{90}$）を達成したことが示された（図 4-2）。

臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準をあらかじめ規定した、HS に特異的な評価項目から、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（表 4-4）。

個々の第 III 相臨床試験の結果と同様、Pool E1 の Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に大きく減少（すなわち改善）した。また、BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で大きく減少（すなわち改善）した（ISE Table 4.2.3.1）。

有効性評価に対する抗生物質の影響

主要評価項目（$HiSCR_{50}$達成率）及び順位付けされた副次評価項目［$HiSCR_{75}$達成率、DLQI 総スコアのベースラインからの変化量、最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量、及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率］の主解析には中間事象が組み込まれた。中間事象を、有害事象若しくは効果不十分による治験薬の投与中止（ノンレスポンダー）又は全身性抗生物質の使用（治療不成功）と定義した。

4.1.3 項に示したとおり、全身性抗生物質のベースライン時（治験薬の初回投与日）又はベースライン後の開始（新たな抗生物質の使用開始又は使用中の抗生物質の用量／種類の変更）を「全身性抗生物質の使用」と定義し、導入期間及び維持期間共にレスキュー薬の使用とみなし、中間事象（治療不成功）として取り扱った。このように中間事象（主に全身抗生物質の使用）を取り扱う場合、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$達成率及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の解析は保守的なものとなり、治療期間全体を通じて BKZ の治療効果が過小評価される。そのため、全身性抗生物質の使用に関する中間事象の定義を変更し、主解析の補助的な事後解析を実施した（HS のレスキュー治療としての抗生物質の使用を中間事象とみなす方法、及び国際的なガイドラインで推奨される薬剤クラス別の抗生物質の使用を中間事象とみなす方法）。

全身性抗生物質の使用に関するデータの概要を以下に示した。

- 48 週間の試験期間を通じて、3 分の 1 超の被験者が全身性抗生物質を使用した（使用理由を問わない）。このうち、治験責任医師により HS のレスキュー治療としての抗生物質の使用が判断された被験者は 15%未満であった
- 有効性主要評価項目（$HiSCR_{50}$達成率）について、導入期間に全身性抗生物質を使用した被験者では、使用しなかった被験者を上回る改善は認められなかった
- HS のレスキュー治療以外の目的で全身性抗生物質を使用した被験者と比較して、治験責任医師によりレスキュー治療としての全身性抗生物質の使用が判断された被験者では、疾患の重症度が高かったが、使用後の改善の程度は大きかった。この結果は、HS の治療ガイドラインに規定されたエビデンスに基づく抗生物質の実臨床での使用状況と一致している

これらの結果から、全身性抗生物質使用後のすべてのデータを治療不成功とみなして補完する解析方法では、治療期間全体を通じて BKZ の治療効果が過小評価されることが示唆された。そのため、個々の臨床試験及び併合データの Week 16 の有効性の主解析について、事前に規定した解析で得られた結果を示すと共に、追加の補助解析で得られた結果も示した。更に、48 週間の治療期間を通じた有効性データの提示及び要約では、mNRI（HS-ABX）の解析方法を重視した。

個々の第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の結果をそれぞれ M2.7.3.2.1.1.1.2 項及び M2.7.3.2.1.2.1.2 項に示した。Pool E1 の結果の詳細については M2.7.3.3.2.1.1.2 項に示した。

4.3.2　部分集団における有効性

$HiSCR_{50}$及び$HiSCR_{75}$達成率の部分集団解析では一貫した結果が認められ、用法・用量の変更の必要性を示唆する傾向は認められなかった。

個々の第 III 相臨床試験

個々の第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）では、$HiSCR_{50}$達成率、$HiSCR_{75}$達成率及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率について部分集団解析を行い、導入期間及び維持期間の

評価時点別の結果を各 CSR に示した。部分集団には、年齢、性別、罹病期間、地理的地域、体重、BMI、人種、無作為化時の全身性抗生物質の使用、過去の生物学的製剤の使用（適応症を問わない）、ベースラインの Hurley 病期分類、鎮痛薬の使用、病変への治療介入、抗 BKZ 抗体陽性、導入期間の抗ヒスタミン薬の使用等を含めた。また、Week 16 までの最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）のベースラインからの変化量及び DLQI 総スコアのベースラインからの変化量について、追加の部分集団解析を実施した。

HS0003 試験及び HS0004 試験では、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率について、すべての部分集団で PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で臨床的に意義のある改善が認められた。結果の詳細を M2.7.3.2.1.1.4 項及び M2.7.3.2.1.2.4 項に示した。

有効性併合解析

Pool E1 の部分集団解析（16 週間の BKZ 投与による改善の評価）については M2.7.3.1.4.6 項に示した。Pool E1 で解析した部分集団は、HS0003 試験及び HS0004 試験の両方で解析した部分集団と同一であった。

Pool E1 の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の部分集団解析の概要（MI-MCMC／単調回帰法）を ISE Table 4.5.1.1 及び図 4-3 に示した。

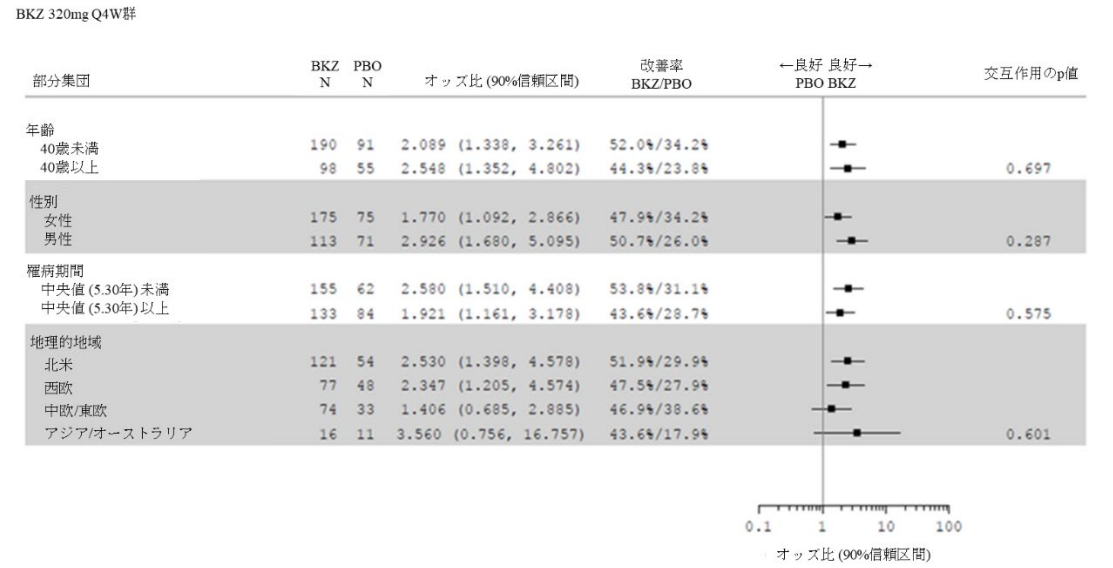
Pool E1 の個々の部分集団で、主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）及び副次評価項目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率）について一貫した治療効果が認められた（M2.7.3.3.3 項）。

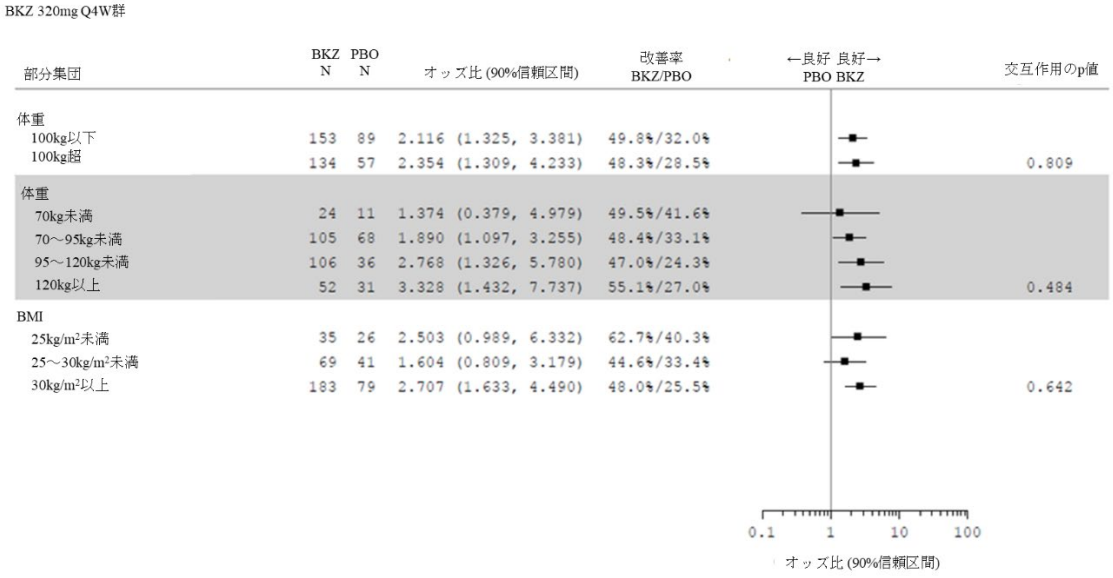
個々の第 III 相臨床試験の結果と一致し、Pool E1 では多くの部分集団で、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で改善が認められた（ISE Table 4.5.1.1）。ベースラインの Hurley 病期分類を除くすべての部分集団で、部分集団と治療の交互作用を示すエビデンスは認められなかった（部分集団の交互作用の p 値が 0.10 未満の場合、部分集団による治療への差と解釈した）。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、注目すべき差が認められた部分集団の結果の要約を M2.7.3.3.3.1 項に示した。一部の部分集団では被験者数が少なかったため、結論を導くのは困難であった。

BKZ 320mg Q4W 群では、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率はベースラインの Hurley 病期分類（病期 II 又は病期 III）及びベースライン（無作為化時）の抗生物質の使用の有無に関わらず同程度であった。BKZ 320mg Q2W 群では、ベースライン（無作為化時）の抗生物質の使用の有無について同様の結果が認められた。一方で、導入期間での新たな全身性抗生物質の使用開始の有無別の $HiSCR_{50}$ 達成率については、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群共に差が認められた（ISE Table 4.5.1.1）。

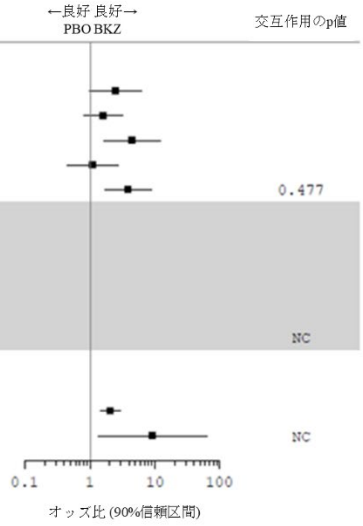
図 4-3　部分集団別の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法）





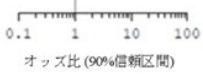
BKZ 320mg Q4W群

部分集団	BKZ N	PBO N	オッズ比 (90%信頼区間)	改善率 BKZ/PBO	交互作用のp値
BMI					
25kg/m²未満	35	26	2.503 (0.989, 6.332)	62.7%/40.3%	
25～30kg/m²未満	69	41	1.604 (0.809, 3.179)	44.6%/33.4%	
30～35kg/m²未満	66	23	4.458 (1.628, 12.208)	49.4%/18.0%	
35～40kg/m²未満	53	23	1.116 (0.448, 2.782)	34.1%/31.6%	
40kg/m²以上	64	33	3.911 (1.729, 8.847)	58.8%/26.8%	0.477
人種					
黒人又はアフリカ系アメリカ人	34	13	NC (NC, NC)	NC/NC	
白人	224	119	NC (NC, NC)	NC/NC	
アジア人	10	8	NC (NC, NC)	NC/NC	
その他のすべての人種	19	5	NC (NC, NC)	NC/NC	
不明	1	1	NC (NC, NC)	NC/NC	NC
無作為化時の全身性抗生物質の使用					
なし	270	135	2.077 (1.433, 3.009)	49.6%/32.2%	
あり	18	11	9.274 (1.334, 64.475)	45.7%/8.3%	NC



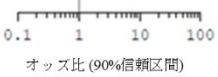
BKZ 320mg Q4W群

部分集団	BKZ N	PBO N	オッズ比 (90%信頼区間)	改善率 BKZ/PBO	交互作用のp値
導入期間の全身性抗生物質の使用 (中間事象)					
なし	248	125	2.512 (1.712, 3.687)	57.2%/34.8%	
あり	40	21	3.358 (1.221, 9.236)	50.3%/23.2%	0.676
過去の生物学的製剤の使用 (理由を問わない)					
なし	241	117	2.105 (1.413, 3.136)	49.5%/31.8%	
あり	47	29	2.931 (1.210, 7.099)	51.0%/26.2%	0.618
HSに対する過去の生物学的製剤の使用					
なし	241	117	2.105 (1.413, 3.136)	49.5%/31.8%	
あり	47	29	2.931 (1.210, 7.099)	51.0%/26.2%	0.618
ベースラインのHurley病期分類					
病期II	160	79	2.398 (1.463, 3.930)	49.7%/29.2%	
病期III	128	67	2.053 (1.213, 3.478)	49.5%/32.3%	0.727



BKZ 320mg Q4W群

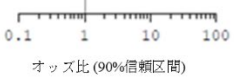
部分集団	BKZ N	PBO N	オッズ比 (90%信頼区間)	改善率 BKZ/PBO	←良好 良好→ PBO BKZ	交互作用のp値
ベースラインの膿瘍及び炎症性結節の総数						
20未満	212	112	2.087 (1.379, 3.160)	46.4%/29.3%		
20以上	76	34	2.606 (1.223, 5.552)	55.7%/32.6%		0.693
導入期間の鎮痛薬の使用						
なし	231	109	2.071 (1.377, 3.116)	50.7%/33.2%		
あり	57	37	2.750 (1.232, 6.138)	43.8%/22.1%		0.605
抗BKZ抗体						
陰性	198			47.9%/NA		
陽性	62			51.5%/NA		
欠測	28			53.0%/NA		
喫煙状況						
非喫煙者	119	53	3.404 (1.886, 6.142)	60.9%/31.4%		
元喫煙者	42	17	2.973 (0.908, 9.736)	42.2%/19.9%		
喫煙者	126	75	1.527 (0.907, 2.572)	40.7%/31.0%		0.245



オッズ比 (90%信頼区間)

BKZ 320mg Q2W群

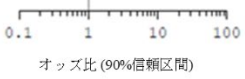
部分集団	BKZ N	PBO N	オッズ比 (90%信頼区間)	改善率 BKZ/PBO	←良好 良好→ PBO BKZ	交互作用のp値
年齢						
40歳未満	354	91	1.906 (1.260, 2.882)	49.7%/34.2%		
40歳以上	226	55	3.122 (1.757, 5.545)	49.4%/23.8%		0.276
性別						
女性	326	75	1.872 (1.193, 2.937)	49.3%/34.2%		
男性	254	71	2.724 (1.650, 4.494)	48.9%/26.0%		0.343
罹病期間						
中央値 (5.30年)未満	290	62	2.437 (1.479, 4.017)	52.4%/31.1%		
中央値 (5.30年)以上	290	84	2.099 (1.335, 3.300)	45.8%/28.7%		0.786
地理的地域						
北米	210	54	1.755 (1.002, 3.075)	42.8%/29.9%		
西欧	168	48	2.218 (1.218, 4.039)	46.1%/27.9%		
中欧/東欧	153	33	2.596 (1.338, 5.038)	61.9%/38.6%		
アジア/オーストラリア	49	11	4.395 (1.074, 17.978)	48.8%/17.9%		0.575



オッズ比 (90%信頼区間)

BKZ 320mg Q2W群

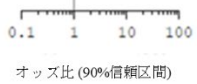
部分集団	BKZ N	PBO N	オッズ比 (90%信頼区間)	改善率 BKZ/PBO	←良好 良好→ PBO BKZ	交互作用のp値
体重						
100kg以下	360	89	2.337 (1.537, 3.552)	52.3%/32.0%		
100kg超	217	57	1.999 (1.148, 3.480)	44.2%/28.5%		0.769
体重						
70kg未満	68	11	1.657 (0.548, 5.016)	54.1%/41.6%		
70～95kg未満	231	68	2.118 (1.301, 3.447)	51.2%/33.1%		
95～120kg未満	184	36	2.942 (1.455, 5.948)	48.6%/24.3%		
120kg以上	94	31	1.978 (0.899, 4.351)	42.2%/27.0%		0.941
BMI						
25kg/m²未満	96	26	1.853 (0.870, 3.950)	55.5%/40.3%		
25～30kg/m²未満	143	41	2.339 (1.264, 4.329)	54.0%/33.4%		
30kg/m²以上	338	79	2.436 (1.512, 3.922)	45.4%/25.5%		0.763



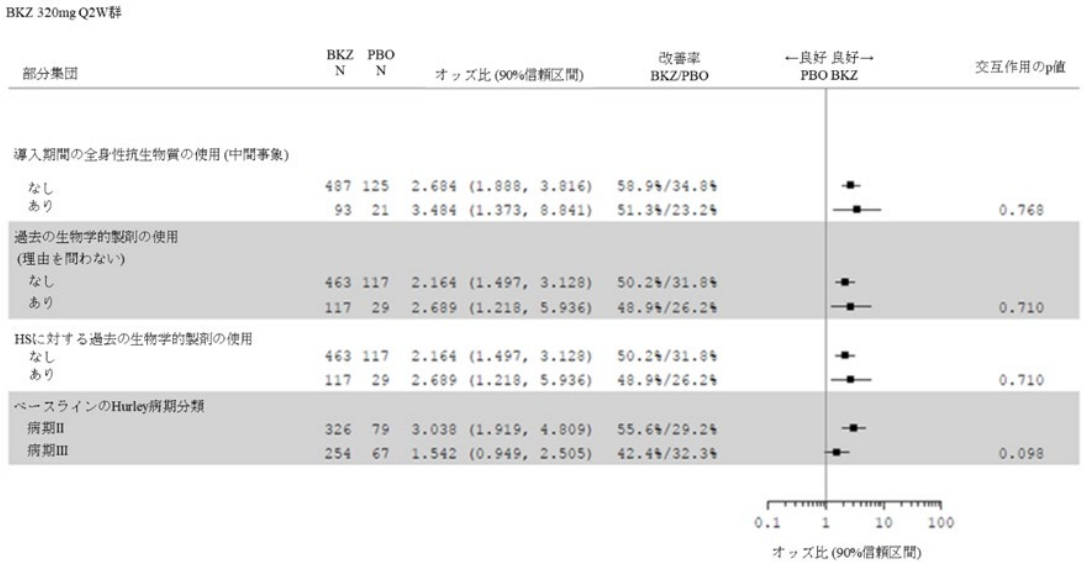
オッズ比 (90%信頼区間)

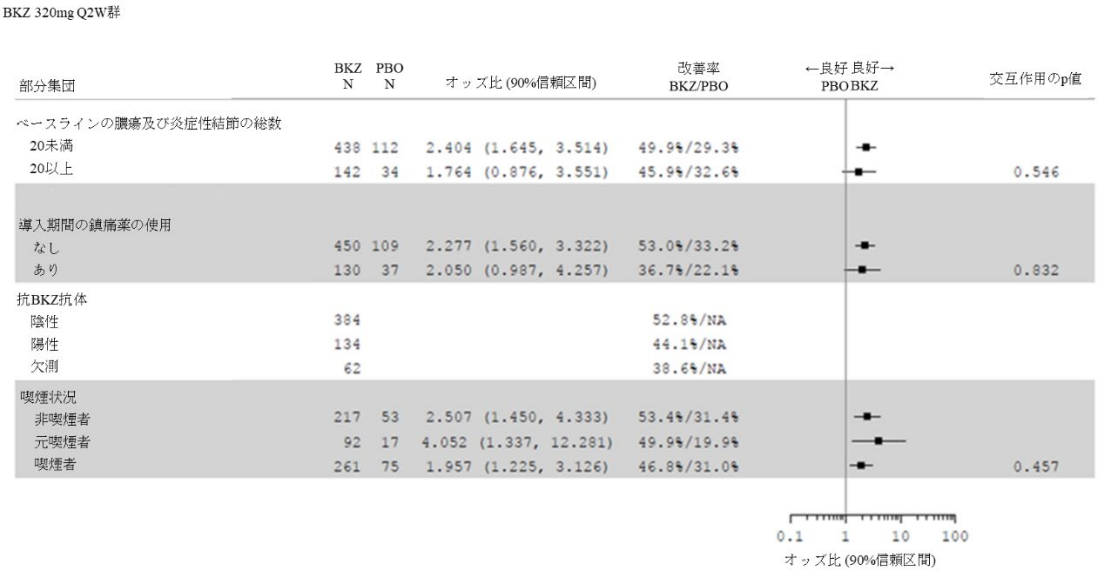
BKZ 320mg Q2W群

部分集団	BKZ N	PBO N	オッズ比 (90%信頼区間)	改善率 BKZ/PBO	←良好 良好→ PBO BKZ	交互作用のp値
BMI						
25kg/m²未満	96	26	1.853 (0.870, 3.950)	55.5%/40.3%		
25～30kg/m²未満	143	41	2.339 (1.264, 4.329)	54.0%/33.4%		
30～35kg/m²未満	138	23	4.246 (1.624, 11.098)	48.2%/18.0%		
35～40kg/m²未満	101	23	1.689 (0.736, 3.876)	43.9%/31.6%		
40kg/m²以上	99	33	1.998 (0.926, 4.312)	42.2%/26.8%		0.879
人種						
黒人又はアフリカ系アメリカ人	63	13	NC (NC, NC)	NC/NC		
白人	465	119	NC (NC, NC)	NC/NC		
アジア人	24	8	NC (NC, NC)	NC/NC		
その他のすべての人種	25	5	NC (NC, NC)	NC/NC		
不明	3	1	NC (NC, NC)	NC/NC		NC
無作為化時の全身性抗生物質の使用						
なし	523	135	2.065 (1.466, 2.910)	49.5%/32.2%		
あり	57	11	10.654 (1.762, 64.434)	49.1%/8.3%		NC



オッズ比 (90%信頼区間)





ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、HS：化膿性汗腺炎、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、NA：該当せず、NAb：中和抗体、NC：算出不能、PBO：プラセボ

Note: A $HiSCR_{50}$ response is achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in abscess and inflammatory nodule count is less than or equal to −50%, and there is no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Intermittent missing data were imputed using multiple imputation with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Lesion counts are imputed and then dichotomized to obtain the response status. Participants who experience an intercurrent event are treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: Response Rate and CIs are obtained from logistic regression with factors for treatment, Hurley stage at Baseline, and feeder study. The interaction nominal p-values are based on logistic regression with factors for treatment, Hurley stage at Baseline, feeder study, subgroup, and subgroup by treatment interaction. For the interaction nominal p-value, only placebo and the given BKZ arm (Q2W, Q4W, respectively) are included in the analysis. Baseline antibiotic use is not included as a factor in the subgroup models due to the small proportion of participants in the “Yes” stratum globally, which results in small counts when further grouped by treatment or subgroup.

Note: ADAb positive is defined as study participants who are confirmed positive on at least 2 time points while on treatment during the initial treatment period (i.e., through Week 16, including Baseline). ADAb negative is defined as study participants for whom at least one of the following 3 holds: 1) all samples (including Baseline) are negative and there are no missing or inconclusive samples; 2) only 1 sample is positive and all other samples (including Baseline) are negative or missing or inconclusive; 3) only 1 sample is missing or inconclusive and the remaining samples are negative. Missing ADAb status is defined as study participants with missing or insufficient data to be categorized in the above groups.

Note: NAb positive was defined as one or more positive samples (IL-17AA positive, IL-17FF positive, or both) at Baseline or post-Baseline (regardless of missing samples). NAb negative was defined as no NAb positive samples for IL-17AA and IL-17FF at Baseline or post-Baseline. This group also included study participants who have only 1 missing sample and all other available samples during the period of interest are negative. Missing NAb: More than 1 relevant NAb sample was missing and other available NAb samples during the period of interest are negative eg, missing or insufficient sample left for NAb testing or inconclusive.

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switch after the Initial Treatment Period for the Placebo/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.
Note: BKZ 320mg Q2W participants were pooled from BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
Note: NC was displayed if less than 5% of study participants fall into a single level of the subgroup or convergence of the logistic model is questionable.
Data source: ISE Figure 7.1

個々の第 III 相臨床試験の結果と一致し、Pool E1 ではすべての部分集団で、Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率について PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で改善が認められた（ISE Table 4.5.1.2）。罹病期間及びベースラインの Hurley 病期分類を除くすべての部分集団で、部分集団と治療の交互作用を示すエビデンスは認められなかった（部分集団の交互作用の p 値が 0.10 未満の場合、部分集団による治療への差と解釈した）。

Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率について、注目すべき差が認められたの部分集団の結果の要約を M2.7.3.3.3.2 項に示した。

BKZ 320mg Q4W 群では、Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率はベースラインの Hurley 病期分類が病期 III に該当する被験者と比較して病期 II に該当する被験者で高かった。BKZ 320mg Q2W 群でも同様の結果が認められた（ISE Table 4.5.1.2）。

Pool E1 での Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率の部分集団解析の要約については ISE Figure 7.2 に示した。

4.3.3　日本人集団における有効性

4.3.3.1　HS0004 試験

BKZ を投与された日本人集団の有効性の結果は、主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目のいずれについても、BKZ を投与された全体集団の結果とおおむね一致した。中等度～重度の HS を有する日本人被験者（27 例）の内訳及びベースライン特性の要約を M2.7.3.3.4.1 項に示した。注目すべきこととして、日本人集団の PBO 群は 4 例であった。日本人集団の被験者数が少ないため、投与群間の結果の解釈には注意が必要である。

日本人被験者における Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率［MI-MCMC／単調回帰法］を表 4-5 に示した。

有効性主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）の主解析（MI-MCMC／単調回帰法）から、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に高いことが示された。

表 4-5　日本人被験者における Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0004 試験（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=4	BKZ 320mg Q4W 群 N=6	全 BKZ 320mg Q2W 群 [a] N=17
$HiSCR_{50}$ 達成率 (95%信頼区間)	25.0 (NC, NC)	50.0 (NC, NC)	39.8 (16.0, 63.5)
n/Nsub (%)	1/4 (25.0)	3/6 (50.0)	6/16 (37.5)

BKZ：ビメキズマブ、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、NC：算出不能、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ

Note: A $HiSCR_{50}$ response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in abscess and inflammatory nodule count was less than or equal to −50%, and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Lesion counts were imputed and then dichotomized to obtain the response status. Participants who experienced an intercurrent event were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing measurement at Week 16, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the Initial Treatment Period for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

a Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

Data source: HS0004 CSR Table 6.3.1.1.J

日本人被験者における Week 48 の $HiSCR_{50}$ 達成率（MI-MCMC／単調回帰法）を表 4-6 に示した。

$HiSCR_{50}$ 達成率は Week 16～48 にかけて上昇した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた日本人被験者における $HiSCR_{50}$ 達成率も、Week 16～48 にかけて上昇した。

表 4-6　日本人被験者における Week 48 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0004 試験（MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=4	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=6	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=6	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=11
$HiSCR_{50}$ 達成率 (95%信頼区間)	50.0 (NC, NC)	66.7 (NC, NC)	65.8 (27.3, 100)	53.3 (23.2, 83.4)
n/Nsub (%)	2/4 (50.0)	4/6 (66.7)	4/5 (80.0)	6/10 (60.0)

BKZ：ビメキズマブ、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、NC：算出不能、Nsub：当該来院時に測定された被験者数、PBO：プラセボ

Note: A $HiSCR_{50}$ response was achieved at a given visit if the percentage change from Baseline in abscess and inflammatory nodule count was less than or equal to −50%, and there was no increase from Baseline in abscess or draining tunnel count.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Lesion counts were imputed and then dichotomized to obtain the response status. Participants who experienced an intercurrent event were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with a nonmissing measurement at Week 48, and percentages were calculated accordingly (ie, where data recorded after an intercurrent event were included as recorded).

Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the Initial Treatment Period for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

Data source: HS0004 CSR Table 6.3.1.1.J

主な副次評価項目及びその他の評価項目の解析の結果、BKZ を投与された日本人集団における HS の徴候及び症状の改善は、全体集団の結果とおおむね同様であった（M2.7.3.3.4.2 項）。

結果の詳細については、M2.7.6 及び HS0004 CSR Section 8.5 に示した。

4.3.3.2 HS0005 試験

Week 16 中間報告書のデータカットオフ（2022 年 11 月 15 日）時点で、中等度～重度の HS を有する日本人被験者 25 例から、HS0004 試験及び HS0005 試験の通算で少なくとも 1 年間 BKZ を投与されたすべての被験者の評価を可能にする安全性及び有効性データが得られた。

1 年以上の BKZ の継続投与から、より厳しい評価基準である $HiSCR_{75}$ 達成率を含む病変に関する評価指標（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率並びに AN_{50}、AN_{75} 及び AN_{90} 達成率）、症状に関する評価指標（HSSQ）及び健康関連 QOL に渡る全体的な有効性データについて、改善の維持が示された。これらのベネフィットは BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q2W の両方で認められた。

中等度～重度の HS を有する日本人被験者において、自己注射は BKZ の有効性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

日本人被験者数は少ないものの、本試験の有効性の結果から、中等度～重度の HS を有する日本人被験者 25 例に BKZ 320mg を Q4W 及び Q2W で 1 年以上投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

結果の詳細については、M2.7.6 及び HS0005 Week 16 Japan CSR Section 9 に示した。

4.4 有効性の結論

中等度～重度の HS を有する成人被験者を対象とした個々の臨床試験データ及び併合解析から、全体集団及びすべての関連する部分集団について、BKZ の一貫した臨床的に意義のあるベネフィットが示された。HS を有する被験者では、BKZ による包括的な治療アプローチにより主要な病変の種類（膿瘍、炎症性結節及び排膿性瘻孔）、健康関連 QOL 及び患者報告アウトカム（疼痛並びに臭気及び排膿／毛細血管性出血等のその他の症状）で顕著な改善が認められた。

HS0003 試験及び HS0004 試験の主要評価項目及び順位付けされた副次評価項目の結果から、中等度～重度の HS を有する被験者の疾患活動の徴候について、頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示され、PBO 投与に対する BKZ 投与の優越性が一貫して認められた。

導入期間では、BKZ 320mg を Q2W 及び Q4W で投与した時、主要な病変の速やかかつ頑健な改善が示され、疾患の臨床的に重要な評価項目について PBO 投与と比較して十分な改善が認められた。病変の徴候及び症状（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率）に対する BKZ の効果は、BKZ 投与開始後 4 週間以内に速やかに認められた。Week 16～48 にかけて $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率が維持又は上昇し、これらの達成率の持続性が認められた。

BKZ の臨床開発プログラムでは、中等度～重度の HS 患者に関して、より厳しい有効性の評価基準を設定した。導入期間の Week 4～16 の $HiSCR_{75}$ 達成率は、PBO 投与と比較して BKZ 投与で高く、維持期間の Week 48 にかけて BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与共に高く維持された。$HiSCR_{90}$ 達成率も、PBO 投与と比較して BKZ 投与で十分に高かった。Week 16 までに約 5 例に 1 例の割合、Week 48 までに約 3 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。順位付けされた副次評価項目である $HiSCR_{75}$ 達成率及び $HiSCR_{90}$ 達成率は、HS 患者を対象とした過去の第 III 相臨床試験と比較して、より厳しい有効性の基準である（Kimball et al, 2016）。

主要及び副次評価項目では、全身性抗生物質の使用に関する中間事象について厳しい基準を適用し、導入期間又は維持期間に新たな全身性抗生物質の使用が認められた場合、抗生物質の使用開始から治療期間終了（Week 48）までの期間のデータをノンレスポンダーとみなした。Pool E1 では、

中間事象の定義を変更した 2 つの補助解析として、治験責任医師の判断による HS のレスキュー治療としての全身性抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］、及び HS の現行の治療ガイドラインに規定された全身性抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］を実施した。PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率は、主解析と比較して補助解析で高かった。また、抗生物質の使用に関わらず、治験薬の投与を継続した被験者での有効性を示す目的で、OC による解析結果も示した。これらの補助解析の結果から、全身性抗生物質使用後のすべてのデータを治療不成功とみなして補完する解析方法では、治療期間全体を通じて BKZ の治療効果が過小評価されることが示唆された。また、これらの解析は、実臨床での中等度～重度の HS の管理において、BKZ 及び全身性抗生物質がどのように使用されるべきかを示すものである。

HS は患者の身体機能及び健康関連アウトカムに著しい影響を及ぼす。BKZ 投与により、患者にとって最も重要な疾患症状（疼痛、臭気、排膿／毛細血管性出血等）について速やかかつ臨床的に意義のある改善が認められ、健康関連 QOL 及び日常活動の改善が投与開始早期から認められた。第 III 相臨床試験及び併合解析では、Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量について BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に臨床的に意味のある改善（4 ポイント以上の改善）が認められたが、PBO 群では認められなかった。同様に、個々の第 III 相臨床試験及び併合解析の両方で、Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）は PBO 投与と比較して BKZ 投与（320mg Q2W 及び 320mg Q4W）でベースラインより大きく改善し、Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率は PBO 投与と比較して BKZ 投与で高かった。PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群の改善率の差は、臨床的に意義のあるものであった。これらの改善はその後も維持された。

日本人集団における BKZ の有効性の結果は、主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目のいずれについても、BKZ を投与された全体集団の結果とおおむね一致した。日本人集団の被験者数が少ないため（特に日本人集団の PBO 群は 4 例であった）、投与群間の結果の解釈には注意が必要である。

5.　安全性の概括評価

本承認申請資料に提示したデータから、中等度～重度の HS 成人患者の治療薬として、BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有することが確認された。

HS を対象とした BKZ の国際共同臨床開発プログラム（HS を有する日本人被験者も含む）から、本邦における承認申請に必要な BKZ の安全性データを集積した（安全性併合解析のデータカットオフ日：2022 年 11 月 15 日）。

更に、本邦における承認申請では、HS0005 試験の Week 16 中間報告書を作成し、HS0005 Week 16 Japan CSR 及び M2.7.6 項に示した。本中間報告書には、すべての日本人被験者から得られた HS0004 試験（Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者を含む）における少なくとも 1 年間の BKZ の累積曝露期間データ、及び HS0005 試験で少なくとも 16 週間 BKZ を投与した時のデータ（自己注射に関連するデータを含む）を含めた。

5.1　安全性評価、試験対象集団の特性及び曝露状況

被験者の曝露期間で補正した有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象並びに他の安全性評価項目（有害事象の重症度及び頻度）を解析し、安全性を評価した。また、安全性評価には、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、中央判定による 12 誘導心電図並びに自殺傾向及びうつ病をモニタリングするための質問票も含めた。いずれの評価も各試験の治験実施計画書に規定した来院時に実施した。

盲検下で実施したすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験におけるデータモニタリング委員会、並びに第 III 相臨床試験（盲検下及び非盲検下）における心血管系事象判定委員会、神経精神系事象判定委員会、炎症性腸疾患判定委員会及び肝臓系事象判定委員会等、外部の独立した委員会が、定期的に安全性データのレビュー及びモニタリングを行った。

注目すべき有害事象としてあらかじめ選定した有害事象については、BKZ の開発プログラムにおけるすべての臨床試験で解析し、併合解析では重点的に解析した。注目すべき有害事象には、感染症（重篤な感染症、日和見感染症、真菌感染症及び結核）、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患、過敏症（アナフィラキシー反応、過敏症反応及び注射部位反応）、肝臓系事象／肝機能検査値上昇を含めた。なお、注目すべき有害事象の基準に該当した有害事象は、治験責任医師による治験薬との関連の有無の判断に関わらず、すべて解析に含めた。注目すべき有害事象の定義及び選定については ISS Section 4.6.1.9 に示した。

安全性併合解析の概要を表 5-1 に示した。

HS を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでは、安全性を十分に解析するため、4 つの併合解析（Pool S1、Pool S2、Pool S3 及び Pool S4）の安全性データを検討した。安全性解析の完全な結果は ISS に示した。

HS を有する被験者のデータを用いて BKZ の安全性を評価した。

- Pool S1 : HS を有する被験者集団を対象に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約するために設定した。Pool S1 は、第 III 相 PBO 対照試験（HS0003 試験、HS0004 試験）の導入期間に治験薬（BKZ 又は PBO）の投与を 1 回以上受けた被験者で構成された。
- Pool S2：HS を有する被験者集団を対象に二重盲検長期継続投与期間の BKZ の安全性を要約するために設定した。更に、BKZ 320mg Q2W 投与から BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた被験者の安全性データを検討すると共に、ベースラインから Week 48 まで BKZ 320mg を Q2W 及び Q4W で二重盲検継続投与した時の長期安全性データを評価するため、本併合解析対象集団を用いた。なお、Pool S2 のデータには HS0005 試験に継続参加しない被験者の入手可能な安全性追跡調査データも含めた（ISAP Section 2.1 参照）。Pool S2 は第 III 相臨床試験である HS0003 試験及び HS0004 試験で無作為化割付けされ、BKZ の投与を 1 回以上受けた被験者（維持期間に移行したかどうかに関わらない）で構成された。
- Pool S3：非盲検継続投与試験を含む HS を対象としたすべての試験に渡って BKZ の安全性を要約するために設定した。Pool S3 は第 II 相臨床試験である HS0001 試験で BKZ の投与を 1 回以上受けた被験者、又は第 III 相臨床試験である HS0003 試験、HS0004 試験及び HS0005 試験で BKZ の投与を 1 回以上受けた被験者で構成された。なお、試験デザインで注意するべきこととしては、HS0005 試験で BKZ 投与を受けた被験者は、先行試験である HS0003 試験又は HS0004 試験で既に BKZ 投与を受けていた。

- Pool S4：BKZ の適応症横断的（HS、尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を対象とした第 III 相 PBO 対照試験を含む）に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約するために設定した。Pool S4 には実薬参照群の被験者を含めなかった。本併合解析集団は、BKZ の副作用について UCB の見解を定義するために使用した。Pool S4 に基づく要約は、選択された項目のみの補助的な要約となる。Pool S4 は第 III 相 PBO 対照試験の導入期間に BKZ 又は PBO を 1 回以上受けた被験者で構成された。

安全性解析を実施した併合解析に含まれない試験の要約を M2.7.4.1.1.7.2 項に示した。すべての併合解析及び併合方法の詳細については ISAP に示した。

表 5-1　安全性併合解析の概要

併合解析対象集団	併合した臨床試験	併合した投与群 [a]	併合した試験期間	併合解析の目的
S1	HS0003 HS0004	・ BKZ 320mg Q2W 群 ・ BKZ 320mg Q4W 群 ・ 全 BKZ 群 ・ PBO 群	導入期間 （ベースライン～Week 16）	Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する
S2	HS0003 HS0004	以下のいずれかの投与群に無作為割付けされ、BKZ の投与を 1 回以上受けた被験者 ・ BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 ・ BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 ・ BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 ・ PBO/BKZ Q2W 群 [b] ・ 全 BKZ 群 [b]	導入期間 維持期間 （ベースライン～Week 48[c]）	BKZ 320mg Q2W 投与から BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた被験者、並びに BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者の長期継続投与時の BKZ の安全性を評価する
S3	HS0001 HS0003 HS0004 HS0005	・ 第 III 相 BKZ 320mg Q2W 群 ・ 第 III 相 BKZ 320mg Q4W 群 ・ 第 III 相全 BKZ 群 ・ 第 II/III 相 BKZ 320mg Q2W 群 [d] ・ 第 II/III 相全 BKZ 群	導入期間 維持期間 非盲検継続投与期間	HS を有する被験者を対象に BKZ の安全性について最も包括的な概要を提示する
S4	HS0003 HS0004 PS0009 PS0013 PA0010 PA0011 AS0010 AS0011	・ BKZ 160mg Q4W 群 ・ BKZ 320mg Q2W 群 ・ BKZ 320mg Q4W 群 ・ 全 BKZ 群 ・ PBO 群	導入期間	BKZ 臨床開発プログラムの適応症横断的（HS、尋常性乾癬、PsA 及び axSpA）に第 III 相 PBO 対照臨床試験における Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する。Pool S4 は BKZ による副作用に関しての情報をより正確に更新するために用いる

axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、PBO：プラセボ、PsA：乾癬性関節炎、SFU：安全性追跡調査

a Note the order of the treatment groups presented in this table represents the order in the HS0003 and HS0004 study schematics.

b For Pool S2, PBO/BKZ Q2W and BKZ Total are presented for selected analyses.

c Available data from SFU are included in Pool S2 for study participants who did not continue into HS0005.

d Includes data from all study participants in HS0001 who received BKZ 640mg loading dose at baseline, followed by BKZ 320mg Q2W from Week 2 to Week 10 in addition to the data included in the Phase 3 BKZ 320mg Q2W treatment group.

日本人被験者を対象とした第 III 相臨床試験のサブ併合解析

本邦における承認申請のため、HS0004 試験及び HS0005 試験の日本人集団について継続投与期間中の BKZ の安全性を要約し、Pool S3J とした。Pool S3J は Pool S3 のサブ併合解析対象集団である。HS0001 試験及び HS0003 試験では、本邦の実施医療機関で組み入れられた被験者はいなかった。

5.1.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

すべての安全性併合解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、全体的に投与群間で均衡しており、中等度～重度の HS 患者集団の特性を反映していた。

Pool S1 の人口統計学的特性の注目すべき差として、PBO 群と比較して全 BKZ 群で女性、BMI 30～35kg/m^2 未満の被験者、及び HS-PGA で「極めて重症」に該当する被験者の割合が高く、喫煙者及び罹病期間が中央値（5.29 年）以上の被験者の割合が低かった。また、BKZ 320mg Q2W 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で女性、北米の被験者及び BMI 40kg/m^2 超の被験者の割合が高かった。

Pool S2 では、人口統計学的特性の注目すべき差として、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で女性、北米の被験者及び BMI 30～35kg/m^2 未満の被験者の割合が高く、BMI 25kg/m^2 未満の被験者の割合が低かった。BKZ 320mg Q2W/Q4W 群では、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群と比較して BMI 30～35kg/m^2 未満の被験者の割合が高かった。

Pool S3 では、投与群間の差はわずか（5%未満）であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は Pool S1 及び Pool S3 で同様であり、投与群間の差はわずかであった。Pool S1 及び Pool S3 の両方で、女性の被験者の割合が BKZ 320mg Q2W 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。

ベースラインの既往歴及び合併症に、投与群間で明らかな違いは認められなかった。HS を有する被験者を対象とした BKZ の臨床試験で、ベースラインに報告された合併症は、HS 患者集団に関連する文献に記述されているものと一致しており、Pool S1 及び Pool S3 の両方でベースラインに多く報告された（全被験者の 20%超）器官別大分類（SOC）別の既往歴／合併症は、「代謝および栄養障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「精神障害」、「血管障害」及び「免疫系障害」であった。Pool S1 及び Pool S3 の両方でベースラインに多く報告された（全被験者の 14%超）基本語（PT）別の既往歴／合併症は、高血圧、肥満及びうつ病であった（M2.7.4.1.4.2.2 項）。

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細については M2.7.4.1.4 項に示した。

全体的に、被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、BKZ 投与時の安全性を評価するために適切であり、実臨床における中等度～重度の HS を有する患者集団の特性を反映していた。

5.1.2　曝露状況

HS の臨床開発プログラムで BKZ の投与を受けた被験者数は、Pool S1 で 861 例、Pool S2 で 995 例、Pool S3（より包括的な併合解析対象集団）で 995 例であり、総リスク曝露期間は Pool S1 で 262.3 人年、Pool S2 で 809.5 人年、Pool S3 で 1271.8 人年であった。

Pool S1、Pool S2 及び Pool S3 の曝露状況の詳細については M2.7.4.1.2 項に示した。

5.2 有害事象

5.2.1 有害事象の概要

Pool S1 及び Pool S3 の有害事象の概要及び注目すべき有害事象を表 5-2 に示した。

全体的に、HS を適応症とした試験対象集団では、BKZ の作用機序、並びに尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を対象とする BKZ の臨床経験に基づく結果と一致する安全性プロファイルが認められ、新たな重要な安全性シグナルは認められなかった。BKZ 320mg を Q4W 及び Q2W 投与した時の安全性プロファイルは継続投与時も変わらず一貫しており、いずれの投与方法でも忍容性が良好であった。

Pool S1（導入期間）の有害事象発現率は全 BKZ 群と PBO 群で同程度であった。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は低かった。高度の有害事象発現率は全 BKZ 群と PBO 群で同程度であったが、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現率は PBO 群と比較して全 BKZ 群でわずかに高かった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は PBO 群と比較して全 BKZ 群で高く、これは主に口腔カンジダ症（PT）によるものであった。死亡の報告はなかった。詳細については M2.7.4.2.1.1.1 項に示した。

Pool S3 では、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の曝露期間で補正した発現率は、第 III 相全 BKZ 群で低かった。約半数の被験者で治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。Pool S3 では 2 例の死亡が報告され、いずれも第 III 相臨床試験での発現であり、治験薬と関連なしと判断され、被験者は明らかな他の要因を有していた。第 III 相 BKZ 320mg Q4W 群と第 III 相 BKZ 320mg Q2W 群の比較では、すべての有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、第 III 相 BKZ 320mg Q2W 群と比較して第 III 相 BKZ 320mg Q4W 群で低かった。詳細については M2.7.4.2.1.1.2 項に示した。

表 5-2　化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした臨床試験の有害事象の概要（Pool S1 及び Pool S3）

	Pool S1 [a]				Pool S3 [b]	
	PBO 群 N=146 100 人年=0.45	BKZ 320mg Q4W 群 N=285 100 人年=0.87	BKZ 320mg Q2W 群 N=576 100 人年=1.75	全 BKZ 群 N=861 100 人年=2.62	第 III 相 全 BKZ 群 N=995 100 人年=12.72	第 II 相/第 III 相 全 BKZ 群 N=1041 100 人年=12.97
カテゴリー	n (%) EAIR					
有害事象の概要						
すべての有害事象	90 (61.6) 348.6	167 (58.6) 333.5	379 (65.8) 398.2	546 (63.4) 375.9	899 (90.4) 261.6	931 (89.4) 262.7
すべての重篤な有害事象	0 NA	7 (2.5) 8.1	15 (2.6) 8.6	22 (2.6) 8.5	90 (9.0) 7.3	92 (8.8) 7.3
すべての試験中止に至った有害事象	1 (0.7) 2.3	9 (3.2) 10.5	22 (3.8) 12.8	31 (3.6) 12.0	88 (8.8) 7.0	89 (8.5) 7.0
死亡	0 NA	0 NA	0 NA	0 NA	2 (0.2) 0.2	2 (0.2) 0.2
注目すべき有害事象						
重篤な感染症	0 NA	0 NA	1 (0.2) 0.6	1 (0.1) 0.4	21 (2.1) 1.7	22 (2.1) 1.7
真菌感染症	1 (0.7) 2.3	35 (12.3) 42.6	75 (13.0) 45.6	110 (12.8) 44.6	289 (29.0) 28.6	293 (28.1) 28.3
カンジダ感染 (HLT)	0 NA	22 (7.7) 26.3	48 (8.3) 28.5	70 (8.1) 27.8	190 (19.1) 17.2	193 (18.5) 17.1
真菌感染 NEC (HLT)	1 (0.7) 2.3	11 (3.9) 12.8	19 (3.3) 11.0	30 (3.5) 11.6	97 (9.7) 8.2	98 (9.4) 8.1
白癬感染 (HLT)	0 NA	3 (1.1) 3.5	15 (2.6) 8.6	18 (2.1) 6.9	43 (4.3) 3.5	43 (4.1) 3.4
日和見感染症	0 NA	2 (0.7) 2.3	1 (0.2) 0.6	3 (0.3) 1.1	12 (1.2) 0.9	12 (1.2) 0.9
悪性腫瘍 (SMQ)	0 NA	0 NA	1 (0.2) 0.6	1 (0.1) 0.4	9 (0.9) 0.7	9 (0.9) 0.7
重大な心血管系事象 [c]	0 NA	0 NA	0 NA	0 NA	4 (0.4) 0.3	4 (0.4) 0.3
好中球数低値	1/144 (0.7) 2.2	0/282 NA	1/572 (0.2) 0.6	1/854 (0.1) 0.4	8/988 (0.8) 0.6	8/1034 (0.8) 0.6
神経精神系事象 (自殺念慮及び自殺行為)	0 NA	1 (0.4) 1.2	1 (0.2) 0.6	2 (0.2) 0.8	7 (0.7) 0.6	7 (0.7) 0.5
炎症性腸疾患 (definite 及び probable)	0 NA	3 (1.1) 3.5	1 (0.2) 0.6	4 (0.5) 1.5	8 (0.8) 0.6	8 (0.8) 0.6

	Pool S1 [a]				Pool S3 [b]	
	PBO 群 N=146 100 人年=0.45	BKZ 320mg Q4W 群 N=285 100 人年=0.87	BKZ 320mg Q2W 群 N=576 100 人年=1.75	全 BKZ 群 N=861 100 人年=2.62	第 III 相 全 BKZ 群 N=995 100 人年=12.72	第 II 相/第 III 相 全 BKZ 群 N=1041 100 人年=12.97
カテゴリー	n (%) EAIR					
過敏症反応 (SMQ)	5 (3.4) 11.5	23 (8.1) 27.6	64 (11.1) 38.6	87 (10.1) 34.9	236 (23.7) 21.9	239 (23.0) 21.8
アナフィラキシー反応	0 NA	0 NA	0 NA	0 NA	1 (0.1)[f] 0.1	1 (<0.1)[f] 0.1
注射部位反応 [d]	2 (1.4) 4.5	13 (4.6) 15.4	37 (6.4) 22.2	50 (5.8) 19.9	73 (7.3) 6.1	80 (7.7) 6.5
肝臓系事象 [e]	4 (2.7) 9.2	5 (1.8) 5.8	14 (2.4) 8.1	19 (2.2) 7.3	69 (6.9) 5.7	71 (6.8) 5.7
肝機能検査 (HLT)	4 (2.7) 9.2	5 (1.8) 5.8	9 (1.6) 5.2	14 (1.6) 5.4	54 (5.4) 4.4	55 (5.3) 4.4
基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST	0/144 NA	0/282 NA	3/572 (0.5) 1.7	3/854 (0.4) 1.1	13/988 (1.3) 1.0	13/1034 (1.3) 1.0

BKZ：ビメキズマブ、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、HS：化膿性汗腺炎、NA：該当せず、OLE：非盲検継続投与、PBO：プラセボ

a Pool S1: data to assess safety of bimekizumab vs placebo through Week 16 in Phase 3 placebo-controlled studies (HS0003, HS0004).

b Pool S3: data from all blinded HS studies and their respective OLE studies (HS0001, HS0003, HS0004, HS0005) for investigation of long-term exposure and safety data in all bimekizumab-treated study participants with HS.

c MACE was defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and stroke.

d Administration and Injection Site Reactions are identified using the HLTs "Administration site reactions NEC" and "Injection Site Reactions".

e By SMQ Drug related hepatic disorders (excluding sub-SMQs Liver neoplasms, benign (incl cysts and polyps) and Liver neoplasms, malignant and unspecified).

f The 2 events experienced by this study participant (eye pruritus and sneezing) resolved with diphenhydramine and are not indicative of an acute anaphylactic reaction to bimekizumab.

Data sources: ISS Table 5.1.2, ISS Table 5.1.3, ISS Table 5.1.4, ISS Table 5.1.9.1.1, ISS Table 5.1.9.1.2, ISS Table 5.1.9.1.3, ISS Table 5.1.9.2.2, ISS Table 5.1.9.3.1, ISS Table 5.1.9.5.1, ISS Table 5.1.9.6.2, ISS Table 5.1.9.7.1.1, ISS Table 5.1.9.7.2.1, ISS Table 5.1.9.7.3.1, ISS Table 5.1.9.8, ISS Table 5.3.2, ISS Table 5.3.3, ISS Table 5.3.4 , ISS Table 5.3.5, ISS Table 5.3.9.1.1, ISS Table 5.3.9.1.2, ISS Table 5.3.9.1.3, ISS Table 5.3.9.2.2, ISS Table 5.3.9.3.1, ISS Table 5.3.9.5.1, ISS Table 5.3.9.6.2, ISS Table 5.3.9.7.1.1, ISS Table 5.3.9.7.2.1, ISS Table 5.3.9.7.3.1, ISS Table 5.3.9.8, ISS Table 6.1.3.1.1, ISS Table 6.1.4.1.1, ISS Table 6.3.3.1.1, ISS Table 6.3.4.1.1

5.2.2 比較的よくみられる有害事象

安全性データは、全体的に BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった。導入期間に全 BKZ 群で最もよくみられた有害事象は汗腺炎であり、次いで頭痛、下痢及び口腔カンジダ症であった。比較的よくみられる有害事象発現率は、軽度～中等度の口腔真菌感染（主に口腔カンジダ症）を除き、PBO 群と同程度であった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に第 III 相全 BKZ 群で最もよくみられた有害事象は汗腺炎であり、次いでコロナウイルス感染、口腔カンジダ症及び鼻咽頭炎であった。Pool S1 の全 BKZ 群及び Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群で共によくみられた有害事象のうち、汗腺炎及び口腔カンジダ症に時間経過に伴うリスクの上昇は認められなかった。

Pool S1 及び Pool S3 でよくみられた有害事象の要約を M2.7.4.2.1.2 項に示した。

5.2.3 重篤な有害事象

5.2.3.1 死亡

HS を対象とした臨床開発プログラムでは、本承認申請のデータカットオフ（2022 年 11 月 15 日）時点で、BKZ 投与を受けた 2 例に死亡に至った有害事象が認められた。いずれの死亡に至った有害事象も、心血管系事象判定委員会及び神経精神系事象判定委員会が綱領に従い、判定のためのレビューを行った。

HS 患者集団で想定される発現率（Reddy et al, 2019a; Egeberg et al, 2016b）と比較して、BKZ 投与を受けた被験者の死亡率（0.2/1000 人年）が上昇するエビデンスは認められなかった。

Pool S1 では死亡はみられなかった。Pool S3 で 2 例に死亡に至った有害事象が認められ、このうち 1 件は重大な心血管系事象（PT：うっ血性心不全）と判定された。本被験者は既知の心血管系リスク因子を有していた。残りの 1 件は HS の悪化に関連する中枢神経系感染の疑い（PT：中枢神経系感染）と報告された。2 件の死亡に至った有害事象の要約表を含む結果の詳細については M2.7.4.2.1.8 項に示した。

5.2.3.2 その他の重篤な有害事象

Pool S1 の全 BKZ 群及び Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群の重篤な有害事象発現率は全体的に低く、中等度～重度の HS を有する被験者集団において、BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。

導入期間（Pool S1）の全 BKZ 群で PT 別の発現例数が 2 例以上の重篤な有害事象は、汗腺炎及び胆石症であった。その他の重篤な有害事象は、いずれの BKZ 投与群でも 1 例のみの発現であった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3）の第 III 相全 BKZ 群で最も多く報告された PT 別の重篤な有害事象は汗腺炎であり、次いで自殺念慮及び蜂巣炎であった。曝露期間で補正した発現率に曝露期間の延長に伴う明らかな上昇は認められなかった。

Pool S1 及び Pool S3 の結果の詳細については M2.7.4.2.1.9 項に示した。

5.2.4 その他の重要な有害事象

5.2.4.1 試験中止に至った有害事象

Pool S1 の全 BKZ 群及び Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群の試験中止に至った有害事象発現率は全体的に低かった。曝露期間で補正した発現率に曝露期間の延長に伴う上昇は認められず、中等度～重度の HS を有する被験者に BKZ を投与した時の忍容性はおおむね良好であった。

Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群の試験中止に至った有害事象の曝露期間で補正した発現率には、Pool S1 の全 BKZ 群と比較して曝露期間の延長に伴う上昇は認められなかった。

導入期間（Pool S1）の SOC 別のすべての試験中止に至った有害事象は、全 BKZ 群及び PBO 群共に 1%未満であった。試験中止に至った有害事象は幅広い SOC で報告され、明確な傾向は認められなかった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3）の第 III 相全 BKZ 群の試験中止に至った有害事象で最も多く報告された SOC は「皮膚および皮下組織障害」であり、次いで「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。

Pool S1 及び Pool S3 の結果の詳細については、M2.7.4.2.1.10.1 項に示した。

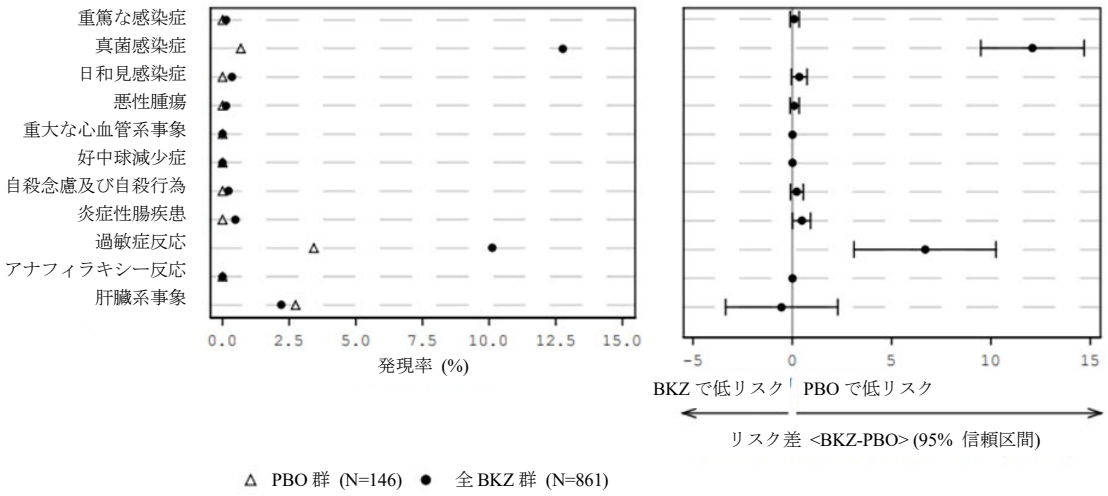
5.2.4.2 その他の注目すべき有害事象

UCB は注目すべき有害事象（5.1 項）を選定し、事前に治験実施計画書に規定した。注目すべき有害事象の選定方法及び更新履歴については ISS Section 3.1.3 に示した。

導入期間の注目すべき有害事象の発現率及びリスク差（Pool S1）を図 5-1 に示した。すべての注目すべき有害事象の調査方法については ISS Section 4.6.1.9 に示した。

導入期間に注目すべき有害事象として特定された有害事象の発現率及びリスク差を算出した。真菌感染症、「definite」又は「probable」と判定された炎症性腸疾患、及び過敏症反応の全 BKZ 群と PBO 群の比較では、リスク差の 95%信頼区間が「0」より大きく、かつ「0」を含まなかったため、BKZ 投与でリスクが高いことが示された。その他の注目すべき有害事象と特定された有害事象は、リスク差の 95%信頼区間が「0」を含んだため、BKZ 投与と PBO 投与の間にリスク差がない可能性が示唆された（M2.7.4.2.1.10.2 項）。

図 5-1　導入期間の注目すべき有害事象の発現率及びリスク差（Pool S1）



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data source: ISS Figure 1.1.2

5.2.4.2.1　感染症

あらゆる免疫調節性生物学的製剤は感染症の潜在的リスクと関連している。IL-17A 及び IL-17F は、様々な病原体に対する粘膜表皮免疫の保護に関与しており、IL-17 の阻害により曝露期間中の感染症、特にカンジダ種に対する感受性を増加させる可能性がある（Blauvelt et al, 2015; Ishigame et al, 2009）。HS を対象とした臨床開発プログラムでは、感染症に該当する有害事象が最も多く報告された有害事象であった。感染症に該当する有害事象はほとんどが非重篤で、重症度は軽度～中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。また、継続中の COVID-19 世界的流行によるコロナウイルス感染を除いて、感染症に該当する有害事象の種類はその他の適応症の第 III 相臨床試験で認められたものと一致していた（HS を対象とした主要な臨床試験は、COVID-19 の世界的流行が深刻な時期に行われた）。

HS を対象とした臨床開発プログラムの感染症に該当する有害事象で最も多く報告された有害事象はコロナウイルス感染であり、次いで口腔カンジダ症及び鼻咽頭炎であった。曝露期間で補正した感染症に該当する有害事象発現率について時間経過に伴うリスクの上昇は認められなかった。全体的に、曝露期間で補正した感染症に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 投与と BKZ 320mg Q2W 投与で同程度であった。Pool S1 及び Pool S3 の結果の詳細については M2.7.4.2.1.10.2.1 項に示した。

5.2.4.2.1.1　重篤な感染症

HS を対象とした臨床開発プログラムでは、全体的に重篤な感染症に該当する有害事象発現率は低く、最も多く報告された有害事象は蜂巣炎であった。この結果は一般の HS 患者集団から想定された（Marvel et al, 2019）。ほとんどの症例で転帰は回復であり、治験薬の投与を再開しても再発しなかった。試験中止に至った重篤な感染症に該当する有害事象は 5 件認められた。BKZ 320mg Q2W 群及び BKZ 320mg Q4W 群で発現した重篤な感染症に該当する有害事象発現率と事象の傾向は一貫していた。

導入期間（Pool S1）の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は全 BKZ 群で低かった（0.1%）（ISS Table 5.1.9.1.1）。BKZ 320mg Q2W 群の 1 例のみに重篤な感染症に該当する有害事象として蜂巣炎が認められた。本事象は重症度が高度で、試験中止には至らず、治験薬と関連なしと判断された。転帰は回復であった（ISS Listing 2.1.2）。PBO 群では重篤な感染症に該当する有害事象が発現した被験者はいなかった（ISS Table 5.1.9.1.1）。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3）の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は全体的に低かった（第 III 相全 BKZ 群で 2.1%、曝露期間で補正した発現率 1.7/100 人年）（ISS Table 5.3.9.1.1）。第 III 相全 BKZ 群で HLT 別の発現例数が 2 例以上の重篤な感染症に該当する有害事象は「腹部および消化管感染」4 例、「細菌感染 NEC」4 例、「ウイルス感染 NEC」3 例、「カンジダ感染」2 例、「女性生殖器系感染」2 例、及び「感染 NEC」2 例であった。

Pool S1 及び Pool S3 の重篤な感染症に該当する有害事象の結果の詳細については M2.7.4.2.1.10.2.1.1 項に示した。

5.2.4.2.1.2 日和見感染症

潜伏結核を有する被験者は、治験薬の投与開始前に予防治療が完了していれば登録可能であった。

日和見感染症に該当する有害事象（13 件）はいずれも限局性の粘膜皮膚真菌症であり、UCB で定義した日和見性疾患に分類された。Pool S1 及び Pool S3 の日和見感染症に該当する有害事象の結果の詳細については M2.7.4.2.1.10.2.1.2 項に示した。

潜伏結核の既往歴を有する 13 例の再活性化を含め、HS を対象とした臨床開発プログラムでは活動性結核は認められなかった。ベースラインで結核（完治）の既往歴を有する被験者は 2 例であった（M2.7.4.2.1.10.2.1.2 項）。

5.2.4.2.1.3 真菌感染症

IL-17 阻害薬の作用機序から想定されたとおり、真菌感染症に該当する有害事象発現率は PBO 投与を受けた被験者と比較して BKZ 投与を受けた被験者で高く、この発現率の差は主に口腔カンジダ症によるものであった。真菌感染症に該当する有害事象のほとんどは非重篤で、限局性であり、重症度は軽度又は中等度であり、試験中止には至らなかった。HS を対象とした臨床開発プログラムでは全身性の真菌感染症に該当する有害事象は認められなかった。口腔カンジダ症及び外陰部腟カンジダ症を除いて、真菌感染症に該当する有害事象発現率は BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与でおおむね同程度であった。口腔カンジダ症の発現率は、Pool S1 及び Pool S3 共に BKZ 320mg Q2W 投与と比較して BKZ 320mg Q4W 投与でわずかに低かった。外陰部腟カンジダ症の発現率は、Pool S1 では BKZ 320mg Q2W 投与と比較して BKZ 320mg Q4W 投与でわずかに高く、Pool S3 では BKZ 320mg Q2W 投与と BKZ 320mg Q4W 投与で同程度であった。

Pool S1 及び Pool S3 の真菌感染症に該当する有害事象の結果の詳細については M2.7.4.2.1.10.2.1.3 項に示した。

5.2.4.2.2 悪性腫瘍

炎症誘発性を有する IL-17 は、悪性腫瘍に対しておそらく放出元の細胞種依存的に促進的にも抑制的にも関与し得る可能性がある。いくつかの研究で、IL-17 は腫瘍縮小に至る抗癌細胞傷害性 T

細胞及びナチュラルキラー反応を促進することが示されている。一方で、IL-17 は血管形成の促進、骨髄由来免疫抑制細胞及び好中球の動員並びにアポトーシスの阻害によって早期腫瘍形成、腫瘍増殖、転移及び化学療法抵抗性に関与していると考えられている（Fabre et al, 2016; Yang et al, 2014; Zou and Restifo, 2010; Murugaiyan and Saha, 2009）。

HS を対象とした臨床開発プログラムでは、様々な投与群を通じて悪性腫瘍に該当する有害事象発現率は低く、BKZ 投与を受けた被験者に発現した悪性腫瘍の種類に傾向は認められず、発現率の上昇も認められなかった。死亡に至った悪性腫瘍は認められず、1 例を除いて BKZ と関連なしと判断された。

HS を有する被験者の悪性腫瘍に関する基礎的なデータ、並びに Pool S1 及び Pool S3 の結果の詳細については M2.7.4.2.1.10.2.2 項に示した。

5.2.4.2.3　重大な心血管系事象

HS 患者を対象とした調査で代謝症候群の有病率が高いことが知られており（Shalom et al, 2015; Miller et al, 2014a; Gold et al, 2014）、高血圧、糖尿病及び脂質異常症等の特定の合併症のリスクが上昇する（Garg et al, 2022; Shalom et al, 2015）。更に、肥満及び喫煙は HS に関連する心血管系リスク因子である（Garg et al, 2022）。HS 患者は対照と比較して心筋梗塞及び脳卒中を含む重大な心血管系事象のリスクが高く、特に心血管系事象による死亡率が高くなる（Egeberg et al, 2016b）。

HS を対象とした臨床開発プログラムでは、心血管系事象のリスク因子の有病率が高い試験集団で想定される発現率と比較して BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇を示すエビデンスは認められなかった。重大な心血管系事象と判定された有害事象は、いずれも複数の心血管系リスク因子を有する高リスクの被験者で発現した。治験薬と関連ありと判断された事象は認められなかった。死亡に至った 1 例を除き、重大な心血管系事象の消失後、治験薬の投与が再開された。曝露期間の延長に伴う重大な心血管系事象発現率の上昇は認められなかった。

導入期間（Pool S1）では、全 BKZ 群及び PBO 群共に重大な心血管系事象と判定された有害事象は認められなかった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3）では、第 III 相全 BKZ 群で重大な心血管系事象と判定された有害事象が 4 例（0.4%、曝露期間で補正した発現率 0.3/100 人年）に認められた。その PT 別の内訳はうっ血性心不全、急性冠動脈症候群、脳梗塞及び破裂性脳動脈瘤（いずれも 0.1%）であった。

Pool S1 及び Pool S3 の重大な心血管系事象と判定された有害事象の結果の詳細については M2.7.4.2.1.10.2.3 項に示した。

5.2.4.2.4　好中球減少症

IL-17 は、リンパ球の動員及び産生の調整に大きく関与している。末梢好中球数の減少は、IL-17A の関与に基づく全身的な IL-17A 阻害の薬力学的作用である可能性がある（Medzhitov, 2007; Weaver et al, 2007; Stark et al, 2005）。

好中球減少症に該当する有害事象は多くが一過性であり、重症度は軽度～中等度で、BKZ 投与の継続下で消失した。有害事象共通用語規準グレード 3 又は 4 の好中球減少症が単発で認められたが、重篤な感染症に関連（グレード 3 又は 4 の好中球減少症の 30 日以内に発現）するものはなかった。

Pool S1 及びPool S3 の好中球減少症に関連する有害事象の結果の詳細については M2.7.4.2.1.10.2.4 項に示した。

5.2.4.2.5　自殺念慮及び自殺行為

HS 患者は一般集団と比較してうつ病、不安及び他の精神疾患のリスクが高い（Huilaja et al, 2018; Shavit et al, 2015）。欧州レジストリからのエビデンスでは、HS 患者で自殺既遂の発現率が高いことが示されている。2008 年～2012 年のデンマークの研究では、national registry を利用して HS 患者 7,732 例の自殺既遂を調査した。自殺既遂の 1000 人あたりの発現率は 0.29（95%信頼区間：0.16～0.53）であることが判明した（Thorlacius et al, 2018a）。HS 患者ではうつ病及び不安のリスクが高いという研究結果が示されており、有病率はそれぞれ 26%及び 5%であった（Machado et al, 2019; Ingram et al, 2018）。また、自殺念慮（有病率 7.9%、95%信頼区間：3.1%～5.3%）、自殺企図（有病率 4.2%、95%信頼区間：3.1%～5.3%）、及び自殺既遂（ハザード比 2.8、95%信頼区間：1.7～4.5）のリスクを含むその他の精神疾患のリスクは一般的な集団と比較して高いことが示されている。うつ病の有病率は、より高い Hurley 病期分類の患者で高くなる可能性がある（Garg et al, 2022; Thorlacius et al, 2018a; Tiri et al, 2018a; Huilaja et al, 2018; Shavit et al, 2015; Onderdijk et al, 2013）。

UCB は第 III 相臨床試験で自殺傾向について綿密な調査を実施し、自殺傾向（eC-SSRS）及びうつ病（PHQ-9）の事前スクリーニング及びモニタリングを行った。神経精神系事象判定委員会が自殺念慮及び自殺行為の基準に合致する事象を判定した。神経精神系事象／異常スコアの特定及び判定に関する詳細については神経精神系事象判定委員会の綱領に示した（CSR の付録参照）。

HS を対象とした BKZ の第 III 相臨床試験では、自殺傾向の既往歴を有する被験者を試験対象集団から除外しなかった。ただし、過去 5 年間に自殺企図又は過去 1 ヵ月間に具体的自殺念慮が発現していた場合は、盲検下の対照試験の組入れ対象として一般的に適格ではないと考えられるため除外した。SOC「精神障害」は最も多く報告された既往歴で、第 II/III 相全 BKZ 群の発現率は 24.4%であった。また、SOC「精神障害」で最も多く報告された HLT 別の既往歴は「うつ病性障害」14.6%であり、次いで「不安症状」9.9%であった。HLT「自殺および自傷行動」の発現率は 1.2%であった（ISS Table 3.3.1）。

BKZ 投与による自殺念慮及び自殺行動に該当する有害事象発現率は一般の HS 患者で想定される発現率と一致していた（Garg et al, 2022; Thorlacius et al, 2018a）。

HS を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者で自殺既遂は認められなかった。SOC「精神障害」に該当する事象の種類に特定の傾向は認められなかった。全体的に、精神疾患の合併症を考慮した質問票による神経精神系事象のモニタリングから、HS 患者集団における自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象のリスクの上昇は認められなかった。

導入期間（Pool S1）の自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は、全 BKZ 群で 0.2%と低かった。PBO 群では自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象が発現した被験者はいなかった。これらの自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象はいずれも自殺念慮に分類された。
ISS Table 6-21 に要約を示した。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3）の第 III 相全 BKZ 群の自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は 0.7%（曝露期間で補正した発現率 0.6/100 人年）であり、曝露期間で補正した発現率は第 III 相 BKZ 320mg Q4W 群（0.6/100 人年）及び第 III 相 BKZ 320mg Q2W 群（0.5/100 人年）で同程度であった（ISS Table 5.3.9.5.1）。第 III 相全 BKZ 群では自殺念慮及び自殺

行為と判定された有害事象が 7 例に 8 件認められた。自殺既遂の有害事象は認められなかった（ISS Table 5.3.9.5.2）。自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象のうち、2 件は自殺企図（0.2%、0.16/100 人年）、7 件は自殺念慮（0.7%、0.55/100 人年）に分類された（ISS Table 5.3.9.5.2）。なお、自殺念慮に分類された 7 件のうち 1 件は神経精神系事象判定委員会で non suicidal と判定された（ISS Listing 2.3.5.5.3）。

Pool S1 及び Pool S3 の自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象の結果の詳細については M2.7.4.2.1.10.2.5 項に示した。HS の臨床開発プログラムで実施された自殺傾向（eC-SSRS）及びうつ病（PHQ-9）の調査結果については M2.7.4.4.4 項に示した。

5.2.4.2.6　炎症性腸疾患

疫学調査では HS と炎症性腸疾患の間には重要な関係があることが示されており、これらの症状は一般的な臨床症状、遺伝的感受性、免疫学的特徴を共有している（Egeberg et al, 2017）。喫煙、肥満、遺伝性素因、マイクロバイオータの変化等の環境のリスク因子も一般的に HS と炎症性腸疾患の両方に関係していると考えられている（Chen and Chi, 2019; Bringiotti et al, 2014）。

HS 患者の炎症性腸疾患の有病率は、米国の単施設調査の 1.4%（Cices et al, 2017）からデンマークの三次医療施設の 6.6%（Jørgensen et al, 2020）の範囲であった。

因果関係は十分に証明されておらず、リスクを十分に評価するためには長期の試験が必要であるものの、IL-17 阻害薬の投与を受けた患者で、炎症性腸疾患の新規発症又は増悪が報告されている（Fieldhouse et al, 2020）。IL-17 阻害薬の同種薬でこれらの報告があることを踏まえ、活動性の炎症性腸疾患を有する被験者は試験対象集団から除外した。炎症性腸疾患の既往歴を有する被験者は、スクリーニング又はベースラインに活動性の症候性疾患が認められなければ、試験への組入れを可能とした。

BKZ 投与を受けた被験者では、炎症性腸疾患の発現率が一般の HS 患者集団で想定される発現率と比較してわずかに高かった（Egeberg et al, 2017）。なお、発現件数が少なく、炎症性腸疾患判定委員会が潜在的な事象を綿密に特定及び評価しているが、公表されている発現率との比較は困難である。炎症性腸疾患の既往歴を有していた 8 例（第 III 相全 BKZ 群）のうち、1 例で非盲検継続投与試験（HS0005 試験）期間中に疾患の再燃が認められた。

導入期間（Pool S1）の「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象発現率は全 BKZ 群が 0.5%であり、PBO 群では「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象は認められなかった。全 BKZ 群では「definite IBD」と判定された有害事象が 3 例に認められ、「probable IBD」と判定された有害事象が 1 例に認められた。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3）の第 III 相全 BKZ 群では「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が 8 例（0.8%）に 16 件認められ、その内訳は「definite IBD」と判定された有害事象が 7 例（0.7%）に 12 件、「probable IBD」と判定された有害事象が 2 例（0.2%）に 4 件であった。なお、1 例は「definite IBD」と判定された有害事象と「probable IBD」と判定された有害事象を両方発現した。第 III 相全 BKZ 群の 8 例は炎症性腸疾患の既往歴を有していた。炎症性腸疾患の既往歴を有する被験者のうち、1 例が「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象（潰瘍性大腸炎）を 1 件発現した。「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が発現した 8 例のうち、重篤な炎症性腸疾患と判定された有害事象が 3 例、高度の炎症性腸疾患と判定された有害事象が 2 例、試験中止に至った炎症性腸疾患と判定された有害事象が 4 例、及

び治験薬と関連ありと判断された炎症性腸疾患と判定された有害事象が 5 例に認められた。「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象の多く（62.5%）は、転帰が回復であった。

Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群の「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象の曝露期間で補正した発現率（0.6/100 人年）に、Pool S1 の全 BKZ 群（1.5/100 人年）と比較して上昇は認められなかった。

HS 患者における炎症性腸疾患の背景情報、並びに Pool S1 及び Pool S3 の炎症性腸疾患と判定された有害事象の結果の詳細については M2.7.4.2.1.10.2.6 項に示した。

5.2.4.2.7 過敏症

BKZ はヒト化抗体で、その標的が溶解性の性質であることから、免疫原性リスクは低いと考えられる。しかし、BKZ はモノクローナル抗体として過敏症反応を引き起こす可能性がある。

生物学的製剤で治療された HS 患者に認められる過敏症は、異種抗原及び自己抗原の両方に対する過剰かつ／又は病原性の免疫反応の結果として発現する可能性がある（Dispenza et al, 2019）。

BKZ の安全性に及ぼす抗 BKZ 抗体及び中和抗体の影響は評価されており、結果を ISI Section 6.3.2.4 に示した。全体的に、中等度～重度の HS 患者において、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の形成は BKZ の PK 及び安全性の結果に重要な影響を及ぼさなかった。

BKZ のこれまでの臨床開発プログラムでは BKZ 投与に伴うアナフィラキシー反応は認められていない。皮膚過敏症を示す可能性がある皮膚炎及び湿疹に関連する事象が BKZ 投与で認められているが、これらの事象は IL-17 阻害による皮膚マイクロバイオーム恒常性の変化及び皮膚サイトカイン環境の変化に関連している可能性がある（Floudas et al, 2017）。

HS を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ に関連するアナフィラキシー反応は認められなかった（M2.7.4.2.1.10.2.7 項）。

過敏症反応に該当する有害事象発現率は、PBO 投与と比較して BKZ 投与で高く、これは HLT「皮膚炎および湿疹」によるものであった（M2.7.4.2.1.10.2.7 項）。ほとんどの事象は非重篤で、重症度は軽度～中等度であり、試験中止に至らなかった。HS を対象とした臨床開発プログラムでは、これまでに 1 例で BKZ 投与による重篤な過敏症反応が認められている。PBO 対照期間中の過敏症反応に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群でわずかに高かった。

注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位紅斑）に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で高かった。注射部位反応に該当する有害事象の多くは非重篤で、重症度が軽度～中等度であり、1 例が試験中止に至った。

5.2.4.2.8 肝臓系事象及び肝機能検査値上昇

HS 患者には慢性的な全身性炎症があり、肝臓疾患に関与している。HS は、糖尿病、高血圧、脂質異常症及び肥満から構成される代謝症候群と強い関連があり（Phan et al, 2019; Rodríguez-Zuñiga et al, 2019）、肝酵素値上昇の独立したリスク因子である（Kim et al, 2018）。

肥満、慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝疾患、肝毒性疾患、肝線維症、肝硬変及び肝臓移植等のその他の代謝性リスク因子とは関係なく、非アルコール性脂肪性肝疾患を含む軽度の肝疾患が

HS 患者で比較的よくみられる合併症のひとつとして報告された（González-Villanueva et al, 2020; Reddy et al, 2019a）。同様に、HS 患者には物質使用障害のリスク上昇が認められ、最も多く認められる物質使用障害はアルコール及びオピオイドの使用である（Reddy et al, 2019a; Garg et al, 2018d）。文献報告からは、肝酵素値上昇に対するアルコール摂取量と BMI との間に直接的な関係が示されている（Shalom et al, 2015; Alatalo et al, 2008）。

BKZ の第 III 相臨床試験では、肝機能検査値が基準範囲上限値の 3 倍未満であった被験者を選択基準に適格とした。治験実施計画書に規定した潜在的薬物性肝障害の基準に関する中止基準に該当した被験者については、治験実施計画書に従って速やかに治験薬の投与を中止し、追跡調査を行った。IL-17 の阻害によって肝毒性が起こることは想定されなかったが、開発中のその他の適応症を対象とした臨床開発プログラムで得られたデータを含めて治験薬投与後に発現した顕著な異常に該当するすべてのトランスアミナーゼ上昇（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5 倍超）を、独立した外部の肝臓系事象判定委員会が盲検下でレビューし、BKZ との潜在的な関連性を評価した。この肝臓系事象判定委員会によるレビューでは、因果関係評価にカテゴリカル尺度の尤度（薬物性肝障害ネットワークスコアリングシステム；Fontana et al, 2009）を採用し、専門家の意見による詳細かつ標準化された評価方法を用いた。レビューの結果、いずれの臨床開発プログラムでも現在までに BKZ による重大な肝安全性に関わる懸念は認められなかった。

導入期間（Pool S1）の肝臓系の有害事象発現率は、全 BKZ 群（2.2%）及び PBO 群（2.7%）で同程度であった。Pool S1 で報告された肝臓系の有害事象は、ほとんどが非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は回復であった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3）の肝臓系の有害事象発現率は、第 III 相全 BKZ 群で 6.9%であった。曝露期間で補正した発現率は、Pool S1 の全 BKZ 群で 7.3/100 人年、Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群で 5.7/100 人年であり、肝臓系の有害事象発現率に経時的なリスク上昇は認められなかった。Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群で最も多く報告された PT 別の肝臓系の有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.4%）であり、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.7%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.6%）であった。

第 III 相全 BKZ 群で報告された肝臓系の有害事象はほとんどが非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らず、転帰は回復であった。

第 III 相全 BKZ 群で肝臓系の有害事象が発現した 69 例のうち、重篤な肝臓系の有害事象が 1 例、高度の肝臓系の有害事象が 3 例、試験中止に至った肝臓系の有害事象が 5 例、治験薬と関連ありと判断された肝臓系の有害事象が 12 例に認められた。

導入期間（Pool S1）のトランスアミナーゼ上昇（基準範囲上限値の 3 倍超）の発現率は、PBO 群と比較して全 BKZ 群で数値的に高かった。これらのデータを解釈する際には、サンプルサイズが比較的小さかったことと追跡調査期間に加えて、無作為化の比率により PBO 群と全 BKZ 群の間で曝露期間に偏りがあることを考慮する必要がある。肝酵素上昇の多くは、重症度が軽度～中等度で、一過性であり、BKZ の投与中止を必要としなかった。

高度／重篤な肝機能検査値上昇（基準範囲上限値 5 倍超）が単発で複数認められたが、これら肝臓系事象について、被験者の多くは肝機能検査値上昇のリスク因子又はその他の説明可能な要因を有していた。

Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群では、13 例に ALT 又は AST の基準範囲上限値の 5 倍超の上昇が認められた。これら 13 例について肝臓系事象判定委員会が薬物性肝障害との関連性を判定した結果、1 例で 1 件以上の肝機能検査値が「おそらく関連あり」、1 例で 1 件以上の肝機能検査値が「関連あ

るかもしれない」と判定され、残りの 11 例で検査値が「おそらく関連なし」と判定された（ISS Table 6.3.4.3）。HS を対象とした臨床開発プログラムを通して、薬物性肝障害と「確実に関連あり」又は「関連がある可能性が高い」と判断された肝酵素値上昇は認められなかった。「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判断された被験者には、いずれも基礎疾患として炎症性腸疾患、肥満、2 型糖尿病、高脂血症若しくは腸管の吸収不良等の合併症、又は肝酵素値異常の注意書きのある併用薬の使用による交絡が認められた（M2.7.4.2.1.10.2.8.2 項）。Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する被験者は認められなかった。包括的評価の結果、肝毒性又は高度の薬物性肝障害の可能性は示されなかった。

HS 患者における肝臓系の有害事象及び肝機能検査値上昇の背景情報、並びに Pool S1 及び Pool S3 の結果の詳細については M2.7.4.2.1.10.2.8 項に示した。

5.2.5　血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位値別の有害事象

第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の導入期間（Pool S1）及び導入期間+維持期間（Pool S2）を通じて、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象（HLT の「カンジダ感染」にコーディングされた有害事象を含む）の発現率に、血漿中 BKZ 濃度の上昇に伴う上昇は認められなかった（M2.7.4.2.1.12 項）。Pool S3 を対象とした血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象については解析しなかった。

5.2.6　抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象

Pool S2 での有害事象、過敏症反応に該当する有害事象、アナフィラキシー反応に該当する有害事象、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象を、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別に要約した。

全体的に、抗 BKZ 抗体及び中和抗体は、HS を有する被験者に BKZ を投与した時の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況が BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響については ISI Section 6.3.2.4 に示した。

5.2.7　用量別の有害事象（Pool S2）

安全性の併合解析対象集団である Pool S2 は、HS を有する被験者集団を対象に、二重盲検の長期継続投与期間を通じて BKZ の長期安全性を要約する目的で定義された。Pool S2 は、特に BKZ 320mg の Q2W 投与から Q4W 投与へ切り替えた被験者の安全性データの検討に用いた。また、Pool S2 では、ベースラインから Week 48 まで、BKZ 320mg Q2W 及び Q4W を二重盲検下で継続して投与した時の長期安全性データを評価した（HS0005 試験に移行しなかった被験者の安全性追跡調査期間のデータも Pool S2 に含めた）。本項では、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群と BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の比較に重点を置いて検討した。

有害事象発現率は BKZ 320mg Q2W/Q2W 群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でわずかに低く、安全性プロファイルは全体的に 2 つの投与群間で一致していた。治験薬と関連ありと判断された有害事象並びに口腔カンジダ症、鼻咽頭炎及びコロナウイルス感染の発現率は、BKZ 320mg Q2W/Q2W

群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で低かった。重篤な有害事象、高度の有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった。

全体的に、Pool S2 では、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群と同程度であった。

5.2.8 副作用

添付文書案に提示すべき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 対照試験）で報告された有害事象のメディカルレビューを実施した。メディカルレビューの方法の詳細については ISS Section 6.7.1 に示した。

Pool S4 及び Pool S1 で報告された有害事象のメディカルレビューに加えて、薬剤誘発性の反応で医学的に重要な特徴的な事象について Pool S3 の全体的な医学的評価も実施することで、UCB により特定された BKZ の副作用一覧を表 5-3 に示した。

表 5-3 BKZ の副作用

SOC PT/HLT/HLGT	頻度カテゴリー [a]
感染症および寄生虫症	
上気道感染 [b]	Very common
口腔カンジダ症	Common
白癬感染 [c]	Common
耳部感染 [d]	Common
単純ヘルペス感染 [e]	Common
中咽頭カンジダ症	Common
胃腸炎	Common
毛包炎	Common
外陰部腟カンジダ症	Common
結膜炎 [f]	Uncommon
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) [g]	Uncommon
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症 [h]	Uncommon
神経系障害	
頭痛	Common
皮膚および皮下組織障害	
皮膚炎および湿疹 [i]	Common
ざ瘡	Common

SOC PT/HLT/HLGT	頻度カテゴリー [a]
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位反応 [j]	Common
疲労	Common

ADR：副作用、BKZ：ビメキズマブ
事象名：MedDRA ver. 19.0
a ADR frequencies for bimekizumab from clinical studies (described in Section 2.0) are listed based on the following convention: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100).
b Includes: nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, laryngitis, peritonsillar abscess.
c Includes: tinea infection, body tinea, tinea pedis, tinea cruris, tinea versicolour.
d Includes: ear infection, otitis externa, otitis media, otitis media acute.
e Includes: Group Term “Herpes simplex infections” includes: oral herpes, herpes simplex.
f Includes: conjunctivitis, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral.
g Includes: anal candidiasis, balanitis candida, candiduria, gastrointestinal candidiasis, nail candida, oesophageal candidiasis, otitis externa candida, and skin candida.
h Includes: neutropenia, neutrophil count decreased.
i Includes: eczema, dermatitis contact, dyshidrotic eczema, intertrigo, dermatitis, dermatitis allergic, hand dermatitis, seborrhoeic dermatitis.
j Group Term “Injection site reactions” includes: injection site erythema, injection site reaction, injection site oedema, injection site pain, and injection site swelling. Excludes: injection site bruising.

5.3　臨床検査、バイタルサイン、身体検査所見及び心電図

すべての安全性併合解析に渡って血液学的検査及び血液生化学検査（M2.7.4.3 項）、バイタルサイン（M2.7.4.4.1 項）及び身体検査所見（M2.7.4.4.2 項）の全体的なデータを解析した結果、安全性シグナルは認められなかった。好中球減少症及び肝機能検査値上昇の臨床検査値については 5.2.4.2.4 項及び 5.2.4.2.8 項に示した。

Pool S1 及び Pool S3 のいずれの投与群でも、12 誘導心電図検査の結果に特筆すべき傾向は認められなかった（M2.7.4.4.3 項）。心電図所見に関連する有害事象は、MedDRA 標準検索式（SMQ）「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」にコーディングされる事象をコンピュータプログラムで特定して解析した。

BKZ 投与時の安全性モニタリングとして、臨床検査の特別なモニタリングは不要である。

5.4　部分集団解析

内因性要因の安全性解析には、年齢、性別、人種、体重及び BMI 別の有害事象の評価を含めた。外因性要因には、地理的地域、ベースラインの抗生物質の使用及び過去の生物学的製剤の使用別の有害事象の評価を含めた。

5.4.1　内因性要因

年齢別（40 歳未満、40 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種別（黒人、白人、アジア人、その他）、体重別（70kg 未満、70kg 以上 95kg 未満、95kg 以上 120kg 未満、120kg 以上）及び BMI 別（25kg/m^2 未満、25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上 35kg/m^2 未満、35kg/m^2 以上 40kg/m^2 未満、40kg/m^2 以上）の部分集団解析では Pool S1 及び Pool S3 を用いた。

部分集団間で被験者数に差があることから、年齢別、人種別及び体重別のデータの解釈には注意が必要である。

有害事象のプロファイルは年齢、性別、人種及び体重の部分集団間で一致しており、いずれの部分集団解析からも用法・用量の変更の必要性が示されるような安全性に関わる傾向は認められなかった。

年齢グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった。65 歳以上の被験者に感染症（カンジダ感染を含む）及び皮膚疾患（皮膚炎及び湿疹を含む）のリスク上昇は認められなかった。

全体的に、性別に基づく既知の違いの他に、臨床的に重要な差は認められなかった。HLT「皮膚炎および湿疹」の発現率は、男性（19.5%）と比較して女性（24.9%）で高かった。

全体的に、人種別の曝露期間で補正した有害事象発現率は、白人及びアジア人と比較して黒人及びその他の人種で高かった（ISS Table 5.3.11.3）。人種間で最も重要な差が認められた有害事象の SOC は「皮膚および皮下組織障害」であり、曝露期間で補正した有害事象発現率は白人と比較してその他の人種、黒人及びアジア人で高かった。SOC「感染症および寄生虫症」に分類される HLT「カンジダ感染」の曝露期間で補正した有害事象発現率は、白人及びその他の人種と比較してアジア人及び黒人で低い傾向が認められた。

体重別（ISS Table 5.3.11.5.1）及びベースラインの BMI 別（ISS Table 5.3.11.6.1）の有害事象発現率に、臨床的に重要な差は認められなかった。過体重の被験者には合併症があるため、最も重い体重カテゴリー（120kg 以上）で特定の有害事象の発現率が高かったことは想定されていた。最も軽い体重カテゴリー（70kg 未満）で、他の体重カテゴリーと比較して有害事象発現率が 5%以上高かった SOC は認められなかった。特に、体重が軽い被験者に感染症（カンジダ感染を含む）のリスク上昇は認められなかった。

Pool S1 及び Pool S3 の内因性要因の結果の詳細については M2.7.4.5.1 項に示した。

5.4.2　外因性要因

3 つの部分集団解析について外因性要因に関する解析を実施し、これらの外因性要因が Pool S3（安全性データの包括的な要約を行う上で最も大きな HS を有する被験者集団）での中等度～重度の HS を有する被験者における BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響を評価した。評価した部分集団は、地理的地域（北米、西欧、中欧／東欧及びアジア／オーストラリア）、ベースラインの抗生物質の使用（あり、なし）及び過去の生物学的製剤の使用（あり、なし）であった。

部分集団間で被験者数に差があることから、地理的地域別、ベースラインの抗生物質の使用別、及び過去の生物学的製剤の使用別のデータの解釈には注意が必要である。

有害事象のプロファイルは、地理的地域、ベースラインの抗生物質の使用及び過去の生物学的製剤の使用別の部分集団で一致しており、いずれの部分集団解析からも用法・用量の変更の必要性が示されるような安全性に関わる傾向は認められなかった。

Pool S3 の第 II/III 相全 BKZ 群では、地理的地域別の BKZ の安全性プロファイルはおおむね同様であった。曝露期間で補正した有害事象発現率は、西欧で最も高く、北米とアジア／オーストラリアで同程度であり、中欧／東欧で最も低かった。

Pool S3 の第 II/III 相全 BKZ 群で、ベースラインの抗生物質の使用別の曝露期間で補正した有害事象発現率は、使用なしと比較して使用ありで高かった。HLT の「アポクリン腺およびエクリン腺障害」及び「皮膚炎および湿疹」が多く報告された SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象発現率で主に差が認められた。ベースラインの抗生物質の使用ありの被験者で、下痢及び真菌感染のリスク上昇は認められなかった。

過去の生物学的製剤の使用（適応症を問わない）別の曝露期間で補正した有害事象発現率は、使用なしと比較して使用ありで高かった。発現した有害事象はすべての SOC に認められ、明らかな傾向は認められなかった。

外因性要因の結果の詳細については M2.7.4.5.2 項に示した。

5.4.3 日本人集団の安全性

Pool S1（導入期間）又は Pool S3（導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間を含む最も包括的な安全性データ）と日本人集団を比較し、日本人集団の安全性プロファイルが第 II 相／第 III 相臨床試験の HS を有する被験者の全体集団でみられたものと同様であるか評価した。

日本人被験者は HS0004 試験及び継続投与試験である HS0005 試験のみに組み入れられたため、HS0004 試験の導入期間の日本人被験者の結果、並びに Pool S3 の日本人安全性サブ併合解析対象集団である Pool S3J（導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間、データカットオフ日：2022 年 11 月 15 日）の結果を本項に示した。

また、HS0005 試験から得られた日本人被験者を対象とした BKZ の自己注射に関する安全性結果も示した。

HS0004 試験では、無作為に割り付けられたすべての被験者（509 例）のうち 27 例が日本人被験者であった。また、Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群 995 例のうち、27 例が Pool S3J に含められた。日本人集団の被験者数が少なかったため、結果の解釈には注意が必要である。

5.4.3.1 曝露状況、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

HS0004 試験では、導入期間の治験薬の曝露期間（中央値）は全 BKZ 群及び PBO 群のいずれも 112.0 日であった。無作為化の方法（HS0004 試験の導入期間では被験者を 2：2：2：1 の割合で無作為に割り付け、6 例が BKZ 320mg Q4W 群に、17 例が BKZ 320mg Q2W 群に割り付けられた）から予測されるとおり、総リスク曝露期間は BKZ 320mg Q4W 群（1.8 人年）及び PBO 群（1.2 人年）と比較して BKZ 320mg Q2W 群（5.1 人年）で長かった。Pool S3J（27 例）では、曝露期間の中央値は第 III 相全 BKZ 群で 589.0 日であった。データカットオフ時点で、BKZ を 12 ヵ月以上投与した被験者は 25 例（92.6%）であった。総リスク曝露期間は 43.0 人年であった。

HS0004 試験では、導入期間を完了した被験者は PBO 群で 4 例中 4 例（100%）、全 BKZ 群で 23 例中 22 例（95.7%）であった。BKZ 320mg Q2W 群の 1 例（5.9%）が同意撤回（有害事象に起因しない）のため試験を中止した。Pool S3J では、第 III 相全 BKZ 群の 25 例（92.6%）がデータカットオフ時点で試験を継続していた。2 例（7.4%）が試験を中止し、中止理由は同意撤回（HS0004 試験の導入期間で同意撤回した被験者と同一被験者）及びその他（いずれも 1 例、3.7%）であった。

HS0004 試験の日本人被験者（27 例）の平均年齢は 39.2 歳（範囲：19～64 歳）であり、Pool S1 の全被験者では 36.6 歳（範囲：18～78 歳）であった。被験者の多くは男性（88.9%）で、その割合は Pool S1（43.3%）と比較して高かった。体重及び BMI の平均値は 84.29kg 及び 28.85kg/m^2 であり、いずれも Pool S1（97.22kg 及び 33.056kg/m^2）と比較して低かった。HS の罹病期間の中央値（Pool S1 では 5.29 年）は 2.14 年（範囲：0.5～31.2 年）であった。Hurley 病期分類 II（48.1%）及び III（51.9%）に該当する被験者の割合はおおむね同程度であった（Pool S1 ではそれぞれ 55.6%及び 44.4%）。RS の 63.0%がベースライン時に抗生物質を使用していた（Pool S1 では 8.3%）。

Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群と比較して、Pool S3J では 65 歳以上の日本人被験者はおらず、男性の割合が高く（日本人被験者 88.9%及び Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群 43.3%、以下同順）、体重の平均値（84.29 及び 97.15kg）及び BMI の平均値（28.846 及び 33.029kg/m^2）が低かった。罹病期間の中央値は日本人被験者で低く（2.14 及び 5.25 年）、ベースライン時に抗生物質を使用していた被験者の割合は高かった（63.0%及び 8.3%）。Hurley 病期分類 II 及び III の被験者の割合は Pool S3J と Pool S3 で同程度であった。

5.4.3.2　有害事象

HS を有する日本人被験者における BKZ の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは全体集団で認められたものとおおむね一致した。安全性プロファイルは継続投与時も変わらず一貫していた。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。HS0004 試験の導入期間及び Pool S3J から得られた安全性データを比較した結果、BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は認められなかった。

有害事象の概要

HS0004 試験の導入期間の有害事象発現率は、全 BKZ 群で 13 例（56.5%）、PBO 群で 3 例（75.0%）であった。重篤かつ重症度が高度の有害事象（PT：横紋筋融解症）が全 BKZ 群の 1 例（4.3%）に認められた。いずれの投与群にも、試験中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、全 BKZ 群で 8 例（34.8%）、PBO 群で 1 例（25.0%）に認められた。BKZ 投与に割り付けられた被験者における治験薬と関連ありと判断された有害事象は、いずれも BKZ 320mg Q2W 群で認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象は、口腔カンジダ症のみであった（全 BKZ 群で 3 例、13.0%）。死亡に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

導入期間の有害事象発現率は、Pool S1 の全 BKZ 群（63.4%）と比較して HS0004 試験の日本人被験者の全 BKZ 群（56.5%）で低かった。有害事象のカテゴリー別の発現率については、いずれも同程度（差が 2.5%以下）又はわずかな差（2.5%超 5%以下）が認められた。

Pool S3J では、第 III 相全 BKZ 群の多くの被験者（96.3%）で有害事象が認められた。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は、それぞれ 7.4%、0%及び 3.7%であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は約半数（48.1%）に認められた。Pool S3J の第 III 相全 BKZ 群では、死亡の報告はなかった。

有害事象発現率は、Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群（90.4%）と比較して Pool S3J の第 III 相全 BKZ 群（96.3%）で高かった。試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は、Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群（それぞれ 8.8%及び 10.6%）と比較して Pool S3J の第 III 相全 BKZ 群（それぞれ 0%及び 3.7%）で低かった。有害事象のカテゴリー別の発現率については、いずれも同程度（差が 2.5%以下）又はわずかな差（2.5%超 5%以下）が認められた。

HS0004 試験及び Pool S3J から得られた安全性データを比較した結果、BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象の発現率の上昇は認められなかった。

日本人被験者の有害事象の詳細については M2.7.4.5.9.6.1 項に示した。

比較的よくみられる有害事象

HS0004 試験の導入期間の全 BKZ 群で最もよくみられた SOC は「皮膚および皮下組織障害」であった（全 BKZ 群 39.1%、PBO 群 25.0%）。有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群（16.7%）と比較して BKZ 320mg Q2W 群（47.1%）で高かった。全 BKZ 群の 2 例以上に認められた PT 別の有害事象は口腔カンジダ症（3 例、13.0%）及び発熱（2 例、8.7%）であった。これら事象は BKZ 320mg Q2W 群のみに認められ、PBO 群にもこれら有害事象は認められなかった。Pool S1 の全 BKZ 群で最もよくみられた PT 別の有害事象は汗腺炎であり、次いで頭痛、下痢及び口腔カンジダ症であった。

Pool S3J の第 III 相全 BKZ 群で最もよくみられた SOC は「皮膚および皮下組織障害」66.7%であり、次いで「感染症および寄生虫症」63.0%及び「胃腸障害」37.0%であった。Pool S3J で最もよくみられた PT 別の有害事象は、湿疹（29.6%）であり、次いで汗腺炎、接触性皮膚炎及び発熱（いずれも 18.5%）、下痢、口腔カンジダ症及び脂漏性皮膚炎（いずれも 14.8%）、並びにざ瘡、コロナウイルス感染、鼻咽頭炎及び足部白癬（いずれも 11.1%）であった。Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群で最もよくみられた PT 別の有害事象は汗腺炎（24.1%）であり、次いでコロナウイルス感染（19.1%）、口腔カンジダ症（14.0%）及び鼻咽頭炎（11.2%）であった。

日本人被験者におけるよくみられた有害事象の詳細については M2.7.4.5.9.6.2 項に示した。

高度の有害事象

HS0004 試験の導入期間では、全 BKZ 群で 1 例（4.3%）に高度の有害事象（横紋筋融解症）が 1 件認められた。本被験者は BKZ 320mg Q2W 群であった。本事象は重篤な有害事象と判断された。

Pool S3J で高度の有害事象が認められた被験者は、前述の横紋筋融解症が発現した被験者のみであった。第 III 相全 BKZ 群の曝露期間で補正した高度の有害事象発現率は、Pool S3（8.7/100 人年）と比較して Pool S3J（2.4/100 人年）で数値的に低かった。

日本人被験者を対象とした高度の有害事象の詳細については M2.7.4.5.9.6.3 項に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象

HS0004 試験の導入期間では、治験薬と関連ありと判断された有害事象は全 BKZ 群（いずれも BKZ 320mg Q2W 群）の 8 例（34.8%）及び PBO 群の 1 例（25.0%）に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、全 BKZ 群（いずれも BKZ 320mg Q2W 群）の 3 例（13.0%）に認められた。

Pool S3J の導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間では、第 III 相全 BKZ 群の 13 例（48.1%）に、治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。

Pool S3J の第 III 相全 BKZ 群で最も多く報告された治験薬と関連ありと判断された PT 別の有害事象は口腔カンジダ症［4 例（14.8%）］であった。治験薬と関連ありと判断された口腔カンジダ症は、いずれも BKZ 320mg Q2W 群で認められた。その他の治験薬と関連ありと判断された有害事象は、いずれも 1 例（3.7%）に認められた。第 III 相全 BKZ 群の曝露期間で補正した治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、Pool S3（64.0/100 人年）と比較して Pool S3J（48.5/100 人年）で低かった。

日本人被験者を対象とした治験薬と関連ありと判断された有害事象の詳細については M2.7.4.5.9.6.4 項に示した。

死亡

HS0004 試験及び Pool S3J では、死亡に至った有害事象はなかった。

重篤な有害事象

HS0004 試験の導入期間では、重篤な有害事象として横紋筋融解症（PT）が全 BKZ 群の 1 例（4.3%）に発現した。本事象は BKZ 320mg Q2W 投与の 76 日目に発現し、重症度が高度であり、治験薬と関連なしと判断され、発現から 10 日以内に消失した。

Pool S3J の第 III 相全 BKZ 群では、重篤な有害事象が 2 例（7.4%）に 5 件発現した。このうち 1 例は、HS0004 試験の導入期間に重篤な有害事象（横紋筋融解症）が発現した被験者であり、非盲検継続投与期間（BKZ 320mg Q2W 投与）にその他 2 件の重篤な有害事象（PT）（家族性周期性麻痺及び大腸炎）が発現した。いずれの事象も重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は軽快であった。当初、大腸炎はデータカットオフ時点では重篤な急性大腸炎としてコーディングされたが、その後、感染性大腸炎であることが確認された。

残りの 1 例には、非盲検継続投与期間（BKZ 320mg Q4W 投与）に重篤な有害事象（PT）として胆管炎及び胆嚢炎が発現した。いずれの事象も重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。第 III 相全 BKZ 群の曝露期間で補正した重篤な有害事象発現率は、Pool S3J（4.9/100 人年）及び Pool S3（7.3/100 人年）で同程度であった。

日本人被験者を対象とした重篤な有害事象の詳細については M2.7.4.5.9.6.6 項に示した。重篤な有害事象の叙述については M2.7.4.7.1 項に示した。

試験中止に至った有害事象

HS0004 試験及び Pool S3J では、試験中止に至った有害事象はなかった（M2.7.4.5.9.6.7 項）。

その他の注目すべき有害事象

全体的に、その他の注目すべき有害事象の安全性プロファイルは BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった。

過敏症反応及び真菌感染症に該当する有害事象を除き、その他の注目すべき有害事象発現率は低かった。

- HS0004 試験の導入期間では、真菌感染症に該当する有害事象発現率は PBO 群（0 例）と比較して全 BKZ 群（3 例、13.0%）で高かった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3J）では、真菌感染症に該当する有害事象は 8 例（29.6%）に認められた。真菌感染症に該当する有害事象は HLT「カンジダ感染」、「白癬感染」及び「真菌感染 NEC」に含まれた。最も多く報告された PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は口腔カンジダ症（4 例、14.8%）であった。全身性、重篤及び重症度が高度の真菌感染症に該当する有害事象は認められず、試験中止に至ったものもなかった
- HS0004 試験の導入期間では、過敏症反応に該当する有害事象発現率は PBO 群（0 例）と比較して全 BKZ 群（3 例、13.0%）で高かった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3J）では、過敏症反応に該当する有害事象は 12 例（44.4%）に認められた。いずれの過敏症反応に該当する有害事象も SOC「皮膚および皮下組織障害」に含まれ、多くは HLT「皮膚炎および湿疹」に含まれた。最も多く報告された PT 別の過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（8 例、29.6%）であった。重篤、重症度が高度及び試験中止に至った過敏症反応に該当する有害事象はなかった

- HS0004 試験の導入期間では、投与及び注射部位反応に該当する有害事象発現率は PBO 群（0 例）と比較して全 BKZ 群（1 例、4.3%）でわずかに高かった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3J）では、投与及び注射部位反応に該当する有害事象は 1 例（3.7%）に 6 件認められ、PT 別の事象の内訳は注射部位紅斑、注射部位そう痒感及び注射部位変色であった。いずれの事象も非重篤で、重症度が軽度であり、転帰は回復で、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至らなかった
- HS0004 試験の導入期間では、肝臓系の有害事象発現率は PBO 群（0 例）と比較して全 BKZ 群（1 例、4.3%）でわずかに高かった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3J）では、肝臓系の有害事象は 2 例（7.4%）に認められた。1 例にはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められ、本事象は非重篤で、重症度が軽度であり、試験中止に至らず、データベースロック時点の転帰は軽快であった。残りの 1 例にはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められた。いずれの事象も最初に導入期間に発現し、発現日は同一であった。いずれの事象の医師記載用語にも「アルコールに起因する」という記載が含まれていた。いずれの事象も非重篤で、重症度が軽度であり、試験中止に至らなかった。いずれの事象も消失したが、維持期間に再発した（原因として再びアルコールが特定された）。再発した事象はいずれも非重篤で、重症度が軽度であり、試験中止に至らず、転帰は回復であった
- データカットオフ時点で重篤な感染症に該当する有害事象の報告はなかったが、1 例の重篤な有害事象（急性大腸炎）が、データカットオフ後に感染性大腸炎と判断された。本事象は試験中止に至らず、重症度が中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、データカットオフ時点の転帰は軽快であった
- 日和見感染症、活動性結核、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患、及びアナフィラキシー反応に該当する有害事象の報告はなかった

日本人被験者を対象とした注目すべき有害事象の詳細については M2.7.4.5.9.6.8 項に示した。

5.4.3.3 臨床検査値

全体的に、日本人被験者で認められた臨床検査結果は全体集団で認められたものと一致していた。AST 又は ALT が基準範囲上限値の 5 倍超に上昇した日本人被験者はいなかった。潜在的薬物性肝障害及び Hy's Law の基準に該当する日本人被験者はいなかった。

5.4.3.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

全体的に、日本人被験者で認められたバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目は全体集団で認められたものと一致していた。

5.4.3.5 投与方法別の安全性の結果

HS0005 試験に組み入れられた日本人被験者について、データカットオフ（2022 年 11 月 15 日）までの投与方法別（自己注射及び非自己注射）の安全性データを解析した。HS0005 試験に組み入れられたすべての被験者は、BKZ 320mg Q2W 又は Q4W の皮下投与を受けた。HS0005 試験の開始時、被験者は BKZ 自己注射を選択可能とした。

投与方法別の曝露期間

非盲検継続投与期間中、1 回以上自己注射をした日本人被験者は全体の 52.0%（25 例中 13 例）であり、在宅で 1 回以上自己注射をした日本人被験者は全体の 40.0%（25 例中 10 例）であった。

非盲検継続投与期間中の治験薬曝露期間の中央値は、「非自己投与期間（すなわち初回自己注射前）」で 183.0 日（範囲：15～423 日）、「自己投与期間（すなわち初回自己注射後）」で 211.0 日（範囲：127～421 日）であり、「非自己投与期間」と比較して「自己投与期間」で長かった。総リスク曝露期間は「自己投与期間」で 9.6 人年及び「非自己投与期間」で 11.4 人年と同程度であった。

投与方法別の有害事象の概要

有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象の発現率について、日本人被験者の「非自己投与期間」と「自己投与期間」で臨床的に重要な差は認められず、自己注射は有害事象発現率上昇のリスク因子ではないことが示唆された。

「非自己投与期間」と比較して「自己投与期間」の有害事象発現率は高かったが、曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現件数［有害事象の件数（同一被験者に繰り返し発現した有害事象を含む）を総リスク曝露期間で除した 100 人年と定義］の投与方法間の差は、より小さかった。また、両投与方法で報告された有害事象のタイプに、臨床的に重要な明らかな傾向及びパターンは認められなかった。曝露期間で補正した有害事象発現件数は、「非自己投与期間」（314.57/100 人年、19 例中 13 例）と比較して「自己投与期間」（344.18/100 人年、13 例中 12 例）でわずかに高かった。SOC 別の曝露期間で補正した有害事象発現件数は、「皮膚および皮下組織障害」で「自己投与期間」104.30/100 人年及び「非自己投与期間」148.55/100 人年（以下同順）、「感染症および寄生虫症」で 93.87/100 人年及び 52.43/100 人年、並びに「胃腸障害」で 62.58/100 人年及び 43.69/100 人年であった。注射部位反応は「自己投与期間」及び「非自己投与期間」のいずれでも認められなかった。PT 別の有害事象の発現率は、コロナウイルス感染（「自己投与期間」で 3 例及び「非自己投与期間」で 0 例）及び湿疹（「自己投与期間」で 1 例及び「非自己投与期間」で 4 例）を除き、「自己投与期間」及び「非自己投与期間」でおおむね同程度であった。いずれの投与方法においても、臨床的に重要な傾向及びパターンは認められなかった。

投与方法別の安全性の結論

中等度～重度の HS を有する日本人被験者において、自己注射は BKZ の安全性に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

投与方法別の安全性の結果の更なる詳細については M2.7.4.5.9.9 項に示した。

5.5　安全性に関連するその他の観察項目

薬物相互作用

BKZ の作用機序並びに他の IL-17 及び IL-23 抗体を用いて実施された薬物相互作用試験の結果を踏まえると、シトクロム 450 で代謝される併用薬が曝露量に及ぼす影響は最小限と予測された。このため、BKZ との薬物相互作用を評価する特定の試験は実施しなかった（M2.7.2.3.5.1 項）。

妊娠及び授乳時の使用

妊娠可能な女性被験者は、試験期間中に有効性の高い避妊法を実施することとし、妊娠した場合は事前に規定した中止基準に従い治験薬の投与が中止されたため、妊婦での BKZ の使用に関するデータは限定的である。

試験参加中に妊娠したすべての被験者が治験実施計画書に事前に規定された中止基準に従い試験を中止したため、授乳に関する臨床データはない。

臨床データカットオフ（2022 年 11 月 15 日）時点の UCB Global Safety Database から、Pool S3 に含まれた臨床試験に参加した被験者 7 例で妊娠中の BKZ 曝露が計 8 件報告された。BKZ の臨床開発プログラムを通じて報告された非常に限定的な妊娠数から、問題となる安全性シグナルは認められなかった（M2.7.4.5.4 項）。

過量投与

本臨床開発プログラムでは、これまでに企図的及び偶発的過量投与は報告されていない。臨床試験では、単回投与で最大 640mg の BKZ が静脈内投与（尋常性乾癬を有する被験者を対象とした UP0008 試験）及び皮下投与（中等度～重度の HS を有する被験者を対象とした HS0001 試験）されたが、用量制限毒性は認められなかった（M2.7.4.5.5 項）。

薬物乱用

臨床試験では、BKZ の乱用及び依存性の可能性について評価していない。BKZ の特性及び対象集団に基づくと、薬物乱用及び誤用の可能性が示唆されるエビデンスが得られることはないと予測される（M2.7.4.5.6 項）。

治療離脱及びリバウンド

HS を対象とした臨床試験では、BKZ の治療離脱による影響について評価していない。尋常性乾癬を対象とした臨床試験では、投与中止後に治療離脱による明らかな影響は認められなかった。HS を対象とした臨床試験では、BKZ のリバウンドの可能性について評価していない（M2.7.4.5.7 項）。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BKZ による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する目的で特定のデータの収集は行わなかった。BKZ が自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすことはないと考える（M2.7.4.5.8 項）。

5.6　市販後データ

BKZ は 2021 年 8 月 20 日に欧州で最初に承認され、2023 年 2 月 19 日［第 3 回定期的安全性最新報告（PSUR）のデータロック日］までに 37 ヵ国で承認されている。

最初の承認取得から 2023 年 2 月 19 日までの累計で、市販後の BKZ 曝露量（臨床試験を除く）は約 4810 人年と推定されている。

第 1 回（2021 年 8 月 20 日～2022 年 2 月 19 日）、第 2 回（2022 年 2 月 20 日～2022 年 8 月 19 日）及び第 3 回（2022 年 8 月 20 日～2023 年 2 月 19 日）PSUR 調査対象期間中、有効性又は安全性、若しくはその両方に関連する懸念は認められず、既承認の中等度～重度の尋常性乾癬の適応症での BKZ のベネフィット・リスクバランスは依然として良好であった。

5.7　安全性の結論

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 Q2W 投与及び BKZ 320mg 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（6.4 項）。HS を対象とした臨床開発プログラムで、新たに特定された重要な安全性シグナルはなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

適応症とする疾患の特徴については、1.1 項に示した。

HS は、皮膚深層の有痛性炎症性病変を特徴とする慢性、炎症性及び再発性の皮膚疾患であり、通常、腋窩、鼠径及び肛門性器部等の間擦部に発現する（Zouboulis et al, 2015）。HS では、しばしば炎症性の結節が生じ、膿瘍形成に進行し、断裂して瘻孔を形成し、その後瘢痕を形成することがある。このため、多くの HS 患者には過去の炎症に起因する永続的な後遺症が発現し、これらは病変部を含む皮膚領域の外科的切除によってのみ治療可能である。また、HS は複数の合併症（肛門、尿道及び直腸の狭窄及び瘻孔等）と関連し、HS 病変のため生じる著しい瘢痕及び線維化は、拘縮及び四肢の可動性の制限を引き起こす可能性がある（Danby and Margesson, 2010; Alikhan et al, 2009）。

HS 患者の外見上の症状は、対人関係、自尊心、並びにセルフイメージ及びパブリックイメージの認知に影響を及ぼし、抑うつ状態及び困惑をもたらす。HS の症状は、外見を損なう瘢痕を伴う消耗性皮膚疾患に進行することがあり、その結果、QOL に対する悪影響が、評価されたすべての皮膚疾患の中で最も深刻であるとされる（Zouboulis et al, 2015）。

HS は、年齢、性別、人種及び疾患の重症度に関わらず合併症による重大な負荷を伴う。合併症には皮膚症状以外にも、代謝性疾患、心血管疾患、内分泌疾患、胃腸疾患、リウマチ疾患及び精神疾患等があり、これらが総合的に患者の QOL を低下させる（Reddy et al, 2019a; Kimball et al, 2018）。

HS は欧州の成人人口の約 1%に発症すると推定されており、女性患者と男性患者の比率は約 3 : 1 である（Jfri et al, 2021; Phan et al, 2020; Revuz et al, 2008; Naldi, 2006）。米国では、診断された HS の有病率は 0.1%未満であり、欧州と比較して低い可能性があるものの、米国及びその他の地域における診断未確定の HS の有病率を判断するためには更なる研究が必要である（McMillan, 2014）。

本邦での HS 患者数に関するデータは限られている。本邦における HS の有病率は男性で高く、男性患者と女性患者の比率は 2～3：1 である（Hayama et al, 2020; Kurokawa and Hayashi, 2015）。本邦での疫学調査では、1 年間の調査で 100 人の HS 患者数が報告された（Kurokawa and Hayashi, 2015）。厚生労働省皮膚科研究班による中間報告でも、2012～2014 年度の 3 年間の調査で合計 300 人の HS 患者が報告された（Hashimoto and Terui, 2017）。処方データベースの調査によると、日本人の HS 患者は約 3000 人と推定された（Terui et al, 2018）。

6.1.2 現行の治療

現行の治療法については、1.2 項に示した。

HS は診断の大幅な遅れ、エビデンスに基づく治療法の範囲が限られること、及び根治的治療法がないことから、概して、HS 患者におけるアンメットメディカルニーズは高い（Sabat et al, 2020）。更に、標準化された臨床診療及び最適な治療戦略がないため、HS の疾患管理は困難なものとなっている（Zouboulis et al, 2019a）。皮膚病変の程度、二次的病変の有無（皮膚瘻孔及び瘢痕の影響等）

及び患者の心理社会的負担は、治療アプローチに影響を及ぼす。HS には様々な治療法が用いられてきたが、その多くは質の高い有効性データを伴わない。

国際的なガイドライン（United States HS Foundation、Canadian HS Foundation、European HS Foundation、European Academy of Dermatology and Venereology、Swiss Consensus Group、Brazilian Society of Dermatology）で一様に強く支持されている治療法は、病変内への副腎皮質ステロイド投与、外用クリンダマイシン、経口テトラサイクリン系薬剤、クリンダマイシン及びリファンピシンの併用療法、アダリムマブ、並びに広範囲な局所切除である（Hendricks et al, 2021）。

具体的には、HS 治療のための欧州 S1 ガイドラインでは、HS に対する治療を患者の主観的な影響及び客観的な重症度に基づき実施することが提案されている。局所的な再発病変に対しては古典的外科的療法又はレーザー療法で治療可能であるが、病変が広範囲に及ぶ場合には薬物単独療法又は根治手術及び薬物療法の併用が適切である。薬物療法には抗生物質（テトラサイクリン系、クリンダマイシン及びリファンピシンの併用）、アシトレチン及び生物学的製剤（アダリムマブ、インフリキシマブ）等の使用が考えられる（Zouboulis et al, 2015）。

HS の更なる治療は疾患の程度と活動性によって異なり、薬物療法、抗アンドロゲン療法（女性の場合）、レチノイド全身投与、メトホルミン、外科的療法（根治的切除、造袋術及び天蓋切除等）及びレーザー療法等がある（Alikhan et al, 2019a; Alikhan et al, 2019; Zouboulis et al, 2015）。

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、日本皮膚科学会から「化膿性汗腺炎診療の手引き 2020」が公表された（Hayama et al, 2021）。診断基準については、欧州 S1 ガイドラインの疾患の定義を参考にしており（Zouboulis et al, 2015）、HS は「毛包の慢性・炎症性・再発性の消耗性皮膚疾患である。通常、思春期以降に、アポクリン腺の多い部位の皮膚深層に有痛性炎症性病変が生じる。好発部位は腋窩と鼠径、肛門性器部、臀部である」と定義されている。HS の診断用語は、一般的な臨床所見に基づき国内外で使用されている。

本邦における HS の治療法には、海外と比較して明らかな違いは認められない。現在、本邦において HS の適応を有する薬剤はアダリムマブ以外にないが、「化膿性汗腺炎診療の手引き 2020」（Hayama et al, 2021）では欧州 S1 ガイドラインの治療法が参考にされており、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。

6.2　推奨用量

中等度～重度の HS 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」とした。

推奨用法・用量の設定根拠については 3.4 項に示した。

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ため、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・用量と同様である。

6.3　ベネフィット

HS を対象とした BKZ の臨床開発プログラムは、同一かつ適切にデザインされた主要な比較対照試験である 2 つの第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）から構成される。この 2 つの

試験は、中等度～重度の HS を有する被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験であった。主要な第 III 相臨床試験には、厳格かつ包括的な BKZ の有効性評価を示すのに十分な数の中等度～重度の HS を有する被験者が組み入れられた。これらの試験は十分な検出力を有し、実臨床で BKZ の治療対象となる患者集団を適切に反映していた。

HS0003 試験及び HS0004 試験共に、医師報告アウトカム及び患者報告アウトカム等の様々な評価指標に渡って、PBO と比較した時の BKZ の効果を検討した。また、一般的な病変に関する評価及び患者による症状に関する評価項目への BKZ の効果に加え、患者の日常活動の実行能力（仕事を含む）及び健康関連 QOL へ及ぼす BKZ の幅広い影響を検討した。

HS の臨床開発プログラムの 2 つの主要な第 III 相臨床試験では、中等度～重度の HS の治療に関する BKZ のベネフィットが明確に示された。HS0003 試験及び HS0004 試験の結果から、BKZ 投与により HS の病変範囲及び重症度並びに健康関連 QOL に十分な改善がもたらされることが確認された。

有効性の結果は、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。また、維持期間では複数の評価項目において用法・用量間で差は認められず、Week 16 以降は BKZ 320mg を Q4W で投与することが支持された。

HS0003 試験及び HS0004 試験の主要評価項目及び順位付けされた副次評価項目の結果から、中等度～重度の HS を有する被験者について、頑健で臨床的に意義のある改善が示され、PBO 投与に対する BKZ 投与の優越性が一貫して認められた。

BKZ 投与による改善は速やかに認められた。$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率は Week 12 にかけて経時的に速やかに上昇し、Week 4～16 まで PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び全 BKZ 320mg Q2W 群で高かった。Week 16～48 にかけて、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率が維持又は上昇し、これらの達成率の持続性が認められた。

PBO 群と比較した時の BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率は、主解析と比較して補助解析で高かった。主要評価項目について、実臨床での中等度～重度の HS の管理に応じて中間事象の定義を変更した 2 つの補助解析（治験責任医師の判断による HS のレスキュー治療としての全身性抗生物質の使用を中間事象とみなす方法、及び HS の現行の治療ガイドラインに規定された全身性抗生物質の使用を中間事象とみなす方法）を実施した。これらの結果から、全身性抗生物質使用後のすべてのデータを治療不成功とみなして補完する解析方法では、治療期間全体を通じて BKZ の治療効果が過小評価されることが示唆された。

BKZ 投与による改善は幅広く、病変症状の範囲を超えるものであった。Week 16 に評価した副次評価項目は、DLQI 総スコア（皮膚症状及び治療が被験者の健康関連 QOL に及ぼす影響を評価）、及び最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準を含む）であった。主要評価項目の結果と同様、HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 の副次評価項目の結果は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で共に大きな改善が認められた。

有効性主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）及び副次評価項目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率）では、すべての部分集団で PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で改善が認められ、一貫した治療効果が認められた。

本邦における承認申請のため、HS0004 試験の日本人被験者のデータを用いて、HS を有する日本人集団の BKZ の有効性の裏付けとした。BKZ を投与された日本人集団の有効性の結果は、主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目のいずれについても、BKZ を投与された全体集団の結果とおおむね一致した。

HS0005 試験の日本人被験者の結果から、自己注射は BKZ の有効性及び安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

以上のことから、主要な第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の結果、中等度～重度の HS 成人患者の治療で PBO と比較して BKZ の頑健な有効性エビデンスが示された。個々の臨床試験のデータ及び併合解析のデータから、全体集団及び関連する部分集団について、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与による速やかかつ深く持続的な有効性が、病変、症状及び健康関連 QOL に基づく評価指標に渡って一貫して示された。

6.4 リスク

HS を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでは、Pool S1 の 861 例、Pool S2 の 995 例、及びより包括的な併合解析対象集団である Pool S3 の 995 例の被験者に BKZ が投与され、総リスク曝露期間はそれぞれ 262.3、809.5 及び 1271.8 人年であった。HS0003 試験及び HS0004 試験の導入期間の無作為化の方法（被験者を 2：2：2：1 の割合で無作為に割付け）から予測されたとおり、PBO 群の総リスク曝露期間が最も短かった（44.6 人年）。全体的に、ベースライン特性は中等度～重度の HS 患者の特性を反映していた。

全試験を通じて、試験中止に至った有害事象、高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が低かったことから、BKZ の忍容性は良好であり、BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有していることが示された。確認された安全性データは、BKZ の作用機序及び試験対象とした患者集団から想定されるものであった。全体的に BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は認められず、報告された有害事象の種類は導入期間（Pool S1）、導入期間+維持期間（Pool S2）及び導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool S3）を通じて一貫していた。

BKZ の投与を受けた被験者の部分集団解析の結果、部分集団間で有害事象発現率に重要な差は認められず、BKZ の安全性プロファイルは、年齢、性別、体重及び人種により異ならないことが示唆された。BKZ に対する免疫原性が BKZ の安全性プロファイルに及ぼす臨床的に重要な影響は認められなかった。

BKZ の同種同効薬から想定されるとおり、最もよくみられた SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であった。導入期間に全 BKZ 群で最もよくみられた有害事象は汗腺炎であり、次いで頭痛、下痢及び口腔カンジダ症であった。比較的よくみられる有害事象発現率は、軽度～中等度の口腔真菌感染（主に口腔カンジダ症）を除き、PBO 群と同程度であった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に第 III 相全 BKZ 群で最もよくみられた有害事象は汗腺炎であり、次いでコロナウイルス感染、口腔カンジダ症及び鼻咽頭炎であった。Pool S1 の全 BKZ 群及び Pool S3 の第 III 相全 BKZ 群で共によくみられた有害事象のうち、汗腺炎及び口腔カンジダ症に時間経過に伴うリスク上昇は認められなかった。

重篤な感染症に該当する有害事象発現率は低く、最も多く報告された重篤な感染症に該当する有害事象は蜂巣炎であり、HS 患者集団から想定されるものであった。日和見感染症に該当する有害事象はいずれも限局性の粘膜皮膚真菌症であり、UCB で定義した日和見性疾患に分類された。BKZ

がIL-17阻害薬であることから想定されたとおり、BKZ投与ではPBO投与と比較して真菌感染症（主に口腔カンジダ症）に該当する有害事象発現率が高かった。真菌感染症に該当する有害事象のほとんどは非重篤で、限局性であり、重症度は軽度又は中等度であり、試験中止には至らなかった。HSを対象とした臨床開発プログラムでは、全身性の真菌感染症に該当する有害事象は認められなかった。口腔カンジダ症及び外陰部腟カンジダ症を除いて、真菌感染症に該当する有害事象発現率はBKZ 320mg Q2W 投与及びBKZ 320mg Q4W 投与でおおむね同程度であった。口腔カンジダ症の発現率は、Pool S1 及びPool S3 共にBKZ 320mg Q2W 投与と比較してBKZ 320mg Q4W 投与でわずかに低かった。外陰部腟カンジダ症の発現率は、Pool S1 ではBKZ 320mg Q2W 投与と比較してBKZ 320mg Q4W 投与でわずかに高く、Pool S3 ではBKZ 320mg Q2W 投与とBKZ 320mg Q4W 投与で同程度であった。

BKZ を投与した被験者で活動性結核の報告はなかった。

過敏症反応に該当する有害事象について、SMQ を用いて包括的に検索した。BKZ に関連するアナフィラキシー反応は認められなかった。過敏症反応に該当する有害事象発現率は、PBO 投与と比較してBKZ 投与で高く、これはHLT「皮膚炎および湿疹」によるものであった。ほとんどの事象は非重篤で、重症度は軽度～中等度であり、試験中止に至らなかった。HS を対象とした臨床開発プログラムでは、これまでに1 例でBKZ 投与による重篤な過敏症反応が認められている。PBO 対照期間中の過敏症反応に該当する有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群と比較してBKZ 320mg Q2W 群でわずかに高かった。

HS 患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ 投与による悪性腫瘍に該当する有害事象のリスク上昇は認められなかった。悪性腫瘍に該当する有害事象発現率は低く、BKZ 投与を受けた被験者に発現した悪性腫瘍の種類に傾向は認められず、発現率の上昇も認められなかった。死亡に至った悪性腫瘍に該当する有害事象は認められなかった。

HS を対象とした臨床開発プログラムでは、心血管系事象のリスク因子の有病率が高い試験集団で想定される発現率と比較してBKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇を示すエビデンスは認められなかった。重大な心血管系事象と判定された有害事象は、いずれも複数の心血管系リスク因子を有する高リスクの被験者で発現した。治験薬と関連ありと判断された事象は認められなかった。死亡に至った1 例を除き、重大な心血管系事象の消失後、治験薬の投与が再開された。曝露期間の延長に伴う重大な心血管系事象発現率の上昇は認められなかった。

疫学調査ではHS と炎症性腸疾患の間には重要な関係があることが示されている。BKZ 投与を受けた被験者では、炎症性腸疾患の発現率が一般のHS 患者集団で想定される発現率と比較してわずかに高かった（Egeberg et al, 2017）。なお、発現件数が少なく、炎症性腸疾患判定委員会が潜在的な事象を綿密に特定及び評価しているが、公表されている発現率との比較は困難である。

肝臓系事象及び肝機能検査値の異常を包括的に評価した結果、HS を対象とした臨床開発プログラムでは肝毒性又は高度の薬物性肝障害の可能性は示されなかった。肝臓系事象判定委員会により、薬物性肝障害と「確実に関連あり」又は「関連がある可能性が高い」と判断された事象はなかった。Pool S1 のトランスアミナーゼ上昇（基準範囲上限値の3 倍超）の発現率は、PBO 投与と比較してBKZ 投与で数値的に高かった。肝酵素上昇の多くは、重症度が軽度～中等度で、一過性であり、BKZの投与中止を必要としなかった。Hy’s Law の基準に該当する被験者は認められなかった。高度／重篤な肝機能検査値上昇（基準範囲上限値の5 倍超）が単発で複数認められたが、これら肝臓系事象について、被験者の多くは肝機能検査値上昇のリスク因子又はその他の説明可能な要因を有していた。

精神疾患はHS患者の負担となる重要な併存疾患である。HSを対象とした臨床開発プログラムでは、HS患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ投与による自殺念慮及び自殺行為のリスク上昇を示すエビデンスは認められなかった。

2例に死亡が認められたが、いずれの被験者も明らかなその他の説明可能な要因を有しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

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のメディカルレビューが実施され、外陰部腟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、PBO投与とBKZ投与で明らかな不均衡が認められた。これらの事象は、それぞれCommon及びUncommonの副作用としてBKZの臨床開発プログラムで特定された既知の副作用に追加された。

血液学的検査（好中球減少症を含む）及び血液生化学検査の全体的なデータを解析した結果、安全性シグナルは認められなかった。BKZ投与時の安全性モニタリングとして、臨床検査の特別なモニタリングは不要である。同様に、バイタルサイン及び心電図所見についても安全性シグナルは認められなかった。

UCBはこれらのリスクに関して、医薬品リスク管理計画の中で引き続き評価する予定である。

HSを有する日本人被験者におけるBKZの忍容性は良好であり、安全性プロファイルはHSを有する全体集団とおおむね一致した。

以上のことから、BKZの全体的な安全性プロファイルは、目的とする対象集団での使用に対して適切な特徴付けが得られていると考えられる。中等度～重度のHSを有する成人被験者において、BKZ 320mgをQ4Wで投与した時及びBKZ 320mgをQ2Wで投与した時の忍容性は良好であり、BKZは許容可能な安全性プロファイルを有していた。

6.5 ベネフィット・リスク評価

BKZは、中等度～重度のHSの病変範囲や重症度に対して速やかかつ深い改善を持続的にもたらし、長期使用が可能な安全性プロファイルを有する治療薬への大きなアンメットニーズに応えることができる。速やかな効果発現と深く広範な反応といった特徴を合わせ持つBKZの複合的なベネフィットは、既存治療では得られないHS治療に対する包括的アプローチを可能にする。

BKZは、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、IgG1サブクラスのヒト化完全長モノクローナル抗体である。BKZは様々な国／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、現在、PsA及びaxSpA（AS及びnr-axSpA）を適応症とする承認審査も行われている。BKZはIL-17AとIL-17Fの両方を抑制し、選択的抗IL-17Aモノクローナル抗体であるセクキヌマブ及びイキセキズマブ、又は抗IL-17受容体Aモノクローナル抗体のブロダルマブといった他のIL-17標的薬とは異なる特性を持つ。

BKZは、中等度～重度のHS成人患者の治療に関して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。BKZの有効性及び安全性プロファイルは、BKZが実臨床で用いられる際に対象となる患者集団を反映してデザインされた大規模な臨床開発プログラムにおいて、十分に明らかとなった。

BKZ のベネフィット・リスクを十分に評価する一環として、併合データ及び個々の臨床試験データを用いた有効性及び安全性の主要なアウトカムのフォレストプロットを図 6-1、図 6-2、図 6-3 及び図 6-4 に示した。これらの図から、HS 患者集団において、BKZ には通常の医薬品安全性監視活動で管理可能な安全性リスクを上回る十分なベネフィットが確認された。

主要評価項目及び副次評価項目の結果から、PBO 群と比較して BKZ 群で高い有効性が一貫して示され（図 6-1、図 6-2）、最初の 16 週間では BKZ 320mg Q2W 投与で最適な有効性が認められた。これは、$HiSCR_{75}$ 達成率、炎症性結節の総数及び皮膚疼痛の患者報告アウトカム指標のベースラインからの変化について、BKZ 320mg Q4W 投与と比較して BKZ 320mg Q2W 投与で一貫して高い改善が認められたことに基づいている。BKZ 投与により、主要な病変の種類（膿瘍、炎症性結節及び排膿性瘻孔）及び QOL 指標（疼痛並びに臭気及び排膿／毛細血管性出血等のその他の症状）の改善について速やかな治療効果が認められた。すべての部分集団で、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率について、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で臨床的に意義のある改善がおおむね認められた。

維持期間の Week 48 の有効性の結果は、BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与で同様であり（図 6-3、図 6-4）、BKZ 320mg Q4W 投与が HS に対する適切な維持用量であることが示された。

BKZ の臨床開発プログラムでは、HS 患者に関してより厳しい有効性の評価基準を設定した。第 III 相臨床試験（HS0003 試験、HS0004 試験）では、Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率について、BKZ 320mg Q2W 投与で優越性及び臨床的に意義のある改善が認められた。これらの改善は、HS に関連する疼痛の軽減及び患者の日常生活能力の改善をもたらす。更に、BKZ の投与を受けた被験者のうち、Week 16 までに約 5 例に 1 例の割合、Week 48 までに約 3 例に 1 例の割合で、炎症性病変のほぼ完全な消失（$HiSCR_{90}$）を達成したことが示された。

臨床試験で認められた BKZ の安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった。導入期間の全 BKZ 群で最もよくみられた有害事象は汗腺炎であり、次いで頭痛、下痢及び口腔カンジダ症であった。比較的よくみられる有害事象発現率は、軽度～中等度の口腔真菌感染（主に口腔カンジダ症）を除き、PBO 群と同程度であった。真菌感染症に該当する有害事象発現率は、PBO 群に比べて BKZ 320mg Q2W 群及び BKZ 320mg Q4W 群で高かった（図 6-1、図 6-2）。

SMQ「過敏症反応」に該当する有害事象発現率に BKZ 群と PBO 群で不均衡が認められた（図 5-1）。最も大きな不均衡は皮膚過敏症（HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象）で認められたが、95%信頼区間が「0」を含んだため、BKZ 群と PBO 群と間に差がない可能性が示唆された（図 6-1、図 6-2）。

BKZ の投与を受けた被験者で認められたこれらの有害事象（真菌感染症に該当する有害事象、HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象）の多くは非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、試験中止に至らなかった。全体的に、その他の安全性評価項目の結果は、BKZ 群及び PBO 群で一致した（図 6-1、図 6-2）。事前に定義したその他の注目すべき有害事象については、稀な事象及び長期潜在性の事象に関してより明らかにするために更なる長期データが必要であるものの、BKZ 投与によるリスク上昇を示すエビデンスは認められなかった。

維持期間の Week 48 の安全性の結果は、BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与で同様であった（図 6-3、図 6-4）。

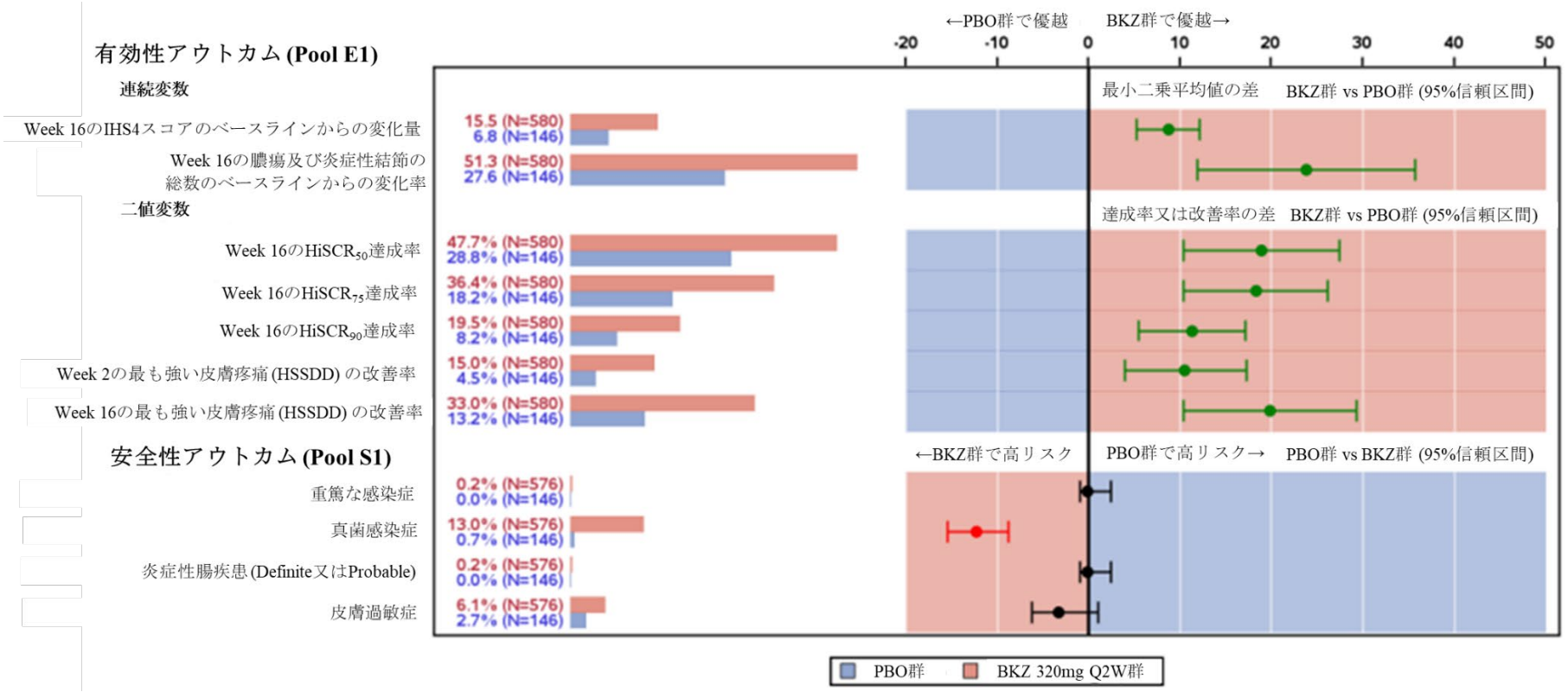
BKZ の投与を受けた被験者の部分集団間で発現した有害事象に重要な差は認められず、年齢、性別、体重及び人種別の BKZ の安全性プロファイルに違いはないことが示された。

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況が BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響を評価し、その結果を ISI Section 6.3.2.4 に示した。全体的に、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の形成は、PK 及び安全性の結果（注射部位反応を含む）に重要な影響を及ぼさず、中等度～重度の HS 患者に対する BKZ の良好なベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼさなかった。

中等度～重度の HS に対して用いられる他の IL-17 阻害薬と比較して、BKZ に新たな安全性上のリスクは認められなかった。入手可能なデータから、BKZ の曝露期間の延長に伴う更なるリスクは特定されなかった。

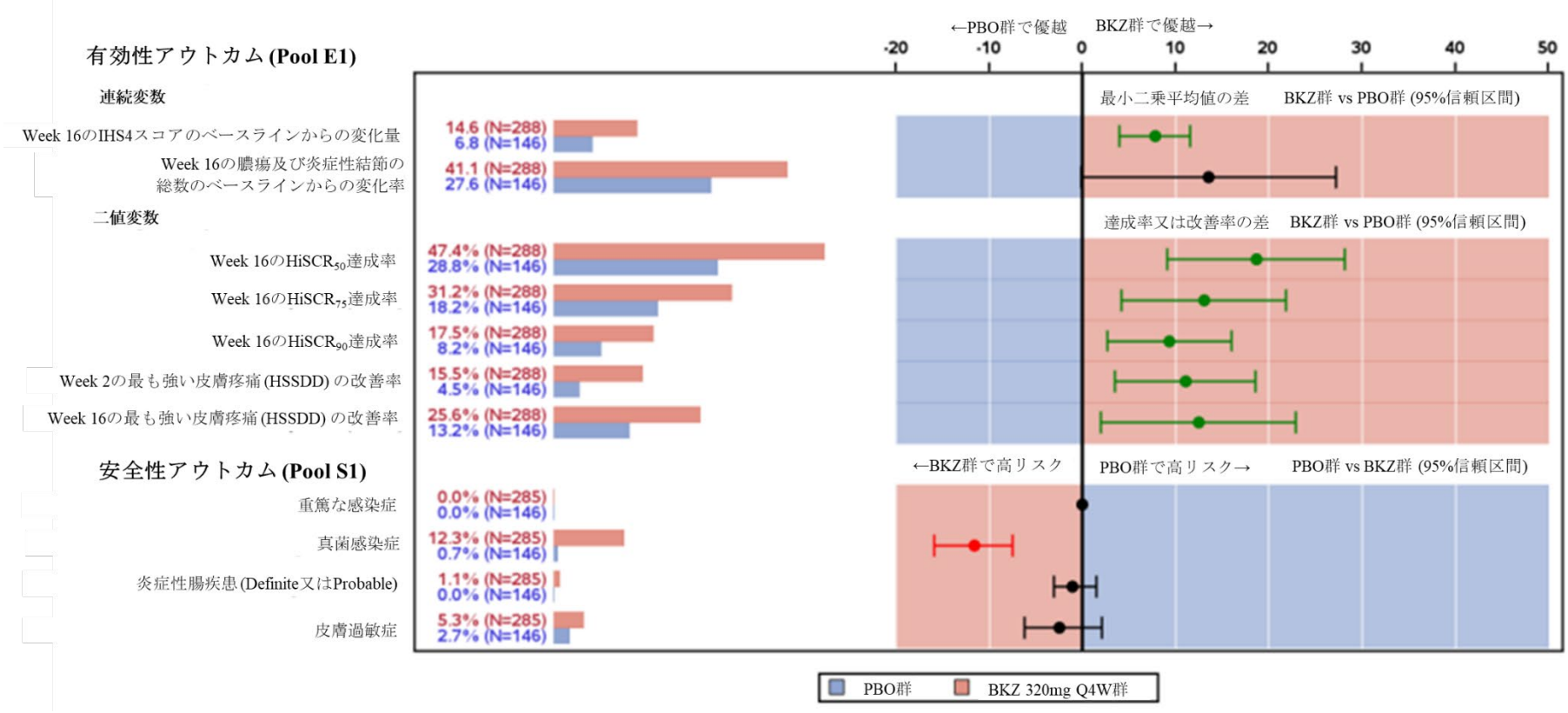
入手可能なデータの包括的なレビューによって、申請する用法・用量（16 週まで BKZ 320mg を Q2W で投与し、以降は維持用量として Q4W で投与）での BKZ による治療は、良好なベネフィット・リスクバランスを有し、中等度～重度の HS 患者にとって有意義な治療選択肢となることを確認した。本承認申請資料に示したデータは、IL-17A 及び IL-17F の両方を選択的に標的とする BKZ による治療が、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し、HS の徴候及び症状の全体的管理におけるベネフィットを提供できるという結論を裏付けるものであった。

図 6-1　Week 16 に PBO と比較した時の BKZ 320mg Q2W のベネフィット・リスク評価（Pool E1 及び Pool S1）



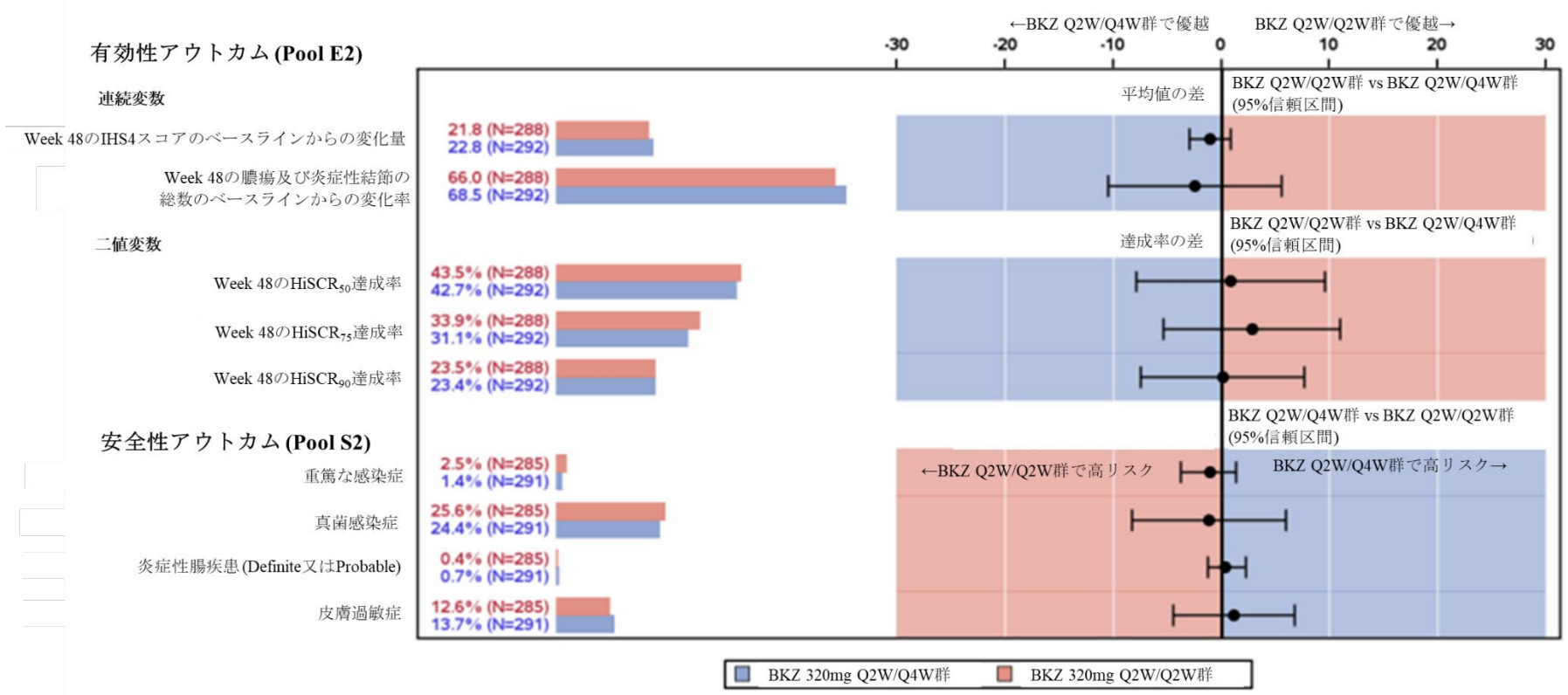
BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data source: ISE Figure 11.1

図 6-2　Week 16 に PBO と比較した時の BKZ 320mg Q4W のベネフィット・リスク評価（Pool E1 及び Pool S1）



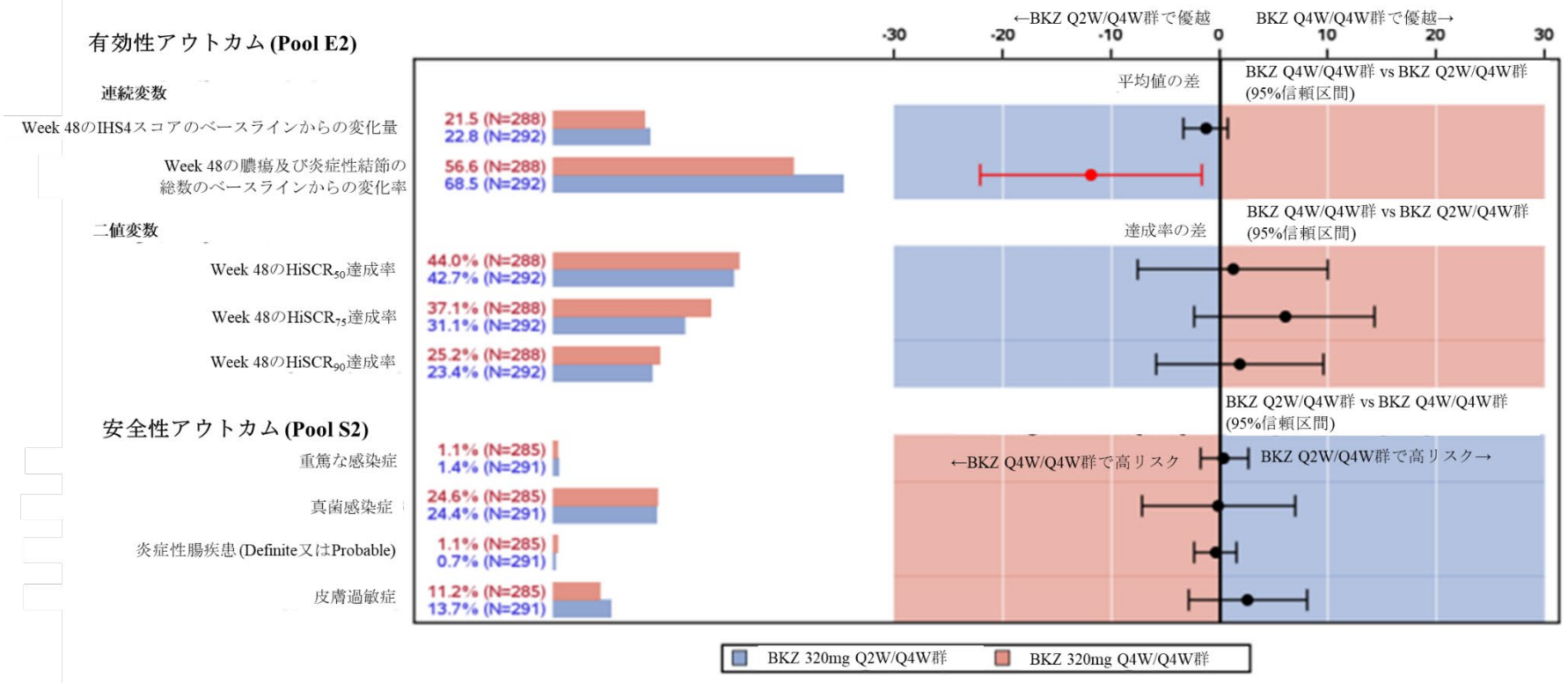
BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data source: ISE Figure 11.1

図 6-3　Week 48 に BKZ 320mg Q2W/Q2W と比較した時の BKZ 320mg Q2W/Q4W のベネフィット・リスク評価（Pool E2 及び Pool S2）



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data source: ISE Figure 11.2

図 6-4　Week 48 に BKZ 320mg Q4W/Q4W と比較した時の BKZ 320mg Q2W/Q4W のベネフィット・リスク評価（Pool E2 及び Pool S2）



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data source: ISE Figure 11.2

7. 参考文献

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.

Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. J Am Acad Dermatol. 2009;60(4):539-61.

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.

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.

Andersen RK, Jørgensen IF, Reguant R, et al. Disease trajectories for hidradenitis suppurativa in the Danish population. JAMA Dermatol. 2020;156(7):780-6.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. Int J Dermatol. 1983;22(5):325-8.

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.

Danby FW, Margesson LJ. Hidradenitis suppurativa. Dermatol Clin. 2010;28(4):779-93.

Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. Allergy Asthma Proc. 2019;40(6):470-3.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, et al. A comparison of international management guidelines for hidradenitis suppurativa. Dermatology. 2021;237(1):81-96.

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.

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.

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.

Jemec GBE, Wendelboe P. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 1998;39(6):971-4.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Kurokawa I, Hayashi N, Japan Acne Research Society. Questionnaire surveillance of hidradenitis suppurativa in Japan. J Dermatol. 2015;42(7):747-9.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature. 2007;449(7164):819-26.

Mendonça CO, Griffiths CE. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2006;154(5):977-8.

Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, et al. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. JAMA Dermatol. 2014a;150(12):1273-80.

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.

Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. J Immunol. 2009;183(7):4169-75.

Naldi L. Epidemiology. In: Hidradenitis Suppurativa. Chapter 8. Jemec GB, Revuz J, Leyden J, editors. Springer-Verlag. 2006:58-64.

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.

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.

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.

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.

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.

Reddy S, Strunk A, Garg A. Comparative overall comorbidity burden among patients with hidradenitis suppurativa. JAMA Dermatol. 2019a;155(7):797-802.

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.

Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):142-52.

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.

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.

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.

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.

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.

Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, et al. Hidradenitis suppurativa. Nat Rev Dis Primers. 2020; 6(1):18.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Thorlacius L, Cohen AD, Gislason GH, et al. Increased suicide risk in patients with hidradenitis suppurativa. J Invest Dermatol. 2018a;138(1):52-7.

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.

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.

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.

von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2001;144(4):809-13.

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.

Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, et al. Quality of Life Group of the French Society of Dermatology. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. J Am Acad Dermatol. 2007a;56(4):621-3.

Yang B, Kang H, Fung A, et al. The role of interleukin 17 in tumour proliferation, angiogenesis, and metastasis. Mediators Inflamm. 2014;2014:623759.

Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, et al. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. Dermatology. 2011;222(4):342-6.

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.

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.

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.

Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, et al. What causes hidradenitis suppurativa? - 15 years after. Exp Dermatol. 2020;29(12):1154-70.