目次

1. 背景及び概観 3
1.1 製剤及び製造工程の開発 5
1.2 臨床試験で用いた生体試料分析法 6
1.2.1 血漿中 BKZ 濃度分析法 8
1.2.1.1 PK 分析法のライフサイクルマネジメント 8
1.2.1.2 PK 分析法 #1 8
1.2.1.3 PK 分析法 #2 8
1.2.1.4 PK 分析法 #3 9
1.2.1.5 PK 分析法 #4 9
1.2.2 抗 BKZ 抗体分析法 9
1.2.3 中和抗体分析法 11
2. 個々の試験結果の要約 11
2.1 *In vivo* バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験 11
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 12
3.1 バイオアベイラビリティの評価 12
3.2 製剤及び製造工程の評価 12
3.3 製剤及び包装形態の変更に関するデータ 12
4. 付録 14
4.1 生体試料中 PK 分析法の要約 14

表

表 1-1 BKZ の製剤開発の概要 5
表 1-2 生体試料分析法の概要 7
表 1-3 抗 BKZ 抗体分析法の概要 10
表 1-4 中和抗体分析法の概要 11
表 4-1 生体試料中 PK 分析法のライフサイクル情報 14
表 4-2 PK 分析法 #1 のバリデーションの概要 17
表 4-3 PK 分析法 #2 のバリデーションの概要 17
表 4-4 PK 分析法 #3 のバリデーションの概要 17
表 4-5 PK 分析法 #4 のバリデーションの概要 19
表 4-6 PK 分析法の変更及びクロスバリデーションの概要 19

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADAb	anti-drug (bimekizumab) antibodies	抗 BKZ 抗体
AI	auto-injector	オートインジェクター
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BKZ (UCB4940)	bimekizumab	ビメキズマブ
BMI	body mass index	体格指数
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CLBA	competitive ligand binding assay	競合リガンド結合法
CRO	contract research organization	医薬品開発業務受託機関
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光法
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HS	hidradenitis suppurativa	化膿性汗腺炎
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
IL	interleukin	インターロイキン
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
LLOQ	lower limit of quantification	定量限界下限値
LTS	long-term stability	長期安定性
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MSD	Meso-Scale Discovery	—
NA	not applicable	該当せず
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積・重症度指標
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PS80	Polysorbate 80	ポリソルベート 80
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PSO	psoriasis	尋常性乾癬
QC	quality control	品質管理
RE	relative error	相対誤差
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
TE	total error	全誤差
TN	True North syringe	True North シリンジ
ULOQ	upper limit of quantification	定量限界上限値
V/F	apparent volume of distribution	見かけの終末相の分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク

1. 背景及び概観

ビメキズマブ（BKZ）は、インターロイキン（IL）-17A、IL-17F 及び IL-17AF サイトカインと高い親和性で選択的に結合及び中和する同一の抗原結合領域を 2 つ有する、免疫グロブリン G1（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 は化膿性汗腺炎（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）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（HS0001 CSR）、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。

本概要では、BKZ の化膿性汗腺炎を適応症とした承認申請に関わる生物薬剤学試験及び関連する分析法について記載した。PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を適応症とした承認申請に関わる情報に関しては、関連する記載箇所に参照先を示した。BKZ の開発プログラムでは、複数の製剤処方、製造工程及び包装形態が用いられた（要約：初回承認申請資料 M2.7.1.1.1、詳細な説明：初回承認申請資料 M3）。尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に、臨床開発プログラム全体で用いた異なる製剤間及び製造工程間の橋渡しを裏付けるため、健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 試験）及び母集団 PK 解析を実施した（初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.1、M2.7.1.2.1.2、M2.7.1.2.1.3 及び M2.7.1.2.3）。HS を対象とする BKZ の PK、PD、安全性及び曝露反応特性の要約については、M2.7.2 に示した。

BKZ 安全機能付シリンジ（SS）1mL（BKZ-SS-1mL）製剤及び BKZ オートインジェクター（AI）1mL（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。中等度～重度の HS 患者は、腋窩、鼠径部、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。HS 及び尋常性乾癬には症状の違いがあるものの、SS 製剤又は AI 製剤を用いて BKZ を安全かつ効果的に自己注射する能力に関しては、いずれの疾患の患者も同様であると考えられる。自己注射用製剤のヒューマン・ファクター・バリデーションテスト及び臨床使用を評価した試験（DV0002 試験及び DV0006 試験）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自己注射が可能であることが示された（初回承認申請資料 M2.7.1.2.2 及び M2.7.1.3.6）。同一の BKZ の自己注射用製剤を用いる場合、尋常性乾癬患者で得られたヒューマン・ファクター・データは、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。

臨床試験で得られた PK、抗 BKZ 抗体及び中和抗体のデータは、各バリデーション時に公表されている最新の関連ガイドラインに基づきバリデーションされた生体試料分析法を用いた。生体試料分析法の開発について、要約を 1.2 項に記載した。生体試料分析法は、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州ヒト用医薬品委員会の生体試料分析法のバリデーションに関するガイドラインに従いバリデーションされた。尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を適応症とした承認申請時に提出していない、線形範囲、感度、特異性及び品質管理（真度及び精度）に関するすべての分析法のバリデーションの概要を 4 項に記載した。各試験で用いた中和抗体アッセイを含む免疫原性アッセイに関する説明は、免疫原性に関する統合概要（ISI Section 6）に記載した。

これまでに実施された HS、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を適応症とする臨床試験及び母集団 PK 解析の結果から、以下の結論が確認された。

- 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）。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。健康被験者及び軽度～中等度の尋常性乾癬を有する被験者における、BKZ 皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%である（3.1 項）
- 本承認申請で、新たに提出するすべての臨床試験にはアセテートベース製剤が用いられた（表 1-1）。HS を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験では Process 4 で製造した原薬を封入した製剤が用いられた。HS を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験で用いられた Process 5 の原薬は、上市後の使用予定製剤にも用いられ、Process 4 及び 5 で製造された製剤間で生物学的同等性が示されている（初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.3、UP0033 試験）。HS を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験では True North シリンジ（BKZ-TN）が用いられ、市販製剤には BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL が用いられる予定である。BKZ-TN と BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL 間でも、生物学的同等性が示されている（初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.3、UP0033 試験）
- 2 種類の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、医療従事者による注射後又は尋常性乾癬を有する被験者による自己注射後で全体的に一致していた（DV0002 試験及び DV0006 試験、初回承認申請資料 M2.7.1.2.2、M2.7.1.3.6）
  - 自己注射用製剤のヒューマン・ファクター・バリデーションテスト及び臨床使用を評価した試験で、検討した投与部位別（大腿部又は腹部）の自己注射の血漿中 BKZ 濃度トラフ値はおおむね一致していた
  - BMI 三分位カテゴリー別では、直近の投与が尋常性乾癬を有する被験者による自己注射か医療従事者による注射かに関係なく、血漿中 BKZ 濃度トラフ値はおおむね同程度であった

- 上述のとおり、中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象としたヒューマン・ファクター・バリデーションテストで得られた結果は、HS 患者に外挿可能であると考えられる

1.1 製剤及び製造工程の開発

BKZ の製剤開発の概要を表 1-1 に示した。

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%容積重量ポリソルベート 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。現在の市販製剤には、Process 5 で製造した原薬を封入した製剤が用いられている。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 相臨床試験では、Process 5 で製造した原薬を封入した製剤が用いられた。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-SS-1mL 又は 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）。

原薬製造工程及び包装形態を開発する各段階で、ICH Q5E の規定に従い同等性／同質性試験を行い（原薬製造工程の開発については初回承認申請資料 M3.2.S.2.6、製剤開発については初回承認申請資料 M3.2.P.2.3 を参照）、非臨床試験及び臨床試験における BKZ の品質、安全性及び有効性を担保した。

表 1-1　BKZ の製剤開発の概要

原薬製造工程	Cell line	MCB / WCB	原薬製造所/製造スケール	原薬/製造処方	製剤製造所	製剤包装形態	原薬/製剤を用いた非臨床/臨床試験
Preclinical	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Slough / [redacted]L	160mg/mL ([redacted]mM [redacted], [redacted]mM [redacted], [redacted]% PS80/pH [redacted])	[redacted]	NA	非臨床試験 NCD2259 NCD2260 NCD2384 NCD2258 NCD2257
Process 1	CHO [redacted]	[redacted]	[redacted], [redacted] / [redacted]L	80mg/mL ([redacted]mM [redacted], [redacted]mM [redacted], [redacted]% PS80/pH [redacted])	[redacted]	Vial	臨床試験 UP0008 PA0007

原薬製造工程	Cell line	MCB / WCB	原薬製造所/製造スケール	原薬/製造処方	製剤製造所	製剤包装形態	原薬/製剤を用いた非臨床/臨床試験
Process 2	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted] L	80mg/mL ([redacted] mM [redacted], [redacted] mM [redacted], [redacted]% PS80/pH[redacted])	[redacted]	Vial	非臨床試験 NCD2450 臨床試験 RA0124 UP0031
Process 3	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	[redacted]	Vial	臨床試験 UP0031 UP0042 PS0010 PS0011 PS0016
Process 4	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	[redacted]	Vial	非臨床試験 NCD2676 臨床試験 PS0018 PA0008 AS0008 AS0013 **HS0001**
Process 4	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	UCB, Braine	PFS	臨床試験 UP0033 UP0034 PS0008 PS0009 PS0013 PS0014 PS0015 PA0009 AS0009 AS0013
Process 5	CHO [redacted]	[redacted]	[redacted] / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	UCB, Braine	PFS	臨床試験 PS0014 UP0033 DV0002 DV0006 UP0067 PA0010 PA0011 PA0012 DV0004 AS0010 AS0011 AS0014 **HS0003** **HS0004** **HS0005**

axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、CHO：チャイニーズハムスター卵巣細胞、HS：化膿性汗腺炎、MCB：マスターセルバンク、NA：該当せず、PFS：プレフィルドシリンジ［容量 1mL の長尺ガラスプレフィルドシリンジ（27G 1/2 インチの薄壁針付）］、PS80：ポリソルベート 80、PsA：乾癬性関節炎、PSO：尋常性乾癬、Vial：容量 2mL のガラス製バイアル（採取容量 1.0mL）、WCB：ワーキングセルバンク

Note: Information on study numbers in bold font is being newly provided with the HS submission; information on the other listed studies was previously provided with the PsA, axSpA, or PSO submissions.

1.2　臨床試験で用いた生体試料分析法

HS を適応症とする本承認申請、並びに PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を適応症とした承認申請に用いた臨床試験で、血漿中 BKZ 濃度（4 つの分析法）、抗 BKZ 抗体（5 つの分析法）及び中和抗体（IL-17A ホモダイマー特異的アッセイ及び IL-17F ホモダイマー特異的アッセイの 2 パートから成る分析法）の分析に用いた生体試料分析法の概要を表 1-2 に示した。抗 BKZ 抗体及び中和抗体の分

析法、BKZ の免疫原性の概要並びに PK、有効性及び安全性への影響に関する詳細については ISI に示した。また、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の分析法バリデーションについては、ISI Appendices に示した。

PK 分析方法及びバリデーション方法の詳細については 4 項（表 4-2、表 4-3、表 4-4、表 4-5 及び表 4-6）に示した［尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請に含めた臨床試験における各 PK 分析法（PK 分析法 #1、PK 分析法 #2 及び PK 分析法 #3）の詳細については初回承認申請資料 M2.7.1.4、PsA 及び axSpA を適応症とした承認申請に含めた臨床試験における各 PK 分析法（PK 分析法 #1、PK 分析法 #2、PK 分析法 #3 及び PK 分析法 #4）の詳細については、M2.7.1-PsA/axSpA 4 項を参照］。

表 1-2　生体試料分析法の概要

試験番号	開発の相	生体試料分析法		
		血漿中 BKZ 濃度分析法	抗 BKZ 抗体分析法	中和抗体分析法
UP0008	1	PK 分析法 #1	ADAb-1	評価せず
PA0007		PK 分析法 #1	ADAb-1	
RA0124	1	PK 分析法 #1	ADAb-1	評価せず
UP0031		PK 分析法 #1	ADAb-2	
UP0033		PK 分析法 #2	ADAb-4	
UP0034		PK 分析法 #3	ADAb-5	
UP0042		PK 分析法 #1	ADAb-3	
UP0067		PK 分析法 #4	ADAb-5	
PS0010 (2b)	2	PK 分析法 #1	ADAb-3	評価せず
PS0011 (2b)		PK 分析法 #1	ADAb-3	
PS0016 (2a)		PK 分析法 #1	ADAb-3	
PS0018		PK 分析法 #1	ADAb-3	
PA0008 (2b)	2	PK 分析法 #1	ADAb-3	評価せず
PA0009 (2b)		PK 分析法 #2	ADAb-3	
AS0008 (2b)		PK 分析法 #1	ADAb-3	
AS0009 (2b)		PK 分析法 #2	ADAb-3	
AS0013 (2a)		PK 分析法 #1 及び #2	ADAb-4	
HS0001	2	PK 分析法 #1	ADAb-4	評価せず
PS0008	3	PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
PS0009		PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
PS0013		PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
PS0014		PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
DV0002 [a]		PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
DV0006 [a]		PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
PS0015		PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
PA0010	3	PK 分析法 #3	ADAb-5	CLBA
PA0011		PK 分析法 #3	ADAb-5	CLBA
PA0012		PK 分析法 #3	ADAb-5	CLBA
DV0004 [b]		PK 分析法 #3	ADAb-5	CLBA
AS0010 [c]		PK 分析法 #3 及び #4	ADAb-5	CLBA
AS0011 [c]		PK 分析法 #3 及び #4	ADAb-5	CLBA
HS0003	3	PK 分析法 #3	ADAb-5	CLBA
HS0004		PK 分析法 #3	ADAb-5	CLBA

axSpA：体軸性脊椎関節炎、ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、CLBA：競合リガンド結合法、HS：化膿性汗腺炎、PsA：乾癬性関節炎、PSO：尋常性乾癬

Note: Information on study numbers in bold font is being newly provided with the HS submission; information on the other listed studies was previously provided with the PsA, axSpA or PSO submissions.

a DV0002 and DV0006 are device presentation substudies of PS0014 and bioanalytical reports are part of the PS0014 bioanalytical report.

b DV0004 is a device presentation substudy of PA0012 and the bioanalytical report is part of the PA0012 bioanalytical report.

c For the AS0010 and AS0011 samples from China, PK Method #4 was used; for all other AS0010 and AS0011 samples, PK Method #3 was used.

1.2.1 血漿中 BKZ 濃度分析法

血漿中 BKZ 濃度の測定に用いた生体試料分析法のバリデーション報告書を含む詳細な説明を 4 項（表 4-2、表 4-3、表 4-4、表 4-5 及び表 4-6）、初回承認申請資料 M2.7.1.4 及び M2.7.1-PsA/axSpA 4 項に示した。各バリデーション報告書に記載のとおり、すべての生体試料分析法のバリデーションは、それぞれの実施時に公表されている最新の関連ガイドラインに基づき実施した。

1.2.1.1 PK 分析法のライフサイクルマネジメント

4 つの PK 分析法の各ライフサイクル情報について、表 4-1 に示した。PK 分析法 #1 は、第 I 相臨床試験（UP0033 試験、UP0034 試験及び UP0067 試験を除く）、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者を対象としたすべての第 II 相臨床試験［PA0009 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験（後半）を除く］並びに HS を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験（HS0001 試験）（表 1-2）で採取した検体を分析する目的で開発され、用いられた。PK 分析法 #1 は、ウサギ抗イディオタイプ BKZ モノクローナル抗体を BKZ の捕捉に、ヒツジ抗ヒト IgG1 抗体を検出に用いる方法である。その後、頑健性を向上させるために、PK 分析法 #1 を PK 分析法 #2 に更新した［PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験（PA0009 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験の後半）並びに尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験で使用］。PK 分析法 #2 の主な改善点は、捕捉と検出の両方に抗イディオタイプ BKZ 抗体を用いており、定量限界下限値が 250ng/mL に上がったことである。更に、今後の測定のため PK 分析法 #2 を別の分析機関に移転し、PK 分析法 #3 としてバリデーションを実施した。PK 分析法 #3 は、HS を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験、PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験（M2.7.2-PsA 2.2.3 項、M2.7.2-axSpA 2.2.3 項）、及び外国人健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験の UP0034 試験（UP0034 試験の詳細については、初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1.4）に用いた。PK 分析法 #3 を中国の分析機関に移転し、PK 分析法 #4 としてバリデーションを実施した。その後、PK 分析法 #4 について、PK 分析法 #3 と共にクロスバリデーションを実施した。これまでのところ、PK 分析法 #4 は、中国人被験者を対象とした第 I 相臨床試験である UP0067 試験、並びに国際共同試験である AS0010 試験及び AS0011 試験の中国人被験者から得られた検体に対して使用されている。

第 II 相及び第 III 相臨床試験で得られたデータを併合して母集団 PK 解析を行うため、PK 分析法 #1 及び PK 分析法 #2 をクロスバリデーションした。

PK 分析法 #1、PK 分析法 #2、PK 分析法 #3 及び PK 分析法 #4 の詳細は、PsA 及び axSpA を適応症とした承認申請時に既に提示している。

1.2.1.2 PK 分析法 #1

PK 分析法 #1 については M2.7.1-PsA/axSpA 1.2.1.2 項に記載した。

1.2.1.3 PK 分析法 #2

より高い検出率を達成するために、PK 分析法 #1（1.2.1.2 項）をより頑健なアッセイ法になるよう再開発し、PK 分析法 #2 とした。PK 分析法 #2 は、Meso-Scale Discovery（MSD）のプラットフォームを用いた同様の電気化学発光免疫測定法であるが、Sector Imager 600 を用いている。また、PK 分析法 #1 では検出にヒツジ抗ヒト IgG1 抗体を用いていたが、PK 分析法 #2 では捕捉及び検出に 2 つの異なる抗イディオタイプ BKZ 抗体を用いることとし、PK 分析法 #1 と比較して定量限界下限値の上昇がみられた。この結果、より高い検出率を達成し、分析法の頑健性向上につながった。

得られた検体を用いてクロスバリデーションした結果、両分析法（PK 分析法 #1 及び#2）で同様の結果が得られることが示された。したがって、両分析法により得られた結果を組み合わせて PK を評価することに対して影響はないと考えられる。HS を適応症とした本承認申請では、PK 分析法 #2 を使用した臨床試験はなかった。

これまでに入手した長期安定性の結果を 4 項に要約した。

1.2.1.4 PK 分析法 #3

PK 分析法 #3 は PK 分析法 #2（1.2.1.3 項）と同一であり、医薬品開発業務受託機関（CRO）の [redacted]（旧社名：[redacted]、英国[redacted]）から CRO の[redacted]（米国[redacted]、[redacted]）へ移転された。表 4-4 に要約したように、PK 分析法 #3 のバリデーション結果は 2 施設間で同様であった。PK 分析法 #3 を用いた長期安定性の結果及び HS 患者のマトリックスにおける選択性については、PK 分析法 #3 のバリデーション報告書補遺に個別に記載した。

1.2.1.5 PK 分析法 #4

PK 分析法 #4 は PK 分析法 #3（1.2.1.4 項）と同一であり、M2.7.1-PsA/axSpA 1.2.1.5 項に記載した。HS を適応症とした本承認申請では、PK 分析法 #4 を使用した臨床試験はなかった。

1.2.2 抗 BKZ 抗体分析法

抗 BKZ 抗体分析法の詳細は、尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を適応症とした承認申請時に既に提示している。本項に示した概要は、HS を有する被験者を対象とした各臨床試験で用いられた分析方法の参照を容易にし、明確にすることを目的としている。

ヒト血漿中の抗 BKZ 抗体は、MSD のプラットフォームを用いた溶液・リガンド結合法を用いて分析した。スクリーニングアッセイ及び確認アッセイを含む、段階的アッセイ法を用いた。確認アッセイで陽性と判定された検体に対して、抗体価アッセイで抗体価を測定した。すべてのアッセイ（スクリーニング、確認及び抗体価アッセイ）は抗体ブリッジングアッセイである。スクリーニングアッセイで陽性と判定された検体のみを対象に、確認アッセイを行った。

アッセイのライフサイクルにおいて、開発中に臨床試験から得られた所見に基づき抗 BKZ 抗体分析法を改良した。PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 I 相及び第 II 相臨床試験（AS0013 試験を除く）で得られた検体は、ADAb-1、ADAb-2 及び ADAb-3 分析法（表 1-3）で分析した。ADAb-1、ADAb-2 及び ADAb-3 分析法の詳細な説明については ISI-PsA/axSpA Section 6.1.2 に示した。この結果、適切な薬物／標的濃度測定可能範囲を有する頑健な抗 BKZ 抗体分析法（ADAb-4 及び ADAb-5 分析法）が得られた。ADAb-4 及び ADAb-5 分析法は、HS、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした主要な第 III 相臨床試験（これに加え、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験と同時に実施された第 I 相臨床試験の UP0033 試験、並びに第 II 相臨床試験の AS0013 試験及び HS0001 試験も含む）の抗 BKZ 抗体の分析に用いられた。ADAb-4 分析法と ADAb-5 分析法の違いは、ADAb-4 分析法は[redacted]（旧社名：[redacted]）で用いられ、[redacted] へ移転されてバリデーションされた分析法が ADAb-5 分析法であった。

PK のアッセイ方法は、活性のある成分を評価する形式である。抗 BKZ 抗体の PK への影響は、PK のアッセイで活性のある成分の検出に影響を及ぼす抗 BKZ 抗体を除去かつ中和させることにより説明可能である。

最新のホワイトペーパー（Devanarayan et al, 2017）に基づき、カットポイントの統計学的評価を行い、スクリーニング、確認及び抗体価アッセイのカットポイントを決定した。すべてのカットポイントを ISI Appendices に示した。試験固有の擬陽性率を評価するため、また、バリデーションされたカットポイントと試験中に評価されたカットポイントを比較するために統計学的評価を実施した。カットポイント使用の根拠を含む統計解析報告書を、各試験の抗 BKZ 抗体測定報告書に添付した。

試験前及び試験中のバリデーション結果の概要を含む抗 BKZ 抗体分析法の詳細については、ISI Table 6-1 に示した。抗 BKZ 抗体分析法（使用した臨床試験の一覧を含む）の概要を表 1-3 に示した。

表 1-3　抗 BKZ 抗体分析法の概要

分析法	バリデーション報告書	マトリックス	資料番号	使用した臨床試験
ADAb-1	QBR113786QB02rep val	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0008 PA0007 RA0124
ADAb-2	NCD2781rep val	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0031
ADAb-3	NCD3064rep val	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0042 PS0010 PS0011 PS0016 PS0018 PA0008 PA0009 AS0008 AS0009
ADAb-4	NCD3095rep	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0033 AS0013 **HS0001**
ADAb-5	NCD3207rep NCD3207rep add1 NCD3207rep add3 NCD3207rep add6	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0034 UP0067 PS0008 PS0009 PS0013 PS0014 DV0002 DV0006 PS0015 PA0010 PA0011 PA0012 DV0004 AS0010 AS0011 **HS0003** **HS0004**

axSpA：体軸性脊椎関節炎、ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、PsA：乾癬性関節炎、PSO：尋常性乾癬

Note: Information on study numbers in bold font is being newly provided with the HS submission; information on the other listed studies was previously provided with the PsA, axSpA, or PSO submissions (PsA and axSpA ISI Addendum or PSO ISI, respectively).

1.2.3　中和抗体分析法

BKZ 臨床開発プログラムの第 III 相臨床試験で検出された抗 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判定するため、IL-17A 及び IL-17F の両方に対する競合リガンド結合法（CLBA）を開発した。BKZ の作用機序、セルベースアッセイよりも優れた CLBA の感度、抗 BKZ 抗体分析法との高い相関、並びに FDA（[redacted] dated [redacted] 20[redacted]）及び欧州医薬品庁（[redacted], dated [redacted] 20[redacted]）の両方で確認されていることから、中和抗体の分析に CLBA を使用することは適切と考えられた。

CLBA は 2 つの中和抗体アッセイ（IL-17A ホモダイマー特異的アッセイ及び IL-17F ホモダイマー特異的アッセイ）から成る分析法である。これらの中和抗体アッセイでは、抗 BKZ 抗体は、標識化したターゲットと競合して BKZ に結合する。IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーの BKZ との結合の中和を、それぞれのアッセイで個別に評価した。中和抗体アッセイはいずれも、前処理試料の酸解離による固相抽出を用いた電気化学発光法ベースのアッセイである。

分析法のバリデーション及び試験固有のカットポイントの両方を確認するため、統計学的評価を実施した。カットポイント使用の根拠を含む統計解析報告書を、各試験の中和抗体測定報告書に添付した。すべてのカットポイントを ISI Appendices（Appendix 6 及び Appendix 7）に示した。

試験前及び試験中のバリデーション結果の概要を含む中和抗体分析法の詳細については、ISI Section 6.1.3 に示した。中和抗体分析法（使用した臨床試験の一覧を含む）の概要を表 1-4 に示した。

表 1-4　中和抗体分析法の概要

分析法	バリデーション報告書	マトリックス	資料番号	使用した臨床試験
CLBA (IL-17A ホモダイマー特異的アッセイ /IL-17F ホモダイマー特異的アッセイ)	NCD3120-BAEU-18-554-011rep (IL-17A ホモダイマー特異的アッセイ) NCD3120-BAEU-18-554-012rep (IL-17F ホモダイマー特異的アッセイ) NCD3443rep (IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマー特異的アッセイの一部追加バリデーション) NCD3541rep (IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマー特異的アッセイの一部追加バリデーション)	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	PS0008 PS0009 PS0013 PS0014 PS0015 PA0010 PA0011 PA0012 DV0004 AS0010 AS0011 **HS0003** **HS0004**

axSpA：体軸性脊椎関節炎、CLBA：競合リガンド結合法、HS：化膿性汗腺炎、PsA：乾癬性関節炎、PSO：尋常性乾癬
Note: Information on study numbers in bold font is being newly provided with the HS submission; information on the other listed studies was provided with the PsA, axSpA, or PSO submissions.

2.　個々の試験結果の要約

2.1　*In vivo* バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験

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（RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 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が、母集団 PK 解析を用いて、適応症間でのバイオアベイラビリティの差異に関する評価を行った（3.1 項参照）。各試験の免疫原性の結果の詳細については、ISI-PsA/axSpA Section 6 及び初回承認申請資料 ISI Section 6 に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

バイオアベイラビリティ試験（RA0124 試験及び UP0031 試験）、生物学的同等性試験（UP0033 試験）、UP0031 試験に基づく製剤処方の変更に関するデータ、製造工程の変更に関するデータ、並びに製剤及び包装形態の変更に関するデータについては、それぞれ初回承認申請資料 M2.7.1.3.1、M2.7.1.3.2、M2.7.1.3.3、M2.7.1.3.4 及び M2.7.1.3.5 に示した。HS を適応症とする本承認申請に際し、バイオアベイラビリティ、製造工程及び包装形態に関する追加検討を行った。要約を 3.1 項、3.2 項及び 3.3 項に示した。

3.1 バイオアベイラビリティの評価

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。

3.2 製剤及び製造工程の評価

本承認申請で、新たに提出するすべての試験に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。HS を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験で使用された 2 つの製造工程（Process 4 及び 5）については、生物学的同等性試験である UP0033 試験において、生物学的同等性が確認されている（初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.3）。臨床開発プログラム進行中の原薬製造工程の変更による PK への潜在的影響を評価するのに用いた、母集団 PK 解析の方法及び結果並びにグラフ解析については、初回承認申請資料 M2.7.1.2.3.2 に示した。

3.3 製剤及び包装形態の変更に関するデータ

上市後の使用予定製剤は BKZ-SS-1mL 製剤及び BKZ-AI-1mL 製剤であり、いずれも主要な第 III 相臨床試験で使用された BKZ-TN に使用されたものと同じプレフィルドシリンジが組み込まれている。この 2 種類の製剤を HS 患者に使用することが可能であることを確認したデータを以下に示した。

- UP0033 試験で、2 種類の製剤の BKZ-TN 製剤に対する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 及び M2.7.1.3.2）
- 尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験のサブスタディ［DV0002 試験及び DV0006 試験（初回承認申請資料 M2.7.1.2.2、M2.7.1.3.6）］では、2 種類の製剤が自己注射に使用され、BKZ-TN 製剤使用時と同様の PK が示された。SS 製剤又は AI 製剤を用いて BKZ

を安全かつ効果的に自己注射する能力は、HS 及び尋常性乾癬患者で同様であると考えられる（1 項）

4. 付録

4.1 生体試料中 PK 分析法の要約

表 4-1 生体試料中 PK 分析法のライフサイクル情報

	Method validation #1 (PK Method #1)	**Method validation #2 (PK Method #2)**	**Method validation #3 (PK Method #3)**	**Method validation #4 (PK Method #4)**
Analyte	Bimekizumab (UCB4940)	Bimekizumab	Bimekizumab	Bimekizumab
Validation type	Full validation	Full validation	Full validation	Full validation
eCTD reference number	PSO Module 2.7.1 Table 4-2	PSO Module 2.7.1 Table 4-3, NCD3091rep stab add1, NCD3091rep stab add2 and NCD3091rep stab add3	PSO Module 2.7.1 Table 4-4, NCD3248rep add3, NCD3248rep add4, NCD3248rep add5 and NCD3248rep add2a1	NCD3219rep, NCD3219rep add1, NCD3219rep add1a1, and NCD3427rep
Method ID	MWI2686, MWI4676, MWI3958, MWI4915, and MWI4027	MWI4741	ICD 730	20BASM049V1
Duration of time method is in use	Feb 2013 – Jun 2020	Mar 2019 – Present	Sep 2019 – Present	Sep 2020 – Present
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Lithium Heparin Plasma			
Platform	Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) (MSD)			
Format	A validated sandwich format using an anti-idiotypic Bimekizumab rabbit monoclonal antibody as capture and a sheep anti-human IgG1 antibody for detection.	A validated sandwich format using an anti-idiotypic Bimekizumab rabbit monoclonal antibody as capture and an anti-idiotypic rabbit IgG1 antibody for detection.	A validated sandwich format using an anti-idiotypic Bimekizumab rabbit monoclonal antibody as capture and an anti-idiotypic rabbit IgG1 antibody for detection.	A validated sandwich format using an anti-idiotypic Bimekizumab rabbit monoclonal antibody as capture and an anti-idiotypic rabbit IgG1 antibody for detection.
Stock reference, lot number, expiration date	Reference drug UCB4940, lot CELz009, expiration date 15 Feb 2014, lot CELa001, expiration date 31 Oct 2015, lot 272527 ARS, expiration date 05 Apr 2017, UCB4940 reference UCB4940-RS-003, lot 160542 expiration date 24 May 2020	Reference drug UCB4940, lot 160542, expiration date 24 May 2020	Reference drug UCB4940, lot 160542, expiration date 24 May 2020	Reference drug UCB4940, lot 160542, expiration date 24 May 2021
Calibration range from LLOQ to ULOQ	150ng/mL to 18,000ng/mL	250ng/mL to 20,000ng/mL	250ng/mL to 20,000ng/mL	250ng/mL to 20,000ng/mL
Matrix study population	Healthy individuals and Subjects with psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis or ulcerative colitis.	Healthy individuals and individuals with psoriasis.	Healthy individuals and individuals with psoriasis, psoriatic arthritis or Ankylosing Spondylitis.	Healthy individuals and individuals with Ankylosing Spondylitis.

	Method validation #1 (PK Method #1)	Method validation #2 (PK Method #2)	Method validation #3 (PK Method #3)	Method validation #4 (PK Method #4)
Link to reports and applicable amendments	The PK assay validation was amended with a partial validation to include psoriatic, psoriatic arthritis and ulcerative colitis (MWI3958, report code: NCD2857rep [QBR113785QB10])	The PK assay validation was amended with a Long-Term Stability (LTS) study.	The PK assay validation was amended with an LTS study ([redacted] study code RJQL3).	The PK assay validation was amended with an LTS, selectivity and parallelism study (report code: NCD3219rep add1 and NCD3219rep add1a1)
Synopsis of amendment history	Assessment of UCB4940 frozen stability at −80°C and −20°C (up to 629 days)	Assessment of UCB4940 Freeze/Thaw (6 cycles), Room Temperature up to 336 hours (see report NCD3091rep stab [[redacted]314867QB40]), Long-term stability (LTS) up to 1028 days (see report NCD3091rep stab add3 [[redacted]314867QB40]).	Assessment of UCB4940 Freeze/Thaw (6 cycles), Room Temperature up to 338 hours, Frozen stability at −25°C and −80°C (LTS) up to 1098 days (see reports NCD3248rep add4 and NCD3248rep add5). Selectivity of drug in HS matrix was assessed during study NCD3248 (see report NCD3248rep add2a1).	Long-term stability assessed up to 734 days.

HS=hidradenitis suppurativa; IgG1=immunoglobulin G1; LLOQ=lower limit of quantification; LTS=long-term stability; MSD=Meso-Scale Discovery; PK=pharmacokinetic(s); PSO=psoriasis; ULOQ=upper limit of quantification

生体試料中 PK 分析法のバリデーションで得たデータを表 4-2（PK 分析法 #1）、表 4-3（PK 分析法 #2）、表 4-4（PK 分析法 #3）及び表 4-5（PK 分析法 #4）に示した。PK 分析法の変更及びクロスバリデーションの概要を表 4-6 に示した。

表 4-2 PK 分析法 #1 のバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-2).**	
Method performance in study HS0001: Report name: PK sample analysis of UCB4940 in human plasma, using the MSD platform, in support of phase 2 clinical study HS0001; Report code: [redacted]303342QB20; UCB report code: NCD3101-HS0001rep		
Assay performed according to method validation #2; Phase 2 study		
Assay passing rate	17 out of 19 runs accepted: passing rate = 89.5%	NCD3101-HS0001rep, Section 7.1
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −3.3% to 5.5% RE; Cumulative precision observed ≤9.9%	NCD3101-HS0001rep, Table 2
QC performance	Cumulative bias range observed: −8.8 to −4.0% RE; Cumulative precision observed ≤14.1% Cumulative %TE observed: ≤19.6%	NCD3101-HS0001rep, Table 4
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.3% of study samples and 96.6% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3101-HS0001rep, Table 15
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3101-HS0001rep, Section 11.1

MSD=Meso-Scale Discovery; PK=pharmacokinetic(s); PSO=psoriasis; QC=quality control; RE=relative error; TE=total error

表 4-3 PK 分析法 #2 のバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform. Report code: NCD3091rep val ([redacted]314867QB10)** **Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-3). Additional validation parameters included in PsA/axSpA submission (PsA axSpA Module 2.7.1 Table 4-3).**

axSpA=axial spondyloarthritis; MSD=Meso-Scale Discovery; PK=pharmacokinetic(s); PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis

表 4-4 PK 分析法 #3 のバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Human Plasma. Report code: NCD3248-RJQL2rep** **Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-4). Additional validation parameters submitted in PsA/axSpA submission (PsA axSpA Module 2.7.1 Table 4-4). Additional validation for the HS submission included below (NCD3248rep add2a1)**	
Selectivity of drug in Hidradenitis Suppurativa (HS) matrix	Hidradenitis Suppurativa (HS) study participants: Selectivity determined in 10 individual plasma samples at 250ng/mL and 15,000ng/mL level. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: −3.99% to 4.30% RE; 15,000ng/mL drug: −6.61% to 3.28% RE.	NCD3248rep add2a1, Table 5A, Table 5B and Table 5C

Method performance in study HS0003: Report name: MSD-ECL Quantitation of UCB4940 (Bimekizumab) in Lithium Heparin Human Plasma; Report code: ROFY; UCB report code: NCD3419-HS0003rep		
Assay performed according to method validation #3; Phase 3 study		
Assay passing rate	174 out of 177 runs performed acceptable (98.3% pass rate)	NCD3419-HS0003rep, "Sample Analysis Summary Information"
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −3.22 to 3.33% RE; Cumulative precision observed: ≤4.03% CV	NCD3419-HS0003rep, Table 7
QC performance	Cumulative bias range observed: 0.0643 to 6.15% RE; Cumulative precision observed: ≤17.2% CV Cumulative %TE observed: ≤23.3% TE	NCD3419-HS0003rep, Table 8
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10% of study samples and 99.0% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3419-HS0003rep, Table 9
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3419-HS0003rep, Sample Analysis Summary Information" and "Sample Analysis"
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3419-HS0003rep, Table 7
Method performance in study HS0004: Report name: MSD-ECL Quantitation of UCB4940 (Bimekizumab) in Lithium Heparin Human Plasma; Report code: ROCI; UCB report code: NCD3421-HS0004rep		
Assay performed according to method validation #3; Phase 3 study		
Assay passing rate	183 out of 188 runs performed acceptable (97.3% pass rate)	NCD3421-HS0004rep, "Sample Analysis Summary Information"
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −3.07 to 3.22% RE; Cumulative precision observed: ≤3.67% CV	NCD3421-HS0004rep, Table 8
QC performance	Cumulative bias range observed: 0.0693 to 5.39% RE; Cumulative precision observed: ≤8.39% CV Cumulative %TE observed: ≤11.2%	NCD3421-HS0004rep, Table 9
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 11.6% of study samples and 99.7% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3421-HS0004rep, Table 10
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3421-HS0004rep, Sample Analysis Summary Information" and "Sample Analysis"
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3421-HS0004rep, Table 8

axSpA=axial spondyloarthritis; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; HS=hidradenitis suppurativa; MSD=Meso-Scale Discovery; PK=pharmacokinetic(s); PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; QC=quality control; RE=relative error; TE=total error

表 4-5 PK 分析法 #4 のバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of an MSD ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Lithium-Heparin Human Plasma. Report code: NCD3219rep and report addenda NCD3219rep add1 and NCD3219rep add1a1** **Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-5). Additional validation parameters included in PsA/axSpA submission (PsA axSpA Module 2.7.1 Table 4-5).**

axSpA=axial spondyloarthritis; ECL=electrochemiluminescence; MSD=Meso-Scale Discovery; PK=pharmacokinetic(s); PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis

表 4-6 PK 分析法の変更及びクロスバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	**Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform; Report Code: NCD3091rep val ([redacted]314867QB10): Modification PK Method #1 to PK Method #2.**
Changes in method	Method validation #2 (PK Method #2) is an improved version of Method validation #1 (PK Method #1). The sheep anti-human IgG1 detection antibody utilized in Method validation #1 has been replaced for an anti-UCB4940 idiotypic antibody (CA182_01878.0_P42). Data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-5).
Bioanalytical method validation report name and hyperlink	**Inter Laboratory Method Performance Evaluation: An MSD ECL Method for the Determination of UCB4940 in Lithium-Heparin Human Plasma; Report Code: NCD3427rep Data submitted in PsA/axSpA submission (PsA axSpA Module 2.7.1 Table 4-6).**

axSpA=axial spondyloarthritis; ECL=electrochemiluminescence; IgG1=immunoglobulin G1; MSD=Meso-Scale Discovery; PK=pharmacokinetic(s); PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis

目次

1. 背景及び概観 6
1.1 緒言 6
1.2 BKZ の薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要 7
1.3 臨床薬理評価 8
1.3.1 薬物動態評価 8
1.3.2 薬力学評価 9
1.3.3 安全性評価 9
1.3.4 抗薬物抗体評価 9
1.3.5 中和抗体評価 9
1.4 BKZ の臨床薬理評価のまとめ 9
2. 個々の試験結果の要約 11
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 11
2.2 臨床薬理試験 11
2.2.1 第 I 相臨床試験 11
2.2.2 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験 11
2.2.2.1 HS0001 試験［HS0001 CSR］ 11
2.2.3 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験 13
2.2.3.1 HS0003 試験［HS0003 Week 48 CSR］ 13
2.2.3.2 HS0004 試験［HS0004 CSR］ 16
2.2.4 第 II 相及び第 III 相臨床試験の全データに基づく母集団薬物動態／曝露-反応解析 19
2.2.4.1 CL0561 解析：化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした母集団薬物動態解析 19
2.2.4.2 CL0561 解析：HiSCR 達成率に関する母集団曝露-反応解析 21
2.2.5 BKZ の曝露-安全性解析 25
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 28
3.1 健康被験者と化膿性汗腺炎を有する被験者の単回投与後の薬物動態の比較 28
3.2 QTc 及び安全性に関する曝露-反応 28
3.3 BKZ の薬力学 28
3.4 BKZ の薬物動態及び薬力学に与える内因性要因の影響 28
3.4.1 年齢 28
3.4.2 性別 29
3.4.3 人種及び民族 29
3.4.4 腎機能障害 29
3.4.5 肝機能障害 29
3.4.6 体重 29
3.4.7 抗 BKZ 抗体及び中和抗体 30
3.4.8 ベースラインの疾患重症度 30
3.4.9 罹病期間 30
3.4.10 膿瘍及び炎症性結節数 30
3.5 BKZ の薬物動態及び薬力学に与える外因性要因の影響 31
3.5.1 薬物相互作用 31
3.5.2 喫煙状況との相互作用 31
3.5.3 過去の生物学的製剤の使用 31

3.5.4 インフルエンザワクチンとの併用 31
3.6 免疫原性 31
3.6.1 全体集団 31
3.6.2 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした臨床試験の免疫原性 32
3.7 用法・用量（案）の設定根拠 33
3.7.1 化膿性汗腺炎患者に対する用法・用量（案） 34
3.7.1.1 導入期間 34
3.7.1.2 維持期間 34
3.7.1.3 用法・用量（案）を裏付ける曝露-反応 35
4. 特別な試験 35
5. 付録 36

表

表 1-1 化膿性汗腺炎の臨床薬理評価に用いた試験の概要 8
表 2-1 幾何平均血漿中 BKZ 濃度（ng/mL）の時間推移−HS0001 試験（PK-PPS） 13
表 2-2 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした母集団薬物動態モデルのパラメータ−CL0561 解析 20
表 2-3 BKZ 320mg を Q4W で投与した場合の定常状態における BKZ の薬物動態のシミュレーション（体重で層別化）−CL0561 解析 21
表 2-4 HiSCR 達成率に関する曝露-反応最終モデルのパラメータ−CL0561 解析 22
表 2-5 BKZ 初回投与からの経過時間別の HiSCR 達成率のシミュレーション（用法・用量で層別化）−CL0561 解析 24
表 2-6 導入期間+維持期間に認められた Week 36 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象及び感染症に該当する有害事象（いずれかの四分位で PT 別の発現率 5%以上）の 100 人年あたりの発現率（BKZ 320mg Q2W/Q4W 群）−Pool S2 26
表 5-1 臨床薬理の評価に用いた化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要 37

図

図 2-1 幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−HS0001 試験（PK-PPS） 12
図 2-2 幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−HS0003 試験（PK-PPS） 15
図 2-3 幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−HS0004 試験（PK-PPS） 18
図 2-4 BKZ 初回投与以降の HiSCR 達成率のシミュレーション−CL0561 解析 23

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
AN	abscess and inflammatory nodule	膿瘍及び炎症性結節
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度時間曲線下面積
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
BLQ	below the lower limit of quantification	定量限界下限値未満
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
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態の最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	minimum plasma concentration at steady state	定常状態の最低血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%効果濃度
E_{max}	maximal effect	最大効果
E-R	exposure-response	曝露-反応
F_{rel}	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
hERG	human ether-a-go-go-related gene	—
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response	—
HLT	high level term	高位語
HS	hidradenitis suppurativa	化膿性汗腺炎
HSSDD	Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary	化膿性汗腺炎症状の日誌
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IIV	inter-individual variability	個体間変動
IL	interleukin	インターロイキン
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
LD	loading dose	負荷用量
LLOQ	lower limit of quantification	定量限界下限値
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	—
NA	not applicable	該当せず
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積・重症度指標
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamics	薬力学
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetics	薬物動態

略語（略称）	内容	
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
PT	preferred term	基本語
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
RSE	relative standard error	相対標準誤差
RUV	residual unexplained variability	説明できない残差変動
sc	subcutaneous	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
SHR	shrinkage	—
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V/F	apparent volume of distribution	見かけの終末相の分布容積
WT	weight	体重

用語の定義

用語	定義
$HiSCR_{25/50/75/90/100}$ 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
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

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。

1. 背景及び概観

1.1 緒言

ビメキズマブ（BKZ）は、インターロイキン（IL）-17A、IL-17F 及び IL-17AF サイトカインと高い親和性で選択的に結合及び中和する同一の抗原結合領域を 2 つ有する、免疫グロブリン G（IgG）1 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 IF-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 は化膿性汗腺炎（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）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（HS0001 CSR）、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。

BKZ の臨床薬理プログラムでは、健康被験者及び HS、PsA、axSpA 又は尋常性乾癬を有する被験者を対象に、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。PsA、axSpA 又は尋常性乾癬を適応症とした承認申請時に提出した情報に関しては、本概要の関連する記載箇所に参照先を示した。

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を適応症とした承認申請時に関わる臨床薬理プログラムから得られた主な結果は、M2.7.2-PsA 1.4 項、M2.7.2-axSpA 1.4 項及び初回承認申請資料 M2.7.2.1.4 に要約した。HS を対象とした臨床薬理プログラムから得られた結果を更新し、1.4 項に示した。これらの臨床薬理プログラムから得られた結果は、以下の検討に用いた。

- 申請予定の適応症に対する用量選択の裏付け
- 必要に応じて、一部の人口統計学的要因（年齢、体重、BMI、人種、喫煙状況及び性別）、病理学的／生理学的要因［抗 BKZ 抗体／中和抗体の発現状況、ベースラインの高感度 C 反

応性蛋白（hs-CRP）、罹病期間、ベースラインの疾患重症度、並びに膿瘍及び炎症性結節数］又は試験に関連する要因（過去の生物学的製剤の使用及び地理的地域）が BKZ の PK 及び／又は臨床的有効性に及ぼす影響の検討、並びに特定された影響要因が HS の第 III 相臨床試験で用いた用法・用量に及ぼす影響の評価

- 用量と曝露との関係性及び曝露と臨床反応（HiSCR）との関係性の確立
- 免疫原性並びに免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響の評価［免疫原性に関する統合概要（ISI）］

1.2 BKZ の薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要

尋常性乾癬を適応症とした BKZ 初回承認申請に関わる臨床試験の一覧は初回承認申請資料 M2.7.2 表 1-1 に示した。臨床薬理試験は以下に示した 4 試験であり、要約は初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1 に示した。

- BKZ の PK、PD 及び忍容性を主に評価した 2 試験（UP0008 試験及び PA0007 試験）
- 日本人被験者と白人被験者で BKZ の PK を比較した 1 試験（UP0042 試験）
- BKZ がインフルエンザワクチン抗体価に及ぼす影響を評価した 1 試験（UP0034 試験）

その他の 14 試験は、以下に示す生物薬剤学試験並びに有効性及び安全性試験であり、これらの試験結果から BKZ の PK、PD 及び免疫原性を含むデータを補足的に示した。

- 生物薬剤学試験 5 試験（RA0124 試験、UP0031 試験、UP0033 試験、DV0002 試験及び DV0006 試験）（初回承認申請資料 M2.7.1）
- 有効性及び安全性試験 9 試験（PS0010 試験、PS0011 試験、PS0016 試験、PS0018 試験、PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験、PS0014 試験及び PS0015 試験）（初回承認申請資料 M2.7.3 及び M2.7.4）

PsA を適応症とした BKZ の承認申請に関わる臨床試験の一覧は M2.7.2-PsA 表 1-1 に示した。以下に示す 6 試験（生物薬剤学試験並びに有効性及び安全性試験）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。

- 有効性及び安全性試験 4 試験（PA0008 試験、PA0009 試験、PA0010 試験及び PA0011 試験）（M2.7.3-PsA 及び M2.7.4-PsA）及び第 III 相非盲検継続投与試験である PA0012 試験。PA0012 試験は Pool SP2 及び PK モデリング解析の両方に含めた（M2.7.2-PsA 2.2.5 項）
- BKZ の自己注射用製剤の臨床使用を評価するサブスタディ（DV0004 試験）（M2.7.1-PsA/axSpA）

axSpA を適応症とした BKZ の承認申請に関わる臨床試験の一覧は M2.7.2-axSpA 表 1-1 に示した。臨床薬理試験として以下に示した 1 試験を含めた（M2.7.2-axSpA 2.2.1 項）。

- 中国人健康被験者を対象に BKZ の PK、安全性及び忍容性を評価した第 I 相臨床試験（UP0067 試験）

その他に以下に示す 6 試験（生物薬剤学試験並びに有効性及び安全性試験）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。

- 有効性及び安全性試験 5 試験（AS0008 試験、AS0009 試験、AS0013 試験、AS0010 試験及び AS0011 試験）（M2.7.3-axSpA 及び M2.7.4-axSpA）
- DV0004 試験（PsA を適応症とした臨床試験）

HS を対象とした BKZ 臨床開発プログラムで臨床薬理評価に用いた臨床試験を表 1-1 に示した。

- HS を有する被験者を対象とした、第 II 相及び第 III 相有効性及び安全性試験 3 試験（HS0001 試験、HS0003 試験及び HS0004 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。これらの臨床試験の試験デザイン及び主な結果を表 5-1 に示した。また、これらの臨床試験の概要を M2.7.3 及び M2.7.4 に示した。

免疫原性の全評価並びに免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について ISI に示し、その要約を 3.6 項に示した。

各臨床試験の原薬及び製剤に関連する情報については、M2.7.1 表 1-1 に示した。血漿中 BKZ 濃度及び抗 BKZ 抗体の測定に用いた生体試料分析法については、M2.7.1 表 1-2 及び ISI Section 6.1 に示した。

表 1-1　化膿性汗腺炎の臨床薬理評価に用いた試験の概要

試験番号	目的	母集団 PK 解析	PK/有効性 [a]	PK 検体採取方法
HS を有する被験者を対象とした第 II 相有効性及び安全性臨床試験				
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 を評価する試験	X[b]	X[b]	Sparse
HS を有する被験者を対象とした主要な第 III 相有効性及び安全性臨床試験				
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試験	X[b]	X[b]	Sparse
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試験	X[b]	X[b]	Sparse

BKZ：ビメキズマブ、E-R：曝露-反応、HS：化膿性汗腺炎
a Efficacy data were collected in these studies.
b CL0561: Population PK analysis of bimekizumab in participants with HS (HS0001, HS0003, and HS0004) and population E-R modeling of the relationship between bimekizumab PK and HiSCR outcomes (HS0003 and HS0004).

1.3　臨床薬理評価

1.3.1　薬物動態評価

BKZ の PK を評価するため、第 II 相及び第 III 相臨床試験で血漿中 BKZ 濃度測定用の血液検体を採取した。各試験の採取方法（sparse）を表 1-1 に示した。各試験で用いた BKZ の分析方法の詳細を M2.7.1.1.2.1 項に示した。個々の試験の PK 解析方法の詳細は、個々の CSR に示した。

HS、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験では、ほとんどの PK 測定用検体を治験薬投与前に採取し、血漿中 BKZ 濃度トラフ値を算出した。HS を対象とした臨床試験で得られた血漿中 BKZ 濃度のデータから記述統計量を算出し、母集団 PK 併合解析にも含めた（CL0561 解析、2.2.4.1 項）。また、HS を有する被験者を対象とした母集団曝露-反応解析のため、得られた PK パラメータを用いた（CL0561 解析、2.2.4.2 項）。母集団 PK 解析及び母集団曝露-反応解析共に、非線形混合効果モデルを用いて解析した。

1.3.2 薬力学評価

HS を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験では、HiSCR 達成率により測定した臨床反応を PD 評価に用いた。これらの試験で収集したバイオマーカーデータは探索的データとした。HiSCR 達成率の統計解析に加え、第 III 相臨床試験の HS 被験者集団における曝露-反応関係の確立のため、母集団曝露-反応解析を実施した（2.2.4 項）。この母集団曝露-反応解析は、HS 患者に対する申請予定の用法・用量の妥当性を裏付けた（3.7 項）。

1.3.3 安全性評価

安全性評価の要約を M2.7.4 に示した。M2.7.4 に含めた安全性データは、治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び試験中止に至った有害事象の評価、並びにバイタルサイン、心電図、臨床検査値、自殺傾向（コロンビア自殺評価スケールを使用）及びうつ病（こころとからだの質問票を使用）の評価であった。

1.3.4 抗薬物抗体評価

すべての臨床試験で、ヒト血漿中の抗 BKZ 抗体発現について溶液・リガンド結合法（Meso-Scale Discovery のプラットフォームを使用）を用いて測定した。抗 BKZ 抗体の検出には、段階的な分析アプローチ（スクリーニングアッセイ及び確認アッセイ）を用いた。確認アッセイで陽性と判定された検体に対して、抗体価アッセイで抗体価を測定した。すべてのアッセイ（スクリーニング、確認及び抗体価）は抗体ブリッジングアッセイであり、同じアウトライン及びフォーマットを用いている。

抗 BKZ 抗体の分析方法の詳細、並びに BKZ の免疫原性の全評価及び免疫原性が PK、PD、安全性及び有効性に及ぼす影響については ISI に示した。

1.3.5 中和抗体評価

HS を有する被験者から検出された抗 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判定するため、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで開発された 2 つの競合リガンド結合アッセイ法を使用し、HS を有する被験者の検体中のマトリックスに対するバリデーションを追加で行った（第 III 相臨床試験のみで実施）。中和抗体分析の詳細、並びに中和抗体が PK、安全性及び有効性に及ぼす影響については ISI に示した。

1.4 BKZ の臨床薬理評価のまとめ

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を適応症とした承認申請に関わる臨床薬理プログラムから得られた主な結果を以下に示した。

- PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者では、反復皮下投与後の血漿中 BKZ 濃度は検討した用量範囲（16～320mg）で用量比例的に上昇した
- 製造工程、製剤処方、投与部位、自己投与及び包装形態が BKZ の PK に影響を及ぼすことはなかった。そのため、BKZ は PK への影響なく患者による自己投与が可能であることが示された（M2.7.1-PsA/axSpA、初回承認申請資料 M2.7.1）

- BKZ の PK は、健康被験者及び尋常性乾癬を有する被験者で同様であった（CL0485 解析、初回承認申請資料 M2.7.2.3.1）
- 健康被験者及び軽度～中等度の尋常性乾癬を有する被験者では、皮下投与後の BKZ のバイオアベイラビリティは 70.1%であった（CL0453 解析、初回承認申請資料 M2.7.1.2.3.1）
- 健康被験者を対象とした単回投与試験では、検討した用量範囲（80～320mg）で BKZ の PK は線形を示し、$t_{1/2}$ は用量に依存せず、中央値は 19～26 日の範囲であった（CL0485 解析、初回承認申請資料 M2.7.2.3.1）
- 健康被験者では、BKZ がインフルエンザワクチン接種による抗体産生に影響を及ぼすことはなかった（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.3）
- 母集団 PK 解析の結果、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者間で、CL/F 又は V/F に統計学的に有意な差は認められなかった（M2.7.2-PsA 2.2.5.1 項、M2.7.2-axSpA 2.2.5.1 項）

HS を適応症とする臨床薬理プログラムから得られた主な結果を以下に示した。

- CL0561 解析の母集団 PK 解析の結果、HS を有する体重 95kg（PK データセットの体重の中央値）の典型的な被験者の CL/F は 0.512L/日、V/F は 14.5L と推定された。HS を有する被験者の $t_{1/2}$ は 19.7 日であった
- HS を対象とした母集団 PK モデルでは、共変量として年齢、体重、人種、性別、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況、ベースラインの疾患重症度、過去の生物学的製剤の使用並びに地理的地域を評価した。その結果、CL/F に対する重要な共変量は、体重、過去の生物学的製剤の使用及び疾患重症度（Hurley 病期分類の病期 III）であり、V/F に対する重要な共変量は体重であった。これらの共変量はいずれも HiSCR 達成率の結果に臨床的に重要な影響を及ぼすものではなく、HS 患者に対する BKZ の用量調整の必要はないと結論づけた
- 尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を有する被験者を併合した母集団 PK 解析と比較して、HS を有する被験者を対象とした母集団 PK 解析では、HS を有する体重 90kg の被験者で、CL/F が 31%、V/F が 18%高くなることが示され、$t_{1/2}$ は 20 日であった。この結果、BKZ 320mg を 4 週間隔（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
- 比例オッズモデルを用いた血漿中 BKZ 濃度と HiSCR 達成率の間の曝露-反応関係により、HS 患者に対し BKZ 320mg の用量を最初の 16 週間は 2 週間隔（Q2W）で投与し、以降は Q4W で投与することの妥当性が裏付けられた。曝露-反応モデルに基づくシミュレーションで、体重、過去の生物学的製剤の使用、ベースラインの疾患重症度又は地理的地域による用量調整の必要はないことが示された
- Week 16 の全データ及びプラセボ（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

- 血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、すべての有害事象、感染症に該当する有害事象、高位語（HLT）「カンジダ感染」に該当する有害事象及び HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象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

2. 個々の試験結果の要約

尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請（UP0008 試験、PA0007 試験、UP0042 試験及び UP0034 試験）及び axSpA を適応症とした承認申請（UP0067 試験）で、BKZ の臨床薬理プロファイルの裏付けに用いた第 I 相臨床試験の詳細を初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1 及び M2.7.2-axSpA 2.2.1 項に示した。また、HS を有する被験者を対象とした第 II 相並びに第 III 相有効性及び安全性臨床試験の主な PK 及び PD の結果を、それぞれ 2.2.2 項及び 2.2.3 項に示した。個々の試験の免疫原性の結果は、各 CSR 及び ISI に示した。ISI には、HS を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の併合解析から得られた抗 BKZ 抗体及び中和抗体の結果も要約した。

第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータに基づく母集団 PK 解析及び HiSCR 達成率の母集団曝露-反応解析（CL0561 解析）の結果は、それぞれ 2.2.4.1 項及び 2.2.4.2 項に示した。

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

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。

2.2 臨床薬理試験

2.2.1 第 I 相臨床試験

BKZ の第 I 相臨床薬理試験には、UP0008 試験（First-in-Human 試験）、RA0124 試験（絶対的バイオアベイラビリティ試験）及び UP0031 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）、UP0033 試験（生物学的同等性試験）、UP0042 試験（日本人及び白人健康被験者を対象とした試験）、UP0067 試験（中国人健康被験者を対象とした試験）及び UP0034 試験（インフルエンザワクチン試験）が含まれた。その他に、PA0007 試験（PsA を有する被験者を対象とした試験）も実施された。

各臨床薬理試験の詳細は初回承認申請資料 M2.7.2 表 5-1 及び M2.7.2-axSpA 表 5-1 に示した。UP0008 試験、PA0007 試験、UP0042 試験及び UP0034 試験の結果の要約は、それぞれ初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1.1、M2.7.2.2.2.1.2、M2.7.2.2.2.1.3 及び M2.7.2.2.2.1.4 に示した。RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 試験の結果の要約は、それぞれ初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.1、M2.7.1.2.1.2 及び M2.7.1.2.1.3 に示した。UP0067 試験の結果の要約は、M2.7.2-axSpA 2.2.1.1 項に示した。

2.2.2 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験

2.2.2.1 HS0001 試験［HS0001 CSR］

本試験は、中等度～重度の HS を有する外国人被験者を対象に、BKZ の有効性、安全性及び PK を PBO 及び実薬（アダリムマブ）と比較して評価する第 II 相、多施設共同、医師／被験者盲検、無作為化試験であった。被験者は、以下のいずれかの投与群に 2：1：1 の割合で無作為に割り付け

られ（ベースラインの Hurley 病期分類で層別化）、治療期間に盲検下で治験薬の投与を 12 週間受けた。治験薬は実施医療機関の医療従事者（非盲検者）によって皮下投与された。なお、医療従事者（非盲検者）が治験薬投与以外で試験に携わることはなく、被験者の評価は医療従事者（盲検者）が実施した。

- BKZ 群（46 例）
  - ベースラインに BKZ 640mg（負荷用量）を皮下投与
  - Week 2、4、6、8 及び 10 に BKZ 320mg を皮下投与
- アダリムマブ群（22 例）
  - ベースラインにアダリムマブ 160mg（負荷用量）を皮下投与
  - Week 2 にアダリムマブ 80mg を皮下投与
  - Week 4、5、6、7、8、9 及び 10 にアダリムマブ 40mg を皮下投与
- PBO 群（22 例）
  - ベースライン（負荷用量）、Week 2、4、5、6、7、8、9 及び 10 に PBO を皮下投与

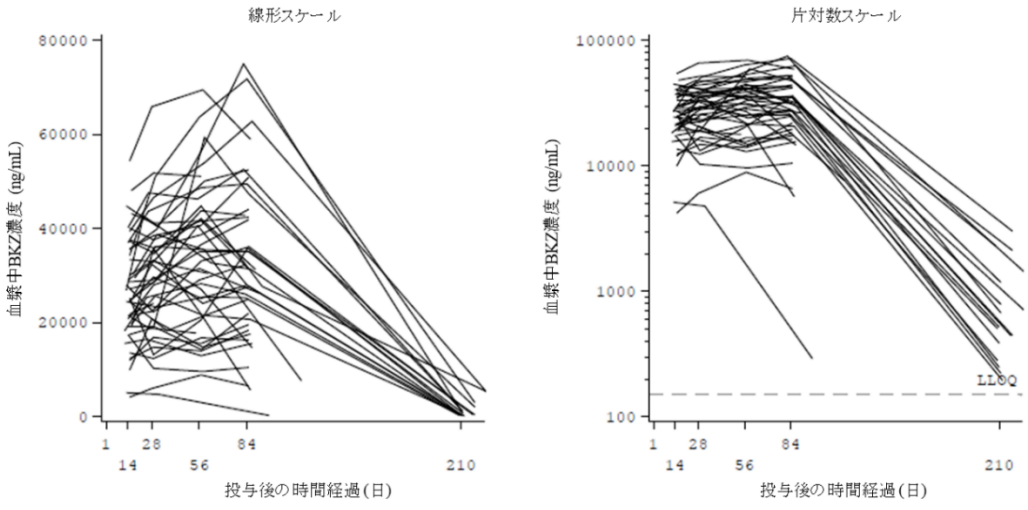
BKZ 群とアダリムマブ群で投与スケジュールが異なることから、盲検性の維持のため BKZ 又はアダリムマブに加えて PBO を投与し、すべての被験者で各規定来院時の投与回数が同じになるように調整した。

2.2.2.1.1　薬物動態の結果

幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移［治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）］を及び表 2-1 に示した。

幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は Week 8 にかけて上昇し、各評価時点の値は予測された濃度範囲内であった。一方、血漿中 BKZ 濃度の中央値は、その他の適応症から予測された値と比較して低かった。幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は Week 12 に低下し、安全性追跡調査来院では算出されなかった（HS0001 CSR Table 3.2）。

図 2-1　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移–HS0001 試験（PK-PPS）



BKZ：ビメキズマブ、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: LLOQ=150ng/mL
Data source: HS0001 CSR Figure 1.1

表 2-1　幾何平均血漿中 BKZ 濃度（ng/mL）の時間推移−HS0001 試験（PK-PPS）

評価時点	n	幾何平均値 (幾何変動係数)	中央値	最小値	最大値
Day 1	46	—	—	BLQ	BLQ
Week 2	45	24086.4 (56.4)	25600.0	4200.0	54400
Week 4	46	26572.6 (57.6)	29350.0	4780.0	65900
Week 8	43	30222.6 (54.5)	33100.0	8900.0	69500
Week 12	42	25319.0 (116.8)	29650.0	291.00	75000

BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by value of LLOQ/2 (75ng/mL) in calculations of means, medians, and CVs.
Note: Means, medians, and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective visit.
Data source: HS0001 CSR Table 3.2

2.2.2.1.2　薬力学の結果

本試験では、HiSCR 達成率を含む有効性解析を除き、PD 解析は実施しなかった。

本試験のデータから Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率の事後確率は 99.8%であり、PBO 群と比較して BKZ 群で高いことが示された。詳細は M2.7.3.2.2 項に示した。

2.2.2.1.3　結論

幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は Week 8 にかけて上昇し、各評価時点の値は予測された濃度範囲内であった。一方、血漿中 BKZ 濃度の中央値は、その他の適応症から予測された値と比較して低かった。

2.2.3　化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験

第 III 相臨床試験である HS0003 試験の CSR は、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データに基づく。第 III 相臨床試験である HS0004 試験の CSR は、安全性追跡調査期間に移行したすべての被験者（すなわち、継続投与試験である HS0005 試験に参加しなかった被験者）が安全性追跡調査来院を完了した時点で、統計解析計画書に規定された統計手法に従って実施した最終解析に基づく。これらの第 III 相臨床試験を完了した被験者は、非盲検継続投与試験である HS0005 試験への参加を可とした。なお、HS0005 試験の結果は、CL0561 解析（母集団 PK 解析及び母集団曝露-反応解析）には含めなかった。

2.2.3.1　HS0003 試験［HS0003 Week 48 CSR］

本試験は、中等度～重度の HS を有する外国人被験者を対象に、BKZ の有効性及び安全性を PBO と比較して評価する主要な第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化試験であった。本試験は、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）を含む二重盲検期間（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、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。本試験への参加が適格と判断された被験者は、以下の 4 つのいずれかの投与群に 2：2：2：1 の割合で無作為に割り付けられ（Hurley 病期分類及び抗生物質の使用で層別化）、盲検下で治験薬の投与を受けた。

- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（PK-PPS で 141 例）：試験を通じて BKZ 320mg を Q2W で皮下投与
- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群（PK-PPS で 145 例）：Week 16 までは BKZ 320mg を Q2W で皮下投与し、Week 16 以降は BKZ 320mg を Q4W で皮下投与
- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（PK-PPS で 140 例）：試験を通じて BKZ 320mg を Q4W で皮下投与
- PBO/BKZ 320mg Q2W 群（PK-PPS で 64 例）：Week 16 までは PBO を Q2W で皮下投与し、Week 16 以降は BKZ 320mg を Q2W で皮下投与

2.2.3.1.1 薬物動態の結果

幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移（PK-PPS）を図 2-2 に示した。

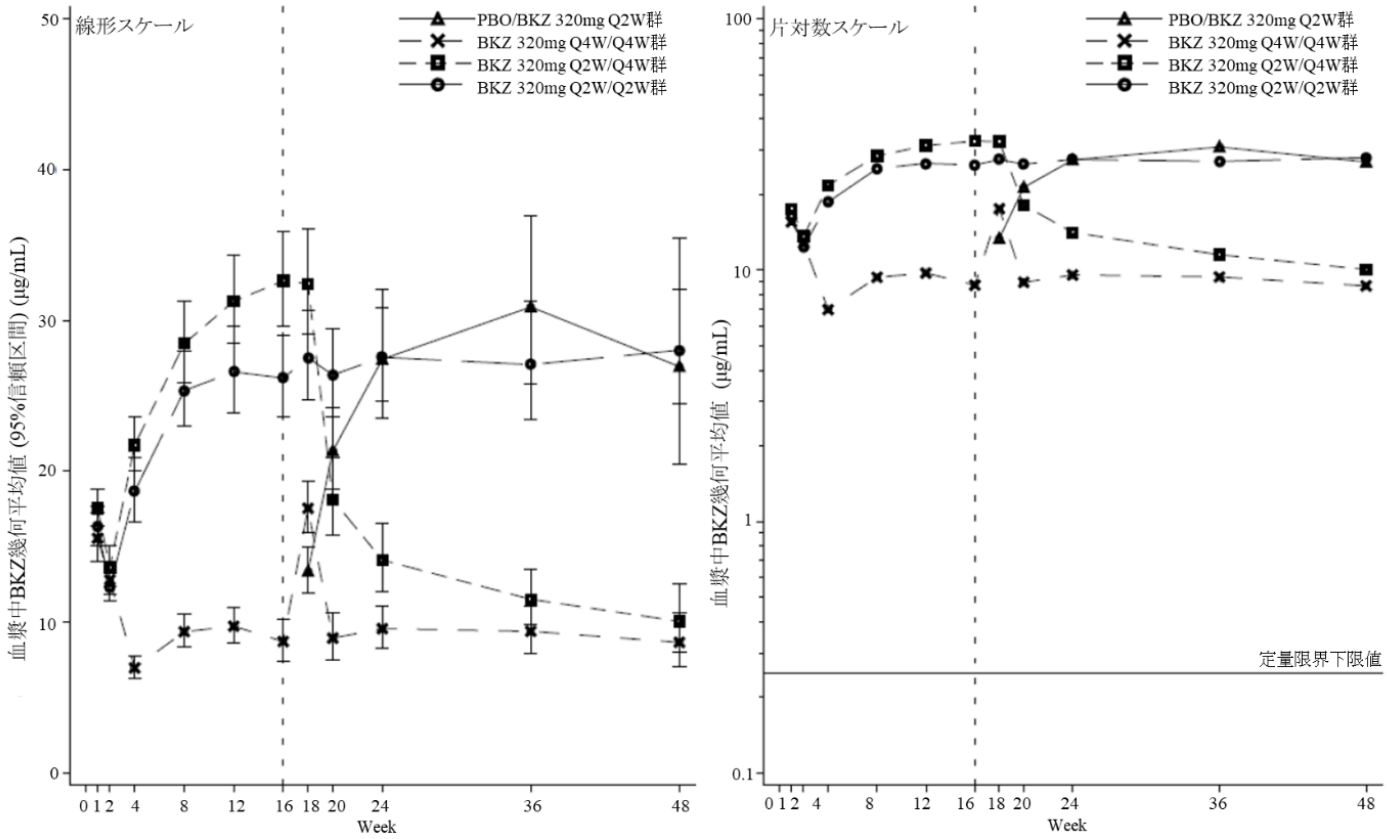
幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は、BKZ 320mg を Q2W で投与された被験者と比較して Q4W で投与された被験者で低く推移した。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は経時的に上昇し、Week 8 までに定常状態に達した。Week 8 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 9.368μg/mL（73.6%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 28.464μg/mL（56.1%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 25.348μg/mL（58.5%）であった（HS0003 Week 48 CSR Table 7.1.1.1）。PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者の Week 24（BKZ 投与開始 8 週後）の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は 27.430μg/mL（57.4%）であった。

Week 16 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 8.720μg/mL（99.9%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 32.616μg/mL（55.6%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 26.178μg/mL（62.5%）であった。

Week 48 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 8.661μg/mL（105.9%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 10.059μg/mL（137.5%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 28.026μg/mL（66.1%）及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 26.940μg/mL（96.1%）であった。

BKZ 320mg を Q2W 又は Q4W で投与した場合、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群を除き、いずれの投与群でも Week 48 にかけての幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値に明確な低下は認められなかった。

図 2-2　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移–HS0003 試験（PK-PPS）



BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、ITP：導入期間、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of geometric mean and CI.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint.
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 sequence as allocated at Baseline.
Data source: HS0003 Week 48 CSR Figure 1.11.1

2.2.3.1.2 薬力学の結果

本試験では、HiSCR 達成率を含む有効性解析を除き、PD 解析は実施しなかった。本試験の有効性の結果は、母集団曝露-反応解析に含めた（2.2.4.2 項）。

本試験の結果から、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率に PBO 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群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た。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の改善は、PBO 群と比較して臨床的に意義のあるものであり、BKZ 320mg Q2W 群と数値的に同程度であった。詳細については M2.7.3.2.1.1 項に示した。

2.2.3.1.3 結論

本試験では BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は経時的に上昇し、Week 8 までに定常状態に達した。BKZ 320mg を Q2W 又は Q4W で投与した場合、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群を除き、いずれの投与群でも Week 48 にかけての幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値に明確な低下は認められなかった。

本試験で BKZ 320mg Q2W 投与を受けた HS を有する被験者の結果から、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率に、PBO 群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の改善は、PBO 群と比較して臨床的に意義のあるものであり、BKZ 320mg Q2W 群と数値的に同程度であった。

2.2.3.2 HS0004 試験［HS0004 CSR］

本試験は、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 PBO と比較して評価する主要な第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化試験であった。本試験は、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）を含む二重盲検期間（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、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。本試験への参加が適格と判断された被験者は、以下の 4 つのいずれかの投与群に 2：2：2：1 の割合で無作為に割り付けられ（Hurley 病期分類及び抗生物質の使用で層別化）、盲検下で治験薬の投与を受けた。

- BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（PK-PPS で 144 例）：試験を通じて BKZ 320mg を Q2W で皮下投与
- BKZ 320mg Q2W/Q4W 群（PK-PPS で 145 例）：Week 16 までは BKZ 320mg を Q2W で皮下投与し、Week 16 以降は BKZ 320mg を Q4W で皮下投与
- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（PK-PPS で 142 例）：試験を通じて BKZ 320mg を Q4W で皮下投与
- PBO/BKZ 320mg Q2W 群（PK-PPS で 69 例）：Week 16 までは PBO を Q2W で皮下投与し、Week 16 以降は BKZ 320mg を Q2W で皮下投与

また、本試験の日本人集団の結果を、全体集団の結果と共に示した。

2.2.3.2.1 薬物動態の結果

幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移（PK-PPS）を図 2-3 に示した。

幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は、BKZ 320mg を Q2W で投与された被験者と比較して Q4W で投与された被験者で低く推移した。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は経時的に上昇し、Week 8 までに定常状態に達した。Week 8 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 12.046μg/mL（66.1%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 28.865μg/mL（50.9%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 30.438μg/mL（60.1%）であった（HS0004 CSR Table 7.1.1.1）。PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者の Week 24（BKZ 投与開始 8 週後）の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は 28.565μg/mL（45.1%）であった。

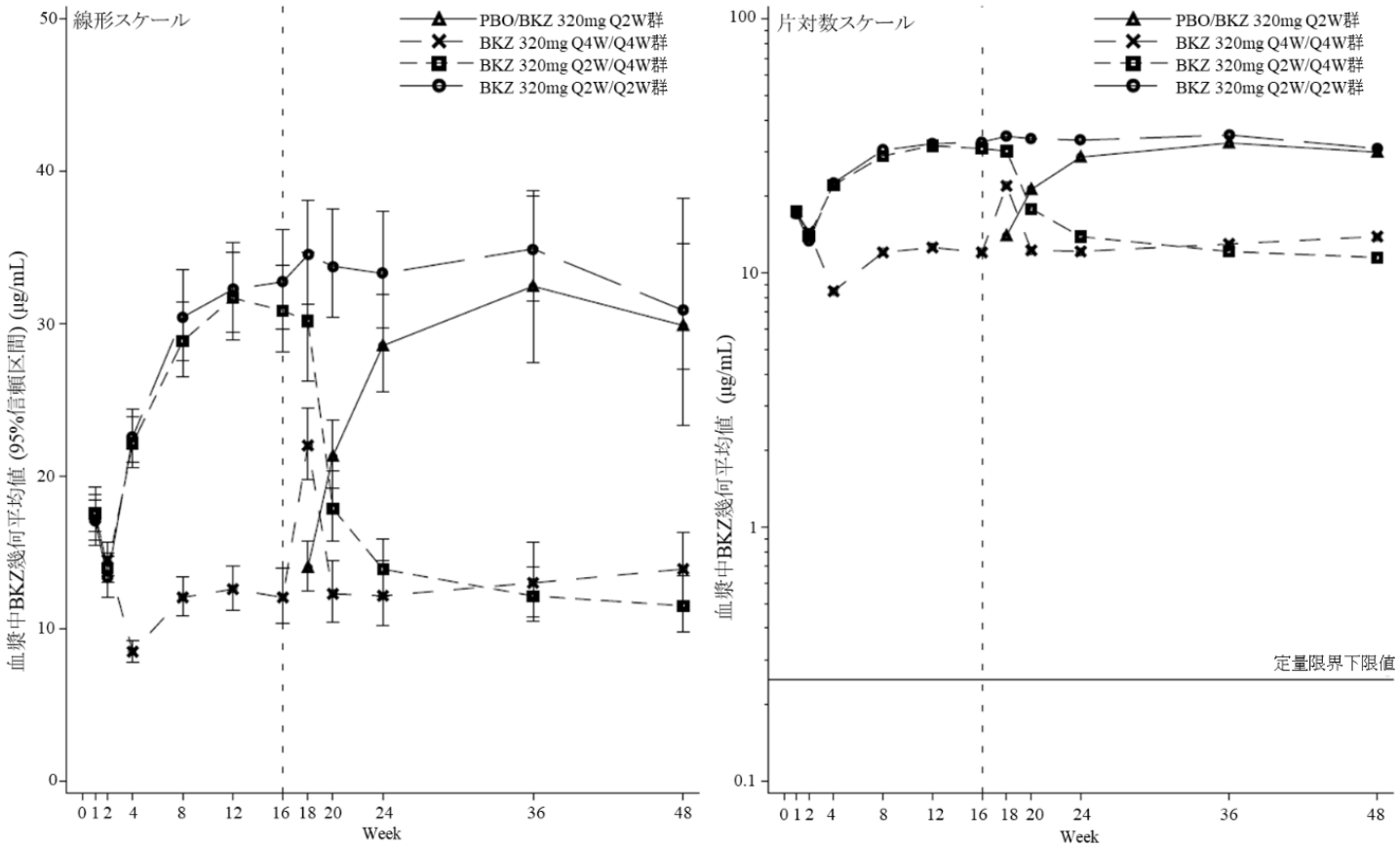
Week 16 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 12.049μg/mL（99.3%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 30.861μg/mL（54.4%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 32.752μg/mL（58.6%）であった。

Week 48 の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（幾何変動係数）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 13.906μg/mL（94.2%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 11.499μg/mL（93.9%）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 30.875μg/mL（75.6%）及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群 29.885μg/mL（113.7%）であった。

BKZ 320mg Q2W/Q4W 群を除き、いずれの投与群でも Week 48 にかけての幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値に明確な低下は認められなかった。

日本人集団の PK-PPS（27 例）は被験者数が少ないため（HS0004 CSR Table 1.1.1.3.J）、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（HS0004 CSR Table 7.1.1.1、Table 7.1.1.1.J、Figure 1.11.1.J）。

図 2-3　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−HS0004 試験（PK-PPS）



BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団

Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/ml in the calculations of geometric mean and CIs.

Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint.

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 sequence as allocated at Baseline.

Source: HS0004 CSR Figure 1.11.1

2.2.3.2.2 薬力学の結果

本試験では、HiSCR 達成率を含む有効性解析を除き、PD 解析は実施しなかった。本試験の有効性の結果は、母集団曝露-反応解析に含めた（2.2.4.2 項）。

本試験の結果から、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率に PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群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た。詳細については M2.7.3.2.1.2 項に示した。

本試験において BKZ を投与された日本人集団（23 例）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でも、BKZ を投与された全体集団の結果とおおむね一致した。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。詳細については M2.7.3.3.4.2 項に示した。

2.2.3.2.3 結論

本試験では BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は経時的に上昇し、Week 8 までに定常状態に達した。BKZ 320mg を Q2W 又は Q4W で投与した場合、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群を除き、いずれの投与群でも Week 48 にかけての幾何平均血漿中 BKZ 濃度のトラフ値に明確な低下は認められなかった。

本試験で BKZ 320mg Q4W 又は Q2W 投与を受けた HS を有する被験者の結果から、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率に、PBO 群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された。

2.2.4 第 II 相及び第 III 相臨床試験の全データに基づく母集団薬物動態／曝露-反応解析

2.2.4.1 CL0561 解析：化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした母集団薬物動態解析

尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータを用いた BKZ の母集団 PK 解析（CL0538 解析）については、その要約を M2.7.2-PsA 2.2.5.1 項及び M2.7.2-axSpA 2.2.5.1 項に示した。この CL0538 解析を用いて HS を対象とした母集団 PK 解析モデルを構築した。

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、第 II 相臨床試験である HS0001 試験、並びに第 III 相臨床試験である HS0003 試験及び HS0004 試験のデータを用いて 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。

解析の詳細は CL0561 報告書に示した。

BKZ の PK は、IgG1 抗体の PK 特性から予測した結果と一致する。また、尋常性乾癬、PsA、axSpA 及び HS を対象とした臨床試験の用法・用量に渡って、BKZ は用量比例的な線形の PK を示している。このことから、BKZ の臨床用量及び用法・用量の範囲で、BKZ による全身曝露（PK）の予測が可能である［尋常性乾癬のデータは CL0485 報告書（要約は初回承認申請資料

M2.7.2.3.1）に示し、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬のデータは CL0538 報告書（要約は M2.7.2-PsA 3.1 項及び M2.7.2-axSpA 3.1 項）に示した］。しかしながら、HS を有する体重 90kg の被験者では、その他の適応症（尋常性乾癬、PsA 及び axSpA）を有する被験者と比較して CL/F が 31%、V/F が 18%高くなることが示され、$t_{1/2}$ は 20 日であった。

母集団 PK 最終モデルは一次吸収過程及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルであった。診断プロットでは血漿中 BKZ 濃度のモデル推定値と実測値の間でおおむね良好な一致が認められた（CL0561 Figure 19、Figure 20）。CL/F、V/F 及び相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}）に個体間変動を組み込んだ。母集団 PK 最終モデルで推定したパラメータを表 2-2 に示した。体重 95kg（データセットの体重の中央値）の典型的な被験者の CL/F は 0.512L/日、V/F は 14.5L と推定された。

表 2-2　化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした母集団薬物動態モデルのパラメータ −CL0561 解析

パラメータ	値	RSE (%)	SHR (%)
CL/F [a] (L/日)	0.512	1.47	—
V/F [b] (L)	14.5	1.18	—
k_a (/日)	0.499	4.04	—
体重が CL/F に及ぼす影響 [a]	1.12	3.96	—
過去の生物学的製剤の使用が CL/F に及ぼす影響 [c]	0.121	23.9	—
Hurley 病期分類の病期 III が CL/F に及ぼす影響 [c]	0.182	13.0	—
体重が V/F に及ぼす影響 [b]	0.782	5.17	—
CL/F の個体間変動 (変動係数)	0.239	4.33	20.1
V/F の個体間変動 (変動係数)	0.192	7.72	32.6
F_{rel} の個体間変動 (変動係数)	0.274	4.06	14.8
RUV の個体間変動 (変動係数)	0.317	7.07	11.6
比例的な RUV (変動係数)	0.111	2.86	4.96
付加的な RUV (標準偏差, μg/mL)	0.871	10.3	4.96

RSE：相対標準誤差、RUV：説明できない残差変動、SHR：shrinkage、WT：体重

a Parameter estimate is for a participant weighing 95kg (updated to the median of body weight in the PK analysis data set) with no prior biologics use and in Hurley stage II. The equation for the typical values of CL/F with respect to body weight is $CL/F=0.512(WT/95)^{1.12}$.

b Parameter estimate is for a participant weighing 95kg (updated to the median of WT in the PK analysis data set). The equation for the typical values of V/F is $V/F=14.5(WT/95)^{0.782}$.

c The effects of disease severity (Hurley stage III) and Prior biologics use on CL/F are calculated as a proportional change (1+ final model value), compared to the corresponding reference categories.

Data source: CL0561 Table 15

HS を有する被験者を対象とした母集団 PK モデルに基づくシミュレーションでは、用法・用量に依存せず、BKZ の t_{max} の中央値は約 4 日及び $t_{1/2}$ の中央値（2.5～97.5 パーセンタイル）は 17.3（9.14～34.1）日と推定された（CL0561 Table 17）。

BKZ 320mg を Q4W で投与した場合の定常状態における BKZ の PK のシミュレーションの結果を表 2-3 に示した。体重は、BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与した時、BKZ 曝露量に最も大きな影響を及ぼした（CL0561 Figure 22、Figure 23）。体重が BKZ の PK に及ぼす全体的な効果を評価するため、BKZ 320mg を Q4W で投与後の曝露量のシミュレーションを行った。シミュレーションの結果から、対照被験者（過去に生物学的製剤の使用がなく、Hurley 病期分類が病期 II の体重 95kg の被験者）と比較して、体重 142kg（データセットの体重の 95 パーセンタイル）の被験者で

は、体重によって BKZ の定常状態の $AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ が約 30%～40%減少する可能性があり、体重 62kg（データセットの体重の 5 パーセンタイル）の被験者では、体重によって BKZ の定常状態の $AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ が約 1.5～1.7 倍増加する可能性があることが示唆された。HS を有する被験者を対象とした体重に関連した曝露量の変化については、曝露-反応モデルを用いて HiSCR 達成率に及ぼす影響を更に評価し、2.2.4.2 項に示した。

また、HS を有する被験者では、BKZ 320mg Q4W 又は Q2W 投与時に、曝露量の大きい被験者ですべての有害事象発現率及び感染症に該当する有害事象発現率が上昇する傾向は認められなかった（2.2.5 項）。

更に、罹病期間が BKZ の CL/F に及ぼす統計学的に有意な影響は認められなかった。モデル解析に基づく BKZ の PK 及び PD に内因性要因及び外因性要因が及ぼす影響については、それぞれ 3.4 項及び 3.5 項に示した。

表 2-3　BKZ 320mg を Q4W で投与した場合の定常状態における BKZ の薬物動態のシミュレーション（体重で層別化）–CL0561 解析

体重 パーセンタイル	体重 [a] (kg)	n[b]	$AUC_{\tau,ss}$[c] (μg*day/mL)	$C_{max,ss}$[c] (μg/mL)	$C_{min,ss}$[c] (μg/mL)	$t_{1/2}$[c] (日)
<10th	62.0 [48.0 – 69.0]	97	951 [555 – 1900]	44.1 [27.5 – 83.7]	22.5 [11.4 – 53.1]	22.3 [12.3 – 42.4]
10th to 25th	74.5 [69.4 – 78.8]	152	727 [371 – 1410]	35.9 [18.2 – 67.9]	16.1 [5.53 – 37.3]	18.1 [9.65 – 35.6]
25th to 50th	86.8 [79.0 – 96.5]	251	637 [296 – 1270]	31.6 [15.6 – 61.9]	13.9 [5.14 – 31.8]	18.9 [9.97 – 33.8]
50th to 75th	104 [96.6 – 115]	248	512 [266 – 1020]	25.9 [13.3 – 48.2]	10.1 [3.73 – 24.7]	16.6 [8.86 – 32.4]
75th to 90th	123 [115 – 131]	152	382 [208 – 960]	19.7 [11.5 – 44.5]	7.41 [2.58 – 21.7]	16.0 [8.48 – 29.5]
≥90th	142 [132 – 184]	100	361 [156 – 849]	19.5 [9.31 – 40.9]	6.99 [1.62 – 17.3]	14.6 [7.26 – 26.0]

BKZ：ビメキズマブ
a Median [minimum-maximum] weight in category.
b n corresponds to the number of study participants in the analysis data set.
c Median [2.5th – 97.5th percentiles]
Data source: CL0561 Table 19

2.2.4.2　CL0561 解析：HiSCR 達成率に関する母集団曝露-反応解析

HS を有する被験者を対象とした曝露-反応解析（CL0561 解析）の目的は、血漿中 BKZ 濃度と HiSCR 達成率の関係を説明し、共変量が曝露-反応パラメータに及ぼす影響を定量化することであった。本解析では HS0003 試験及び HS0004 試験の 48 週間の治療期間から得られた BKZ 320mg Q4W 及び Q2W 投与のデータを用いた。解析データセットには HS を有する被験者 997 例から得られた HiSCR 達成率の実測値 11942 件を含めた。本解析の結果は、HS 患者に対して予定される用法・用量の設定根拠を補足するものであった。

HiSCR 達成率に関する曝露-反応最終モデルのパラメータを表 2-4 に示した。HiSCR 達成率に関する母集団曝露-反応最終モデルは比例オッズモデルであり、HiSCR 達成率に関する曝露-反応を適切に説明することができた。ノンレスポンダーとなる確率又は $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 若しくは $HiSCR_{100}$ レスポンダーとなる確率は、ベースラインの確率、治療効果、過去の HiSCR 実測値及び個体間変動の関数であった。BKZ の薬物効果は、血漿中 BKZ 濃度の上昇及び投与期間の延長に伴い上昇した。血漿中 BKZ 濃度の影響は最大効果（E_{max}）の関数によって適切に記述され、

50%効果濃度の推定値は 0.956μg/mL であった。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、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。

表 2-4　HiSCR 達成率に関する曝露-反応最終モデルのパラメータ−CL0561 解析

パラメータ	値	RSE (%)	SHR (%)
BL_{50} (θ_1)：ベースラインの $HiSCR_{50}$ 達成確率	−30.0	(固定)	—
DBL_{75} (θ_2)：$HiSCR_{75}$ 達成確率のベースラインの差	−1.54	2.10	—
DBL_{90} (θ_3)：$HiSCR_{90}$ 達成確率のベースラインの差	−1.54	2.21	—
DBL_{100} (θ_4)：$HiSCR_{100}$ 達成確率のベースラインの差	−0.702	3.61	
PBO の傾き (1/日)	8.45×10^4	(固定)	—
Drug EC_{50} (μg/mL)	0.956	32.4	—
Drug E_{max}	2.74	3.47	—
Markov element,0-3 placebo ($\theta_{corr0,placebo}$)	−1.06	(固定)	—
Markov element,0 (θ_{corr0})	−2.53	3.29	—
Markov element,1 (θ_{corr1})	−1.61	5.27	—
Markov element,2 (θ_{corr2})	−1.04	7.83	—
Markov element,3 (θ_{corr3})	−0.552	18.5	—
ベースラインの膿瘍及び炎症性結節数が HiSCR 達成確率全体に及ぼす影響	−0.0115	28.8	—
非喫煙が HiSCR 達成確率全体に及ぼす影響	0.498	20.7	—
HiSCR 達成確率全体の IIV (標準偏差)	1.23	5.94	20.0
E_{max} の IIV (変動係数)	0.914	12.3	49.9

AN：膿瘍及び炎症性結節、IIV：個体間変動、PBO：プラセボ、RSE：相対標準誤差、SHR：shrinkage
Note: BL_{50}, DBL_{75}, DBL_{90}, DBL_{100} probabilities are reported on the logit scale.
Note: The RSE for IIV parameters were reported on the approximate SD scale.
Note: The probabilities of response on the logit scale (LP) were calculated as followed:

$$LP_{50} = BL_{50} + \log(1 + Placeboslope \cdot 1000000) \cdot time) + \frac{E_{max} \cdot concentration}{concentration + EC_{50}} + \theta_{corr_{0,placebo}} + Markov,drug + baselineANcounts \cdot (AN - 11) + \begin{cases} 1 & \text{if previous/current smoker} \\ 1 + Non-smoking & \text{if non-smoker} \end{cases} + IIV_{response}$$

$$LP_{75} = BL_{50} + DBL_{75} + \log(1 + Placeboslope \cdot 1000000) \cdot time) + \frac{E_{max} \cdot concentration}{concentration + EC_{50}} + \theta_{corr_{0,placebo}} + Markov,drug + baselineANcounts \cdot (AN - 11) + \begin{cases} 1 & \text{if previous/current smoker} \\ 1 + Non-smoking & \text{if non-smoker} \end{cases} + IIV_{response}$$

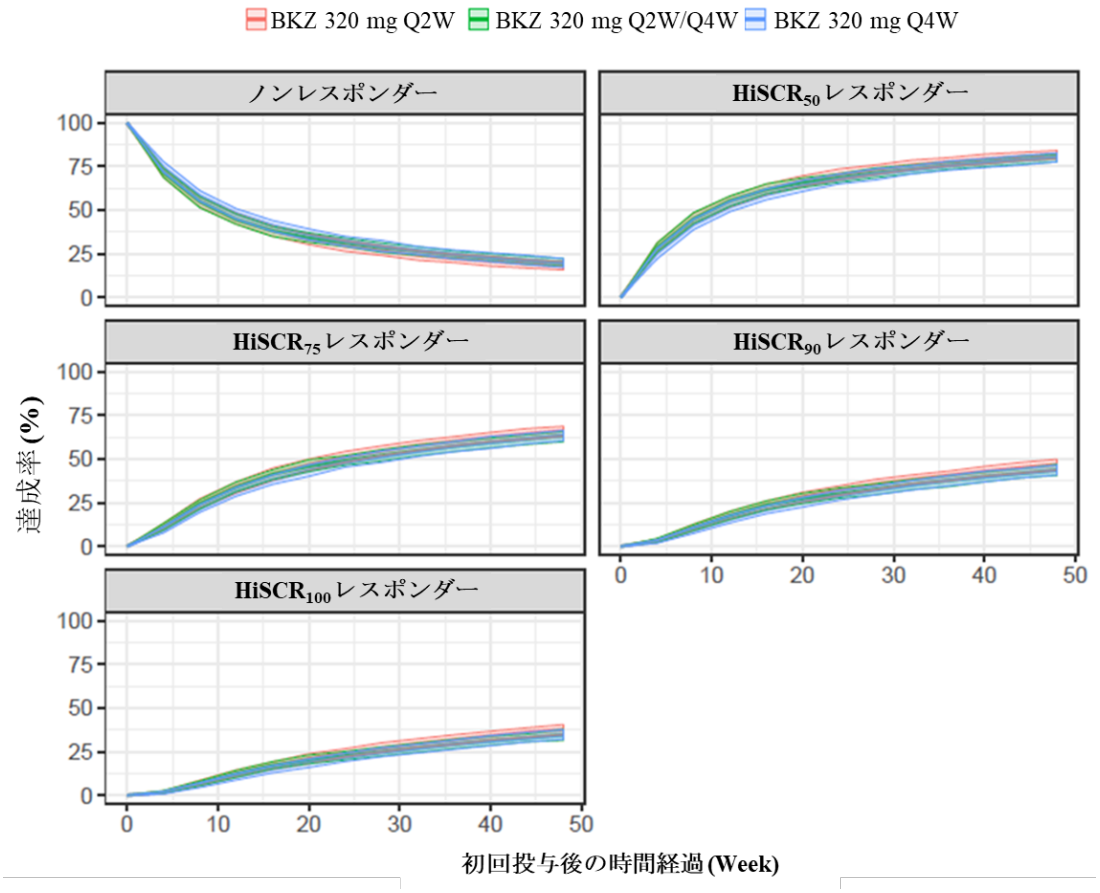
$$LP_{90} = BL_{50} + DBL_{75} + DBL_{90} + \log(1 + Placeboslope \cdot 1000000) \cdot time) + \frac{E_{max} \cdot concentration}{concentration + EC_{50}} + \theta_{corr_{0,placebo}} + Markov,drug + baselineANcounts \cdot (AN - 11) + \begin{cases} 1 & \text{if previous/current smoker} \\ 1 + Non-smoking & \text{if non-smoker} \end{cases} + IIV_{response}$$

$$LP_{100} = BL_{50} + DBL_{75} + DBL_{90} + DBL_{100} + \log(1 + Placeboslope \cdot 1000000) \cdot time) + \frac{E_{max} \cdot concentration}{concentration + EC_{50}} + \theta_{corr_{0,placebo}} + Markov,drug + baselineANcounts \cdot (AN - 11) + \begin{cases} 1 & \text{if previous/current smoker} \\ 1 + Non-smoking & \text{if non-smoker} \end{cases} + IIV_{response}$$

Markov,drug was one of the parameters θ_{corr_0}, θ_{corr_1}, θ_{corr_2}, θ_{corr_3}, depending of the previous HiSCR observation.
Data source: CL0561 Table 23

BKZ 初回投与以降の HiSCR 達成率のシミュレーションの結果を図 2-4 に示した。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（すなわち 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。

図 2-4　BKZ 初回投与以降の HiSCR 達成率のシミュレーション–CL0561 解析



BKZ：ビメキズマブ、PI：予測区間
Note: The lines and the shaded areas represent the median and 95% PI response rates, respectively.
Note: $HiSCR_{50, 75, 90, 100}$ are defined in Section 1.3.2.
Data source: CL0561 Figure 34

用法・用量で層別化した BKZ 初回投与からの経過時間別の HiSCR 達成率のシミュレーションの結果を表 2-5 に示した。HiSCR 達成率に対する用法・用量の影響を評価するため、更なるシミュレーションを行った。全体的に、HS を有する被験者では BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与のいずれでも、導入期間（すなわち 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。また、各部分集団（喫煙状況、ベースラインの膿瘍及び炎症性結節数、体重並びにベースラインの疾患重症度）において、HiSCR 達成率に用法・用量間で臨床的に意味のある差は認められなかった。このことから、特定の HS 集団で用法・用量を変更する必要はないと考えられる（CL0561 Section 5.2.5）。

表 2-5　BKZ 初回投与からの経過時間別の HiSCR 達成率のシミュレーション（用法・用量で層別化）−CL0561 解析

用法・用量	初回投与からの時間 (週)	$HiSCR_{50}$ 達成率 [a] (%)	$HiSCR_{75}$ 達成率 [a] (%)	$HiSCR_{90}$ 達成率 [a] (%)	$HiSCR_{100}$ 達成率 [a] (%)
BKZ 320mg Q2W	16	61.8 [59.1 – 64.9]	41.3 [37.8 – 44.8]	23.6 [21.2 – 26.0]	17.1 [15.1 – 19.2]
BKZ 320mg Q2W/Q4W	16	61.8 [59.3 – 65.1]	41.3 [38.2 – 43.8]	23.6 [20.9 – 26.0]	17.2 [15.1 – 19.3]
BKZ 320mg Q4W	16	58.9 [55.9 – 62.1]	38.1 [35.5 – 40.9]	21.0 [18.7 – 23.2]	15.1 [12.8 – 17.0]
BKZ 320mg Q2W	48	82.1 [79.4 – 84.2]	66.3 [63.1 – 68.8]	47.0 [43.7 – 49.9]	37.7 [34.8 – 40.5]
BKZ 320mg Q2W/Q4W	48	80.0 [77.7 – 82.1]	63.4 [59.9 – 65.9]	43.8 [40.6 – 47.0]	34.7 [31.4 – 38.0]
BKZ 320mg Q4W	48	80.2 [77.7 – 82.8]	63.5 [60.5 – 66.4]	43.6 [40.9 – 46.6]	34.5 [32.0 – 37.6]

BKZ：ビメキズマブ

a Response rate: % median [2.5^{th} – 97.5^{th} percentile].

Data source: CL0561 Table A3-3

2.2.5 BKZ の曝露-安全性解析

BKZ の安全性の全データの詳細を安全性に関する統合概要（ISS）に示した。安全性の曝露-反応関係を裏付ける Pool S2［統合解析計画書（ISAP）Amendment 2 Section 3.1.2.2］の PK の要約には、第 III 相臨床試験である HS0003 試験及び HS0004 試験のデータが含まれた。Pool S2 には、これらの試験において BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で継続投与している被験者、Week 16 で BKZ 320mg の Q2W 投与から Q4W 投与に切り替えた被験者、及び Week 16 で PBO 投与から BKZ 320mg の Q2W 投与に切り替えた被験者（BKZ 曝露のみが対象）のほとんどの被験者が含まれた。

BKZ 320mg Q2W/Q4W 群のすべての有害事象及び器官別大分類（SOC）の「感染症および寄生虫症」へコーディングされた感染症に該当する有害事象［基本語（PT）別で発現率 5%以上］を、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別に表 2-6 に示した。

血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位間の差を比較するのに十分な高い発現率であったため、曝露-反応解析に感染症に該当する有害事象（すなわち、SOC の「感染症および寄生虫症」へコーディングされた有害事象）及び HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象（すなわち、HLT「皮膚炎および湿疹」へコーディングされた有害事象）を用いた。また、BKZ の作用機序を考慮すると、感染症に該当する有害事象には曝露-反応関係がある可能性が考えられる。

血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、Pool S2 のいずれの投与群でも、すべての有害事象、感染症に該当する有害事象及び HLT「皮膚炎および湿疹」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（ISS Table 5.2.10）。Pool SP2 の BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別のすべての有害事象発現率は、第 1 四分位 85.5%、第 2 四分位 90.9%、第 3 四分位 90.7%及び第 4 四分位 83.0%であった（以下同順）。感染症に該当する有害事象発現率は、それぞれ 65.5%、67.3%、61.1%及び 67.9%であった。その他の投与群でも同様の結果であった（ISS Table 5.2.10）。BKZ 320mg Q2W/Q4W 群では、HLT「カンジダ感染」に該当する有害事象発現率（16.4%、20.0%、11.1%及び 26.4%）及び HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象発現率（29.1%、21.8%、22.2%及び 20.8%）にも明確な傾向は認められず、その他の投与群でも同様の結果であった（ISS Table 5.2.10）。以上のことから、HS を有する被験者に BKZ 320mg Q2W/Q4W 投与した時の曝露量とすべての有害事象、感染症に該当する有害事象及び HLT「カンジダ感染」並びに HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象発現率の間に明確な傾向は認められなかった。

よくみられた有害事象（いずれかの血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位で PT 別の発現率が 2%以上の有害事象と定義）のうち、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位の上昇に伴い発現率に意味のある上昇が認められた有害事象はなかった（ISS Table 5.1.8.1、Table 5.2.10）。

表 2-6 導入期間+維持期間に認められた Week 36 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象及び感染症に該当する有害事象（いずれかの四分位で PT 別の発現率 5%以上）の 100 人年あたりの発現率（BKZ 320mg Q2W/Q4W 群）−Pool S2

	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位			
	8.3μg/mL 以下 N=55 100 人年=0.53	8.3μg/mL 超 12.7μg/mL 以下 N=55 100 人年=0.53	12.7μg/mL 超 19.7μg/mL 以下 N=54 100 人年=0.51	19.7ug/mL 超 N=53 100 人年=0.50
MedDRA v19.0 PT	n (%) [#] 発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	47 (85.5) [248] 588.3 (432.3, 782.3)	50 (90.9) [322] 1121.1 (832.1, 1478.0)	49 (90.7) [240] 1061.5 (785.3, 1403.4)	44 (83.0) [261] 509.5 (370.2, 684.0)
感染症に該当する有害事象 [a]	36 (65.5) [81] 195.4 (136.9, 270.6)	37 (67.3) [112] 216.0 (152.1, 297.8)	33 (61.1) [81] 168.2 (115.8, 236.2)	36 (67.9) [95] 224.8 (157.4, 311.2)
細菌性膣症	3 (5.5) [4] 6.0 (1.2, 17.6)	0	0	0
口腔カンジダ症	8 (14.5) [11] 17.8 (7.7, 35.0)	9 (16.4) [13] 20.2 (9.3, 38.4)	6 (11.1) [7] 13.2 (4.9, 28.8)	11 (20.8) [16] 28.0 (14.0, 50.2)
外陰部膣カンジダ症	0	1 (1.8) [1] 1.9 (0.0, 10.7)	1 (1.9) [2] 2.0 (0.1, 11.1)	3 (5.7) [3] 6.4 (1.3, 18.7)
皮膚真菌感染	1 (1.8) [1] 1.9 (0.0, 10.7)	0	4 (7.4) [4] 8.5 (2.3, 21.8)	2 (3.8) [2] 4.2 (0.5, 15.1)
外陰膣真菌感染	2 (3.6) [2] 3.9 (0.5, 14.2)	2 (3.6) [5] 3.9 (0.5, 14.1)	4 (7.4) [6] 8.4 (2.3, 21.6)	0
胃腸炎	3 (5.5) [4] 6.0 (1.2, 17.6)	0	2 (3.7) [2] 4.1 (0.5, 14.7)	0
外耳炎	0	2 (3.6) [3] 3.9 (0.5, 14.1)	2 (3.7) [2] 4.1 (0.5, 14.8)	3 (5.7) [4] 6.4 (1.3, 18.7)
耳感染	2 (3.6) [2] 3.9 (0.5, 14.2)	1 (1.8) [1] 1.9 (0.0, 10.7)	3 (5.6) [3] 6.2 (1.3, 18.2)	1 (1.9) [1] 2.0 (0.1, 11.4)
麦粒腫	3 (5.5) [3] 6.0 (1.2, 17.5)	1 (1.8) [1] 1.9 (0.0, 10.7)	0	0
毛包炎	4 (7.3) [4] 8.2 (2.2, 21.0)	7 (12.7) [9] 15.1 (6.1, 31.1)	2 (3.7) [2] 4.1 (0.5, 14.7)	3 (5.7) [3] 6.4 (1.3, 18.7)
上気道感染	5 (9.1) [5] 10.4 (3.4, 24.3)	5 (9.1) [6] 10.3 (3.4, 24.1)	2 (3.7) [3] 4.1 (0.5, 14.7)	4 (7.5) [5] 8.7 (2.4, 22.3)
副鼻腔炎	2 (3.6) [2] 3.9 (0.5, 14.2)	2 (3.6) [2] 3.9 (0.5, 14.2)	4 (7.4) [4] 8.5 (2.3, 21.7)	1 (1.9) [3] 2.0 (0.1, 11.4)
鼻咽頭炎	4 (7.3) [5] 8.1 (2.2, 20.9)	10 (18.2) [15] 23.5 (11.3, 43.3)	1 (1.9) [1] 2.0 (0.1, 11.1)	2 (3.8) [2] 4.2 (0.5, 15.1)
咽頭炎	1 (1.8) [1] 1.9 (0.0, 10.7)	3 (5.5) [3] 6.0 (1.2, 17.4)	2 (3.7) [2] 4.1 (0.5, 14.7)	1 (1.9) [1] 2.0 (0.1, 11.4)

MedDRA v19.0 PT	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位			
	8.3μg/mL 以下 N=55 100 人年=0.53	8.3μg/mL 超 12.7μg/mL 以下 N=55 100 人年=0.53	12.7μg/mL 超 19.7μg/mL 以下 N=54 100 人年=0.51	19.7ug/mL 超 N=53 100 人年=0.50
	n (%) [#] 発現率 (95%信頼区間)			
尿路感染	4 (7.3) [6] 8.2 (2.2, 20.9)	6 (10.9) [7] 12.7 (4.7, 27.7)	1 (1.9) [1] 2.0 (0.1, 11.1)	3 (5.7) [6] 6.4 (1.3, 18.7)
口腔ヘルペス	0	3 (5.5) [5] 6.0 (1.2, 17.4)	0	0
コロナウイルス感染	5 (9.1) [5] 10.4 (3.4, 24.4)	9 (16.4) [9] 20.7 (9.5, 39.4)	5 (9.3) [5] 10.9 (3.5, 25.4)	17 (32.1) [18] 50.1 (29.2, 80.3)

BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the category being summarized. [#] is the number of individual occurrences of TEAEs within the category being summarized.

Note: Bimekizumab trough plasma concentration quartiles were based on Week 36 PK samples. Study participants with Week 36 PK sample missing were not included in this table.

a Includes all TEAEs which coded to the System Organ Class of “Infections and infestations.”

Data source: ISS Table 5.2.10

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 健康被験者と化膿性汗腺炎を有する被験者の単回投与後の薬物動態の比較

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-PsA 3.1 項、M2.7.2-axSpA 3.1 項、初回承認申請資料 M2.7.2.3.1）。

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。尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を有する被験者と比較して、HS を有する体重 90kg の被験者では CL/F が 31%、V/F が 18%高くなることが示され、$t_{1/2}$ は 20 日であった（2.2.4.1 項）。しかし、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。

3.2 QTc 及び安全性に関する曝露-反応

HS、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした臨床試験では、心電図の異常所見に注目すべき傾向は認められなかった（ISS Section 8.3、ISS-PsA Section 8.3、ISS-axSpA Section 8.3、初回承認申請資料 ISS Section 8.3）。BKZ はモノクローナル抗体であり、hERG チャネルとの相互作用は想定していない。そのため、Thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。

3.3 BKZ の薬力学

PD 評価には臨床評価項目として HiSCR 達成率を含め、第 III 相臨床試験の曝露-反応解析では、その他のバイオマーカー（PD 評価項目）の評価は行わなかった。

BKZ の母集団 PK モデル及び母集団曝露-反応モデルの詳細を CL0561 報告書に示し、要約をそれぞれ 2.2.4.1 項及び 2.2.4.2 項に示した。

3.4 BKZ の薬物動態及び薬力学に与える内因性要因の影響

HS を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析（CL0561 解析）から、BKZ の PK に及ぼす内因性要因の影響に関する結論は、全体的に尋常性乾癬のデータに基づく過去の PK モデル解析（CL0485 解析）並びに PsA、axSpA 及び尋常性乾癬の併合データに基づく過去の PK モデル解析（CL0538 解析）と一致することが示された。

HS を有する被験者を対象とした BKZ の曝露-反応に及ぼす内因性要因の影響を以下に示した。

3.4.1 年齢

母集団 PK モデルのデータセットに含まれた HS を有する被験者 1035 例の平均年齢（標準偏差）は 36.6（12.2）歳であった（CL0561 Table 2）。

HS を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析では（2.2.4.1 項）、年齢による BKZ の CL/F への臨床的に意味のある影響はなく、HiSCR 達成率に関する母集団曝露-反応解析では（2.2.4.2 項）、年齢は E_{max} に対する統計学的に意味のある共変量ではなかった。このため、年齢による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.2 性別

HS を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析では（2.2.4.1 項）、男性と女性の CL/F に臨床的に意味のある差は認められなかった（CL0561 Section 5.1.6）。このため、性別による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.3 人種及び民族

UP0042 試験で、日本人及び白人の健康被験者の PK が同様であることが示された（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1.3）。HS を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析では、民族としての日本人は重要な共変量ではなかった。UP0067 試験で、中国人及びその他の民族集団の健康被験者の PK が同様であることが示された（M2.7.2-axSpA 2.2.1.1 項）。

HS を有する被験者を対象に BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与した時の HiSCR 達成率に、各人種で臨床的に重要な変化は予測されなかった（2.2.4.2 項）。

このため、すべてのデータに基づくと、人種及び民族による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.4 腎機能障害

腎機能障害が BKZ の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした試験は実施しなかった。IgG サブクラスのモノクローナル抗体である BKZ の未変化体での腎排泄の可能性は低く、あまり重要ではないため、腎機能障害の患者に対する用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.5 肝機能障害

肝機能障害が BKZ の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした試験は実施しなかった。BKZ はモノクローナル抗体であり、肝代謝は予測されていない（Wang et al, 2008）。このため、肝機能障害の患者に対する用量調整の必要はないと考えられる。肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施しなかった。

3.4.6 体重

HS を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析では（2.2.4.1 項）、BKZ の CL/F 及び V/F は体重の増加に伴い上昇することが示された。BKZ 320mg Q4W を投与した時の定常状態の AUC を、体重 95kg の典型的な被験者と比較したシミュレーションでは、体重 142kg（データセットの体重の 95 パーセンタイル）の被験者の AUC は約 36%減少し、体重 62kg（データセットの体重の 5 パーセンタイル）の被験者の AUC は約 61%増加すると予測された（CL0561 Figure 22、Figure 26）。

HS を有する被験者［体重の中央値 94.3kg（範囲：48.0～196kg）］（CL0561 Table 7）では、体重の増加に伴い曝露量が減少することが予測されたが、BKZ 320mg Q4W 又は Q2W を投与した時の HiSCR 達成率に臨床的に意味のある変化は予測されなかった（2.2.4.2 項）。このため、HS 患者では体重による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.7 抗 BKZ 抗体及び中和抗体

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。抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性が、HS を有する被験者の BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響は、臨床的に意味のあるものではなかった。

第 III 相臨床試験の免疫原性の併合データに関するすべての評価を ISI Section 6.3 に示した。要約については 3.6 項に示した。

3.4.8 ベースラインの疾患重症度

HS を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析では（2.2.4.1 項）、ベースラインの Hurley 病期分類が病期 II の被験者と比較して病期 III の被験者で BKZ の CL/F が約 20%高かった（CL0561 Section 5.1.6）。しかし、母集団曝露-反応解析では、病期 III と病期 II の間の CL/F の推定差は小さいと考えられ、予測された HiSCR 達成率は臨床的に意味のある差ではなかった。更に、HiSCR 達成率に関する母集団曝露-反応解析において、ベースラインの疾患重症度は重要な共変量ではなかった（CL0561 Section 5.2.3）。このため、ベースラインの疾患重症度による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.9 罹病期間

HS を有する被験者のデータに基づく母集団曝露-反応解析で（2.2.4.2 項）、罹病期間［中央値：5.30 年（範囲：0.500～51.3 年）］（CL0561 Table 7）は HiSCR 達成率に重要な影響を及ぼさないことが示された。

3.4.10 膿瘍及び炎症性結節数

HS を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析では（2.2.4.1 項）、膿瘍及び炎症性結節数が多い被験者と少ない被験者の間で、BKZ の CL/F 及び V/F に臨床的に意味のある変化は認められなかった（CL0561 Section 5.1.7）。

母集団曝露-反応解析では（2.2.4.2 項）、ベースラインの膿瘍及び炎症性結節数が少ない被験者と比較して多い被験者（20 以上）で、HiSCR 達成確率が約 10%低くなることが予測された

（CL0561 Figure 38、Figure 39）。膿瘍及び炎症性結節数による用量調整の必要はないと考えられる。

3.5 BKZ の薬物動態及び薬力学に与える外因性要因の影響

3.5.1 薬物相互作用

BKZ の作用機序並びに他の IL-17 及び IL-23 阻害薬を用いて実施された試験の結果を踏まえると、シトクロム P450 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試験は実施しなかった。BKZ の薬物相互作用試験を未実施とした論理的根拠については、初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.1.1 に示した。

3.5.2 喫煙状況との相互作用

HS を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析で、喫煙状況は BKZ の PK パラメータに重要な影響を及ぼさないことが示された（CL0561 Section 5.1.7）。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%高くなることが予測された（CL0561 Figure 36、Figure 37）。しかし、高用量（BKZ 320mg を Q2W で投与）で HiSCR 達成率が顕著に上昇するという結果はシミュレーションで示されなかった。このため、喫煙状況を考慮した用量調整の必要はないと考えられる。

3.5.3 過去の生物学的製剤の使用

過去の生物学的製剤の使用について、母集団 PK 解析及び母集団曝露-反応解析で検討した。

HS を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析では（2.2.4.1 項）、BKZ 投与の前にその他の生物学的製剤を使用していた被験者で CL/F が 10%上昇することが示された（CL0561 Section 5.1.7、Figure 21）。

母集団曝露-反応解析では、過去の生物学的製剤の使用は HiSCR 達成率に影響を及ぼさないことが示された（CL0561 Section 5.2.5）。

過去の生物学的製剤の使用を考慮した用量調整の必要はないと考えられる。

3.5.4 インフルエンザワクチンとの併用

UP0034 試験の結果から、BKZ はインフルエンザワクチンに対する抗体の産生に影響を及ぼさないことが示された（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.3）。ワクチン接種前に BKZ 320mg の投与を受けた被験者集団と BKZ 投与を受けなかった被験者集団の間で、セロコンバーション反応が認められた被験者の割合に重要な差は認められなかった。

3.6 免疫原性

3.6.1 全体集団

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 ISI に示した。安全性の併合については、併合した臨床試験、投与群及び投与期間の定義を ISAP Table 3-3 に示した。

免疫原性はモノクローナル抗体薬治療に共通する臨床反応であり、薬物に対する抗体を形成する特徴がある（ISI Section 8）。免疫反応は、製品に関連する要因だけでなく、患者及び治療に関連する要因に影響される可能性がある。免疫原性の臨床的な重要性は、抗薬物抗体形成が薬物のPK、有効性及び安全性へ及ぼす影響によって左右される。

BKZ に対する免疫反応に影響を及ぼす可能性のある内因性要因（すなわち、製剤に関連した要因）には標的物質の性質、構造、製造工程及び剤形が含まれる。BKZ の標的物質の可溶性の性質、及び BKZ がヒト化抗体であることから、BKZ は免疫原性リスクが低いと考えられた。その他の製剤に関連した要因については、原薬製造工程並びに原薬と製剤の出荷及び安定性試験を通じて、適切に管理及びモニタリングされたと考えられた。

尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を適応症とした臨床開発プログラムで認められたように、ほとんどの外因性要因（すなわち、患者及び治療に関連した要因）は BKZ の免疫原性に影響を及ぼさない。しかし、第 III 相臨床試験では、その他の適応症と比較して HS 集団で抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現率が高くなる可能性が認められており、疾患に関連した要因については、今のところ十分に分かっていない。HS を対象とした臨床試験では、その他の適応症で認められた結果と同様に、治験薬投与前の抗 BKZ 抗体の保有は BKZ の免疫原性に影響を及ぼさないことが示された。

すべての臨床試験で抗 BKZ 抗体の発現状況を評価した。抗 BKZ 抗体アッセイ法が開発され、後続の臨床試験のため必要に応じて更なる最適化が行われた。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。

3.6.2 化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした臨床試験の免疫原性

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。

導入期間に BKZ 投与（BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で投与）を受けた被験者で、Week 16 までに 1 回以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された割合は 44.4%～47.0%であった。全期間に BKZ 投与（BKZ 320mg を Q4W/Q4W、Q2W/Q4W 又は Q2W/Q2W で投与）を受けた被験者で、Week 48 までに 1 回以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された割合は約 60%であった。認められた抗 BKZ 抗体陽性のほとんどが BKZ 投与開始後の発現であった。全期間に BKZ 投与を受けた被験者で、治験薬投与後に抗 BKZ 抗体陽性が確認された割合は Week 48 までで 54.0%～58.2%であった。

多くの抗 BKZ 抗体の抗体価は検出限界に近く、抗体価が経時的に上昇又は非常に高くなる傾向は認められなかった。

全期間に BKZ 投与を受けた被験者の 50%超で、用法・用量に依存せず Week 8 までに抗 BKZ 抗体の初回陽性が確認され、初回投与後早期の Week 4 の時点（抗 BKZ 抗体測定用検体の初回採取時点）で抗 BKZ 抗体の初回陽性が確認された割合は約 40%であった。認められた抗 BKZ 抗体陽性のほとんど（90%超）は、用法・用量に依存せず Week 24～36 に認められた。

導入期間に BKZ 投与を受けた被験者で、Week 16 までに中和抗体陽性が確認された割合は、BKZ 320mg Q4W 群で 24.9%、BKZ 320mg Q2W 群で 21.4%であり、それぞれ抗 BKZ 抗体陽性であった被験者の 53.0%及び 48.0%に該当した。中和抗体陽性被験者の多くは IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーの両方に対して陽性であった（抗 BKZ 抗体陽性であった被験者のうち、BKZ 320mg Q4W 群では 34.3%、BKZ 320mg Q2W 群では 28.1%が該当）。

全期間に BKZ 投与を受けた被験者で、Week 48 までに中和抗体陽性が確認された割合は、検討した用法・用量で 31.2%～38.2%であり、抗 BKZ 抗体陽性であった被験者の 55.3%～63.2%に該当した。中和抗体陽性被験者の多くは IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーの両方に対して陽性であった（抗 BKZ 抗体陽性であった被験者のうち、37.3%～46.2%が該当）。

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

3.7 用法・用量（案）の設定根拠

臨床用法・用量の決定においては、多くの中等度～重度の HS 患者に、安全性を損なうことなく、臨床ベネフィットの最大化及び臨床反応の持続性を提供できる用法・用量を確認することを目的とした。

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。

3.7.1 化膿性汗腺炎患者に対する用法・用量（案）

3.7.1.1 導入期間

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

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

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

全体的に、個々の第 III 相臨床試験から入手した有効性の結果［第 III 相臨床試験の有効性併合解析によって裏付け（ISE Section 5.2）］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。

3.7.1.2 維持期間

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

BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群のいずれの投与群でも、Week 16～48 の $HiSCR_{50}$ 達成率及び $HiSCR_{75}$ 達成率に、導入期間にみられた改善の持続性が認められた（ISE Section 3.1.1.5.5.2、Section 3.1.2.5.5.2、Section 5.2.3.1.1.1）。Week 16～48 の炎

症性結節数の減少は、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q4W 群間で同程度であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でも意味のある減少が認められた（ISE Section 3.1.1.5.5.6、Section 3.1.2.5.5.6、Section 5.2.3.2.1）。全体的に、個々の第 III 相臨床試験から入手した有効性の結果（第 III 相臨床試験の有効性併合解析によって裏付け）では、複数の評価項目において維持期間の用法・用量間で差は認められず、Week 16 以降に BKZ 320mg を Q4W で投与することを支持するものであった。

3.7.1.3　用法・用量（案）を裏付ける曝露-反応

血漿中 BKZ 濃度と HiSCR の関係性を説明し、HS を有する被験者における HiSCR 達成率に影響する可能性のある共変量を評価するため、第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）から入手した HiSCR の併合データを用いて、曝露-反応解析を実施した（2.2.4.2 項）。BKZ 初回投与以降の HiSCR 達成率（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$）のシミュレーションの結果を BKZ の用法・用量別に図 2-4 に示した。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。HiSCR 達成率に関する曝露-反応解析のデータ及び用法・用量による有効性の差（3.7.1.1 項及び 3.7.1.2 項）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。

また、第 III 相臨床試験で、BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W 投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、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（2.2.5 項）。BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与共に忍容性は良好で、想定外の安全性上の徴候は認められなかった（ISS Section 6）。

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.　特別な試験

該当なし

5. 付録

試験のデザイン及び主な結果を表 5-1（第 II 相及び第 III 相臨床試験）に示した。第 I 相臨床試験の RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 試験については初回承認申請資料 M2.7.1 表 4-6、UP0008 試験、PA0007 試験、UP0042 試験及び UP0034 試験については初回承認申請資料 M2.7.2 表 5-1、UP0067 試験については M2.7.2-axSpA 表 5-1 に示した。第 II 相及び第 III 相臨床試験の PS0010 試験、PS0011 試験、PS0016 試験、PS0018 試験、PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験及び PS0014 試験については初回承認申請資料 M2.7.2 表 5-2、PA0008 試験、PA0009 試験、PA0010 試験及び PA0011 試験については M2.7.2-PsA 表 5-1、AS0008 試験、AS0009 試験、AS0013 試験、AS0010 試験及び AS0011 試験については M2.7.2-axSpA 表 5-2 に示した。第 III 相臨床試験の DV0002 試験及び DV0006 試験については初回承認申請資料 M2.7.1.2.2、DV0004 試験については M2.7.1-PsA/axSpA 2.2 項及び 3.3 項に示した。

表 5-1 臨床薬理の評価に用いた化膿性汗腺炎を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma Concentration (ng/mL [HS0001] or µg/mL [HS0003 and HS0004]) (geometric mean and geometric CV %) [N]				
HS0001	Phase 2/ study participants with moderate to severe HS	Randomized, double-blind, Investigator-blind, study participant-blind, PBO-controlled, active-reference arm study to assess the efficacy, safety, and PK of bimekizumab in adult study participants with moderate to severe HS. The active reference arm was adalimumab.	320mg Q2W sc (received 640mg LD at Baseline)	Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
				— (—) [46]	24086.4 (56.4) [45]	26572.6 (57.6) [46]	30222.6 (54.5) [43]	25319.0 (116.8) [42]
HS0003	Phase 3/ study participants with moderate to severe HS	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, pivotal study evaluating the efficacy and safety of bimekizumab in study participants with moderate to severe HS	PBO/BKZ 320mg Q2W sc	Week 1	Week 8	Week 16	Week 24	Week 36
				NA	NA	NA	27.430 (57.4) [48]	30.894 (61.8) [41]
				Week 48	SFU [a]			
				26.940 (96.1) [36]	— (—) [2]			
			BKZ 320mg Q4W/Q4W	Week 1	Week 8	Week 16	Week 24	Week 36
				15.559 (64.9) [135]	9.368 (73.6) [126]	8.720 (99.9) [108]	9.573 (82.5) [97]	9.398 (83.7) [77]
				Week 48	SFU [a]			
				8.661 (105.9) [74]	— (—) [6]			
			BKZ 320mg Q2W/Q4W	Week 1	Week 8	Week 16	Week 24	Week 36
				17.546 (43.9) [141]	28.464 (56.1) [122]	32.616 (55.6) [117]	14.124 (94.5) [99]	11.518 (87.9) [91]
				Week 48	SFU [a]			
				10.059 (137.5) [85]	— (—) [4]			
			BKZ 320mg Q2W/Q2W	Week 1	Week 8	Week 16	Week 24	Week 36
				16.313 (49.9) [136]	25.348 (58.5) [120]	26.178 (62.5) [119]	27.561 (62.0) [101]	27.073 (75.8) [85]
				Week 48	SFU [a]			
				28.026 (66.1) [80]	— (—) [2]			

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma Concentration (ng/mL [HS0001] or µg/mL [HS0003 and HS0004]) (geometric mean and geometric CV %) [N]				
HS0004	Phase 3/ study participants with moderate to severe HS	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, pivotal study evaluating the efficacy and safety of bimekizumab in study participants with moderate to severe HS	PBO/BKZ 320mg Q2W sc	Week 1	Week 8	Week 16	Week 24	Week 36
				NA	NA	NA	28.565 (45.1) [60]	32.460 (70.6) [58]
				Week 48	SFU			
				29.885 (113.7) [55]	1.397 (116.2) [5]			
			BKZ 320mg Q4W/Q4W	Week 1	Week 8	Week 16	Week 24	Week 36
				17.256 (72.9) [135]	12.046 (66.1) [125]	12.049 (99.3) [121]	12.156 (108.5) [102]	13.000 (116.5) [98]
				Week 48	SFU			
				13.906 (94.2) [96]	— (—) [5]			
			BKZ 320mg Q2W/Q4W	Week 1	Week 8	Week 16	Week 24	Week 36
				17.540 (42.2) [137]	28.865 (50.9) [123]	30.861 (54.4) [120]	13.895 (76.8) [99]	12.145 (83.5) [98]
				Week 48	SFU			
				11.499 (93.9) [97]	— (—) [7]			
			BKZ 320mg Q2W/Q2W	Week 1	Week 8	Week 16	Week 24	Week 36
				17.088 (48.7) [141]	30.438 (60.1) [126]	32.752 (58.6) [116]	33.298 (62.3) [98]	34.910 (57.5) [104]
				Week 48	SFU			
				30.875 (75.6) [101]	0.563 (183.7) [5]			

BKZ=bimekizumab; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; HS=hidradenitis suppurativa; LD=loading dose; NA=not applicable; PBO=placebo; PK=pharmacokinetic; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; sc=subcutaneous; SFU=Safety Follow-up

a The HS0003 SFU data is based on a data cut-off date of 14 Nov 2022.

Data sources: HS0001 CSR Table 3.2; HS0003 Week 48 CSR Table 7.1.1.1; HS0004 CSR Table 7.1.1.1.

目次

1. 背景及び概観 9
1.1 緒言 9
1.2 第 III 相臨床試験の用量選択 13
1.3 有効性評価に用いた臨床試験の概要 14
1.3.1 主要な有効性試験 17
1.3.1.1 HS0003 試験及び HS0004 試験 17
1.3.2 その他の有効性試験 18
1.3.3 長期試験 18
1.3.4 有効性評価項目及び補助解析の概要 19
1.3.4.1 個々の臨床試験の有効性評価項目 19
1.3.4.2 部分集団における有効性 19
1.3.4.3 日本人被験者における有効性（個々の臨床試験） 20
1.3.4.4 中間事象（抗生物質の使用）の補助解析 20
1.4 有効性データの併合及び解析方法の概要 23
1.4.1 Pool E1 23
1.4.2 Pool E2 24
1.4.3 Pool E1 及び Pool E2 の有効性評価項目 25
1.4.4 Pool E1 及び Pool E2 の有効性データの解析 25
1.4.5 欠測データの取扱い 26
1.4.5.1 主な解析方法 26
1.4.5.2 補助解析及び感度分析 27
1.4.6 部分集団における有効性 27
2. 個々の試験結果の要約 28
2.1 主要な有効性試験 28
2.1.1 HS0003 試験［HS0003 Week 48 CSR］ 30
2.1.1.1 主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率） 32
2.1.1.2 副次評価項目 35
2.1.1.3 Week 48 までの結果を含むその他の有効性評価項目 44
2.1.1.4 部分集団解析 63
2.1.1.5 有効性の結論 66
2.1.2 HS0004 試験［HS0004 CSR］ 68
2.1.2.1 主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率） 70
2.1.2.2 副次評価項目 73
2.1.2.3 Week 48 までの結果を含むその他の有効性評価項目 82
2.1.2.4 部分集団解析 101
2.1.2.5 有効性の結論 104
2.2 その他の有効性試験 106
2.2.1 HS0001 試験［HS0001 CSR］ 106
2.3 長期試験 107
2.3.1 HS0005 試験（日本人被験者の結果）［HS0005 Week 16 Japan CSR］ 107
2.3.1.1 被験者の内訳及びベースライン特性 107
2.3.1.2 有効性の結果 108

3. 全試験を通しての結果の比較と解析 109
3.1 試験対象集団 109
3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 109
3.1.1.1 人口統計学的特性 109
3.1.1.2 ベースライン疾患特性 111
3.2 主要な試験の有効性の比較 113
3.2.1 主要評価項目 116
3.2.1.1 Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率 116
3.2.2 副次評価項目 122
3.2.2.1 Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率 124
3.2.2.2 Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量 127
3.2.2.3 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絶対変化量 129
3.2.2.4 ベースラインのスコアが 3 以上の被験者における 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に基づく） 131
3.2.3 その他の評価項目 139
3.3 部分集団における結果の比較 139
3.3.1 Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の部分集団解析（Pool E1） 140
3.3.2 Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率の部分集団解析（Pool E1） 146
3.4 日本人被験者における有効性（HS0004 試験） 146
3.4.1 被験者の内訳及びベースライン特性 146
3.4.2 有効性の結果 147
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 148
5. 効果の持続、耐薬性 150
6. 付録 151

表

表 1-1 主要な第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の Week 16 の有効性主要及び副次評価項目の結果の概要 11
表 1-2 中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する成人被験者を対象とした BKZ の有効性評価に用いた臨床試験 15
表 1-3 全身性抗生物質の使用別の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率（導入期間）−Pool E1（RS-NRI） 22
表 1-4 BKZ 群に割り付けられた被験者を対象とした抗生物質が IHS4 スコアに及ぼす影響の評価−Pool E2（OC） 23
表 1-5 Pool E1 の被験者数 24
表 1-6 Pool E2 の被験者数 24
表 1-7 HS0003 試験及び HS0004 試験の有効性評価項目 25
表 2-1 Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法） 32
表 2-2 Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−HS0003 試験（mNRI） 34
表 2-3 Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法） 35
表 2-4 Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法） 36

表 2-5　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−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....37
表 2-6　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に基づく）−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....38
表 2-7　Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−HS0003 試験（mNRI）.....42
表 2-8　Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−HS0003 試験（mNRI）.....43
表 2-9　IHS4 スコアのベースラインからの絶対変化量−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....55
表 2-10　HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....62
表 2-11　Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....70
表 2-12　Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−HS0004 試験（mNRI）.....72
表 2-13　Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....73
表 2-14　Week 16 までに病変が再燃した被験者の割合−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....74
表 2-15　Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....75
表 2-16　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−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....76
表 2-17　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に基づく）−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....77
表 2-18　Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−HS0004 試験（mNRI）.....80
表 2-19　Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−HS0004 試験（mNRI）.....81
表 2-20　IHS4 スコアのベースラインからの絶対変化量−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....93
表 2-21　HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....100
表 3-1　人口統計学的特性−Pool E1.....110
表 3-2　ベースライン疾患特性−Pool E1.....112
表 3-3　主要評価項目及び副次評価項目の Week 16 の結果の概要−Pool E1.....115
表 3-4　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）.....118
表 3-5　主要評価項目の感度分析.....120
表 3-6　Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−Pool E1（mNRI）.....121
表 3-7　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.....123
表 3-8　Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法）.....126

表 3-9　Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法）.....128
表 3-10　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絶対変化量−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法）.....130
表 3-11　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に基づく）−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法）.....132
表 3-12　Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−Pool E1（mNRI）.....135
表 3-13　Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−Pool E1（mNRI）.....136
表 3-14　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（皮膚疼痛スコアがベースラインから 4 以上減少した場合と定義）に基づく］−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法）.....138
表 6-1　中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する被験者における BKZ 治療の有効性を支持する臨床試験の概要.....151

図

図 1-1　試験デザインの概要−HS0003 試験及び HS0004 試験.....17
図 1-2　試験デザインの概要−HS0001 試験.....18
図 1-3　試験デザインの概要−HS0005 試験.....19
図 1-4　解析の概要及び全身性抗生物質使用の取扱い方法.....21
図 2-1　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−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....40
図 2-2　導入期間の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線−HS0003 試験（RS）.....45
図 2-3　導入期間及び維持期間の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線−HS0003 試験（RS）.....47
図 2-4　投与群別の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化−HS0003 試験［RS、mNRI（HS-ABX）及び OC］.....50
図 2-5　Week 16 に $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ を達成した被験者の維持期間における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化−HS0003 試験［MS（LOCF）］.....52
図 2-6　病変数のベースラインからの減少率の経時的変化−HS0003 試験（RS）.....57
図 2-7　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−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）.....78
図 2-8　導入期間の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線−HS0004 試験（RS）.....83
図 2-9　導入期間及び維持期間の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線−HS0004 試験（RS）.....85
図 2-10　投与群別の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化−HS0004 試験［RS、mNRI（HS-ABX）、OC］.....88
図 2-11　Week 16 に $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ を達成した被験者の維持期間における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化−HS0004 試験［MS（LOCF）］.....90

図 2-12　病変数のベースラインからの減少率の経時的変化−HS0004 試験（RS） 95
図 3-1　Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1［RS、mNRI（All-ABX）］
.....117
図 3-2　フォレストプロットによる Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の補助解析及び感度分析−Pool E1.....119
図 3-3　Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率−HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1［RS、mNRI（All-ABX）］
.....125
図 3-4　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−Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法） 133
図 3-5　部分集団別の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法） 141

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
AB	abscess	膿瘍
ABX	antibiotics	抗生物質
ADA	adalimumab	アダリムマブ
ADAb	anti-drug (bimekizumab) antibodies	抗 BKZ 抗体
AE	adverse event	有害事象
AN	abscess and inflammatory nodule	膿瘍及び炎症性結節
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
BMI	body mass index	体格指数
CFS	Coronavirus Disease 2019-Free Set	新型コロナウイルス感染症フリー解析対象集団
CI	confidence interval	信頼区間
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患の QOL 評価指標
DT	draining tunnels	排膿性瘻孔
eCRF	electronic Case Report Form	電子症例報告書
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
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response	—
HiSQOL	Hidradenitis Suppurativa Quality of Life	化膿性汗腺炎の QOL
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
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
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
ITP	Initial Treatment Period	導入期間
LOCF	last observation carried forward	—
LS	least squares	最小二乗
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
mHiSCR	modified Hidradenitis Suppurativa Clinical Response	—
MI	multiple imputation	多重代入
mNRI	modified non-responder imputation	—
MS	Maintenance Set	維持期間解析対象集団
MTP	Maintenance Treatment Period	維持期間

略語（略称）	内容	
NA	not applicable	該当せず
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NC	not calculable	算出不能
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
PGA	Patient's Global Assessment	患者による全般的評価
PK	pharmacokinetics	薬物動態
Q1	first quartile	第 1 四分位点
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q3	third quartile	第 3 四分位点
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
QOL	quality of life	生活の質
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
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9	—
W	Week	週
WHO-DD	World Health Organization Drug Dictionary	—
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（Hongbo et al, 2005）
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。

1. 背景及び概観

1.1 緒言

本承認申請は、本邦における中等度～重度の化膿性汗腺炎（HS）成人患者に対する治療薬としてのビメキズマブ（BKZ）の一部変更承認申請であり、本文書は HS に関わる臨床的有効性の概要である。

化膿性汗腺炎、又は反転型痤瘡（別名）は、慢性、炎症性、再発性の消耗性皮膚疾患であり、通常、思春期以降、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、鼠径及び肛門性器部である（Dessau 定義、First International Conference on HS, 30 Mar to 01 Apr 2006, Dessau, Germany）。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）。

BKZ は、免疫グロブリン G1 サブクラスのヒト化完全長モノクローナル抗体であり、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、体軸性脊椎関節炎及び HS 等の炎症性疾患患者の治療薬として開発が進められている。BKZ は、ヒトインターロイキン（IL）-17A 及びヒト IL-17F と高い親和性を有し、*in vitro* において両アイソフォームの活性を選択的かつ強力に阻害する。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、乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を適応症とする承認審査も行われている。

同一のデザインを有する 2 つの主要な第 III 相プラセボ（PBO）対照有効性試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）により、中等度～重度の HS を有する被験者を対象に、BKZ 320mg を 4 週間隔（Q4W）及び 2 週間隔（Q2W）で投与した時の有効性を評価した。両試験共に、48 週間のすべての有効性データを CSR に示した（HS0003 Week 48 CSR、HS0004 CSR）。導入期間（Week 0～16）及び導入期間+維持期間（Week 0～48）の主要な有効性併合データ（それぞれ Pool E1 及び Pool E2）は、これら 2 試験のデータによって構成される。本文書では、2 つの第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の 48 週間のすべての有効性データの解析に加え、有効性併合解析の結果を示した。

2 つの第 III 相臨床試験の主要評価項目は HiSCR であり、Week 16 に膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから 50%以上減少し、かつ膿瘍又は排膿性瘻孔の総数が増加しなかった被験者の割合（$HiSCR_{50}$ 達成率）と定義した。両試験で共通する Week 16 の主な副次評価項目は、$HiSCR_{75}$ 達成率、DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量、最も強い皮膚疼痛スコア［化膿性汗腺炎症状の日誌（HSSDD）で評価］のベースラインからの変化量、及び皮膚疼痛の改善率（被験者ごとの HSSDD において、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）であった。HS0004 試験では、Week 16 までの病変の再燃を副次評価項目とした。HS0003 試験では、当初は当該評価項目を副次評価項目としていたが、盲検解除前に治験実施計画書を改訂し、その他の評価項目に変更した。

個々の臨床試験のデータ及び併合解析を総合すると、全体集団及び関連する部分集団全体について、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。BKZ の治療効果は速やかに発現して持続しており、より厳しい評価基準を含む多くの評価項目で効果が認められた。

個々の主要な第 III 相臨床試験の有効性の結果（Week 48 解析）

主要な第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の Week 16 の有効性主要及び副次評価項目の結果の概要を表 1-1 に示した。

両試験で BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で 16 週間投与した時の結果から、HS の徴候及び症状の改善が示され、被験者の生活への影響が速やか（おおむね 2～4 週間以内）に認められた。これらの改善は Week 16 まで持続し、Week 48 にかけて改善の維持又は更なる改善が認められた。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、BKZ 投与開始早期（Week 16 の次の評価時点）に改善が認められた。

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。臨床的に意義のある改善は Week 4 から速やかに認められ、BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与共に、Week 48 にかけて持続した。HS0003 試験では、BKZ 320mg Q4W 投与の有効性主要評価項目の結果は、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。

- HS0003 試験では、BKZ 320mg Q2W 投与で順位付けされた副次評価項目（$HiSCR_{75}$）が達成された。その他の順位付けされた副次評価項目［DLQI 総スコアのベースラインからの変化量及び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］についても、BKZ 320mg Q2W 投与の p 値は統計学的に有意であったが、最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率については統計学的有意差が認められなかった。BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与で認められた主要評価項目の改善率は同程度であったが、BKZ 320mg Q4W 投与の改善率は統計学的に有意ではなかった。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ついて、統計学的有意差は認められなかった。より厳しい評価基準（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率及び $HiSCR_{90}$ 達成率）について、PBO 投与と比較して BKZ を投与した被験者で、より深い改善が示された。維持期間においても、これらの改善は BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与で持続し、Week 48 にかけて一貫した改善が認められた。
- HS0004 試験では、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与共に、順位付けされた有効性副次評価項目の 1 番目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率）で統計学的有意差が認められた。HiSCR のより厳しい評価基準である $HiSCR_{75}$ 達成率の臨床的に意義のある改善は、いずれの投与方法でも Week 48 にかけて持続した。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）については、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差が示されなかったため、当該副次評価項目までで閉検定手順が終了となった。
- 両試験共に、導入期間（16 週間）の病変、症状及び健康関連 QOL に基づくデータについて、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与で数値的に同程度の結果が認められ、いずれの投与方法でも良好なリスク・ベネフィットバランスが示された。両試験共に、主要評価項目及びより厳しい評価基準である Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率（順位付けされた副次評価項目）について、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的に有意な差が認められた。
- HS の徴候及び症状に対する BKZ の効果は、BKZ 初回投与後（2～4 週間以内）から認められた。疾患の徴候、症状及び疾患活動性の指標である様々な有効性評価項目［$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、

$HiSCR_{90}$、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}、HSSDD 並びに化膿性汗腺炎症状に関する質問票（HSSQ）］について、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与では、PBO 投与を上回る改善が Week 16 まで引き続き認められた。Week 48 にかけて、いずれの投与方法でもこれらの評価項目について同程度の改善又は更なる改善が認められ、改善の持続性が示された。

- 両試験共に、有効性主要評価項目の補助解析及び感度分析の結果から主解析の結果が確認された。部分集団解析では、すべての部分集団（年齢、性別、体重、人種及び Hurley 病期分類等）で、BKZ 投与の Week 16 の有効性が一貫して PBO 投与を上回ることが示された。

表 1-1　主要な第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の Week 16 の有効性主要及び副次評価項目の結果の概要

	HS0003 試験		HS0004 試験	
評価項目	BKZ 320mg Q4W 群	BKZ 320mg Q2W 群	BKZ 320mg Q4W 群	BKZ 320mg Q2W 群
主要評価項目 [有意差 (あり/なし)] [a]				
Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率 (vs PBO)	なし	あり	あり	あり
副次評価項目 [有意差 (あり/なし)] [a]				
Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率 (vs PBO)	検定せず	あり	あり	あり
Week 16 までの病変の再燃 [b] (vs PBO)	検定手順に含めず	検定手順に含めず	なし	なし
Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量 (vs PBO)	検定せず	あり	検定せず	検定せず
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 (vs PBO)	検定せず	あり	検定せず	検定せず
Week 16 の最も強い皮膚疼痛 (HSSDD) の改善率 [c] (vs PBO)	検定せず	なし	検定せず	検定せず

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

a All tests were performed using a closed testing procedure under a parallel gatekeeping framework. Each dose of BKZ was tested simultaneously compared to PBO at a familywise error rate of 0.025.

b Flare was an “Other” endpoint in HS0003.

c Skin pain response based on threshold for clinically meaningful within-patient change status at Week 16, as assessed by the "worst skin pain" item in the HSSDD, is defined as an improvement in the weekly worst skin pain score of at least 3 units among study participants with a score of ≥3 at Baseline.

Note: “Not tested” refers to endpoints where statistical significance was not evaluated because the prior test in the sequential procedure was not statistically significant.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.1.1.1, HS0004 CSR Table 6.1.1.1

有効性併合データの結果［Pool E1：HS0003 試験及び HS0004 試験の導入期間（16 週間の二重盲検 PBO 対照期間）の有効性併合データ、及び Pool E2：HS0003 試験及び HS0004 試験の導入期間+維持期間（Week 0～48）の有効性併合データ］

有効性併合データは、個々の第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の結果を裏付けるものであった。

有効性主要評価項目：

- Pool E1 では、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率（有効性主要評価項目）は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高く、この差は臨床的に意義のあるものであった

有効性副次評価項目：

- 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 群で高く、この差は臨床的に意義のあるものであった。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 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で高かった
- Pool E1 では、Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの改善は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で大きかった
- Pool E1 では、Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の臨床的に意義のある改善を達成した被験者の割合は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び 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（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高く、この差は臨床的に意義のあるものであった。BKZ 投与別では、BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で改善率が高かった
  - 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、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で改善率が高くなることの更なるエビデンスが示された

その他の有効性評価項目：

- Pool E1 では、その他の評価項目について、PBO 投与と比較して BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与で経時的な改善が認められた。この改善は速やか（投与開始早期であるベースライン後の最初の評価時点）に認められ、疾患活動性の徴候及び症状の指標である様々な有効性評価項目（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$）、病変及び膿瘍・炎症性結節の総数、IHS4、HS-PGA、HSSDD 並びに健康関連 QOL［DLQI 及び化膿性汗腺炎の QOL（HiSQOL）］について、改善が Week 16 まで持続した

長期有効性

- Pool E2 のデータ及び個々の第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）のその他の有効性評価項目の解析から、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群のベースラインから Week 48 にかけての長期有効性が示された
  - Pool E2 では、48 週間の投与を通じて BKZ 320mg Q2W 群及び BKZ 320mg Q4W 群で同程度の改善の持続性が認められた。導入期間に認められた主要及び副次評価項目の結果について、維持期間の Week 48 にかけて改善の維持又は更なる改善が認められ、改善の経時的な持続性が示された。HS はアンメットメディカルニーズが高く、その他の慢性炎症性疾患と比較して生物学的製剤の継続率が低い可能性があるため、この点は特に重要である（Ring et al, 2022）
- Pool E2 及び個々の第 III 相臨床試験のデータから、Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者において、様々な有効性評価項目の改善が示された。BKZ 投与開始

後の改善の経時的変化は、ベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者で認められたものと同様であった。これらの改善は Week 48 にかけて維持された

- Pool E2 及び個々の第 III 相臨床試験のデータから、維持期間の有効性評価項目について、用量の低下（BKZ 320mg の Q2W 投与から Q4W 投与への切替え）に伴う改善の減少は認められなかった。Week 48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で同程度の改善が認められた

補助解析及び部分集団解析

- Pool E1 では、有効性主要及び副次評価項目の補助解析及び感度分析から、主解析の結果が確認された。特に、第 III 相臨床試験の 48 週間の治療期間中に全身性抗生物質が使用された被験者の割合が高かったことから、補助解析を実施した。これらの解析は、HS に対する抗生物質の実臨床での使用状況をよりよく反映したものであり、主解析のようにすべての全身性抗生物質の使用ではなく、HS のレスキュー治療を目的とした全身性抗生物質の使用に限り、治療不成功とみなした

- Pool E1 の部分集団解析の結果から、年齢、性別、体重、人種、過去の生物学的製剤の使用及び Hurley 病期分類等の部分集団で、BKZ 投与の Week 16 の有効性が一貫して PBO 投与を上回ることが示された

日本人集団における有効性解析

HS0004 試験及びその非盲検継続投与試験である HS0005 試験には、本邦の試験実施医療機関も含まれた。HS0004 試験では、HS を有する日本人被験者における BKZ の有効性が、HS を有する全体集団の有効性と同様であることが示された。HS を有する日本人被験者では、BKZ 投与により、第 III 相臨床試験で評価した様々な有効性評価項目について、一貫した臨床的に意義のある改善が認められた。

本邦における承認申請のため、HS0005 試験では、日本人被験者を対象とした Week 16 中間報告書を作成した。全体的に、病変に関する評価指標（$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$、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（DLQI 総スコア）の有効性データ（より厳しい評価指標である $HiSCR_{75}$ 達成率を含む）について、BKZ の 1 年間以上の継続投与に伴う改善の持続が認められた。なお、投与方法の違い（自己注射又は非自己注射）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。

1.2 第 III 相臨床試験の用量選択

第 III 相臨床試験で検討された BKZ の用法・用量は、HS を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験（HS0001 試験）の結果に基づき選択された。HS0001 試験では、PBO 投与と比較して BKZ 320mg Q2W 投与で、HS 治療における一貫した臨床的に意義のある有効性が示され、安全性については BKZ のその他の適応症を対象とした臨床試験と一致する結果が認められた。また、BKZ のその他の適応症で用いられた最も高い用量（尋常性乾癬の用法・用量である 320mg Q4W 投与）が、HS を対象とした第 III 相臨床試験で用いられた。第 III 相臨床試験では、長期投与（維持投与）時の有効性の持続のために必要な BKZ の月あたりの至適用量を特定するため、Q2W 及び Q4W の両投与頻度について評価した。

1.3 有効性評価に用いた臨床試験の概要

中等度～重度の HS を有する被験者を対象とした BKZ の臨床開発プログラムを構成する臨床試験の概要を表 1-2 に示した。

中等度～重度の HS を有する被験者を対象とした BKZ の臨床開発プログラムは、第 II 相臨床試験（HS0001 試験）、第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）、及び非盲検継続投与試験（HS0003 試験及び HS0004 試験に参加した被験者を対象とする HS0005 試験）から構成された。

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、有効性及び安全性に関する十分なエビデンスが得られ、中等度～重度の HS を有する成人被験者に対する BKZ の使用が支持された。両試験で使用した BKZ の用量、剤型及び投与スケジュール（治療期間に BKZ 320mg を Q2W 又は Q4W 投与）は同一であった。両試験の選択基準は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、抗生物質及び鎮痛薬等）に関して、HS の実臨床の現状も反映した。

前述のとおり、HS0003 試験及び HS0004 試験のデザインは同一であった。導入期間（Week 0～16）及び維持期間（Week 16～48）は二重盲検下で実施され、両試験とも完了した。20 週間の安全性追跡調査期間は、HS0004 試験では完了し、HS0003 試験では Week 48 のデータカットオフ時点で進行中であった。第 III 相臨床試験の二重盲検の維持期間から、BKZ 長期投与時の治療効果の維持、並びにベースラインで PBO 投与に割り付けられ、Week 16 以降に BKZ 投与を開始した被験者の有効性及び安全性を評価することが可能であった。また、Week 16 に BKZ 320mg Q2W 投与から Q4W 投与に切り替えた投与群から、用量の低下が及ぼす影響を評価することも可能であった。HS0003 試験及び HS0004 試験の Week 48 解析から、承認申請資料の有効性及び安全性データが得られた。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）までの安全性追跡調査データを、承認申請資料に含めた。

両試験共に、主要評価項目は Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率であった。両試験で共通する Week 16 の主な副次評価項目は、$HiSCR_{75}$ 達成率、DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量、最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD で評価）のベースラインからの変化量、及び皮膚疼痛の改善率（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被験者ごとの変化の基準以上であった場合を改善と定義）であった。両試験で共通するすべての有効性評価項目、及び本文書のため併合した有効性評価項目（Pool E1）を表 3-3 に示した。Week 16 までの病変の再燃については、HS0004 試験では副次評価項目とし、HS0003 試験では治験実施計画書の改訂に伴い、その他の評価項目に変更した。

両試験共に、48 週間のすべての有効性データを CSR に示した（HS0003 Week 48 CSR、HS0004 CSR）。導入期間（Week 0～16）及び導入期間+維持期間（Week 0～48）の主要な有効性併合データ（それぞれ Pool E1 及び Pool E2）は、これら 2 試験のデータによって構成される。

両試験共に、被験者は Week 48 に非盲検継続投与試験である 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（BKZ の半減期の 5 倍）の安全性追跡調査期間で安全性をモニタリングした。

その他、本邦における承認申請のため、HS0005 試験では本邦の試験実施医療機関の被験者から得られた結果を要約し、HS を有する日本人被験者を対象に BKZ を 1 年間以上投与した時、及び BKZ を自己注射した時の安全性及び有効性の裏付けとした（HS0005 Week 16 Japan CSR）。

表 1-2　中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する成人被験者を対象とした BKZ の有効性評価に用いた臨床試験

試験番号/開発相/試験デザイン	試験期間	無作為化された被験者数			最長治療期間
		BKZ	PBO	実薬参照	
主要な有効性試験					
HS0003 試験/第 III 相/多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験	導入期間	320mg Q2W：289 320mg Q4W：144	72	NA	16 週間
	維持期間	PBO/320mg Q2W：65 BKZ 320mg Q4W/Q4W：125 BKZ 320mg Q2W/Q4W：129 BKZ 320mg Q2W/Q2W：129	0	NA	32 週間
HS0004 試験/第 III 相/多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験	導入期間	320mg Q2W：291 (日本人被験者：17) 320mg Q4W：144 (日本人被験者：6)	74 (日本人被験者：4)	NA	16 週間
	維持期間	PBO/320mg Q2W：69 (日本人被験者：4) BKZ 320mg Q4W/Q4W：133 (日本人被験者：6) BKZ 320mg Q2W/Q4W：130 (日本人被験者：5) BKZ 320mg Q2W/Q2W：131 (日本人被験者：11)	0	NA	32 週間
主要な有効性試験の無作為化例数の合計 [a]	導入期間	320mg Q2W：580 (日本人被験者：17) 320mg Q4W：288 (日本人被験者：6)	146 (日本人被験者：4)	NA	16 週間
	維持期間	PBO/320mg Q2W：146 (日本人被験者：4) BKZ 320mg Q4W/Q4W：288 (日本人被験者：6) BKZ 320mg Q2W/Q4W：292 (日本人被験者：5) BKZ 320mg Q2W/Q2W：288 (日本人被験者：11)	0	NA	32 週間

試験番号/開発相/試験デザイン	試験期間	無作為化された被験者数			最長治療期間
		BKZ	PBO	実薬参照	
その他の有効性試験					
HS0001 試験/第 II 相/多施設共同、医師盲検、被験者盲検、PBO 対照試験	二重盲検期間	ベースラインに 640mg 投与し、その後 320mg Q2W 投与：46	22	アダリムマブ：22	12 週間
長期試験					
HS0005 試験 [b]/第 III 相/多施設共同、非盲検継続投与試験	非盲検継続投与期間	653 (日本人被験者：25)[c] BKZ 320mg Q2W: 日本人被験者 15 BKZ 320mg Q4W: 日本人被験者 7 BKZ 320mg Q4W/320mg Q2W：日本人被験者 3	NA	NA	100 週間

BKZ：ビメキズマブ、MTP：維持期間、NA：該当せず、PBO：プラセボ

a In the MTP, the total exposure is based on the randomized treatment assignments.

b For the regulatory submission in Japan, efficacy and safety data from self- and non-self-administration in 25 Japanese participants are included in the efficacy and safety summaries per Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency requirements as of the data cut-off date of 15 Nov 2022.

c Number of study participants at study entry. Study participants were not randomized and received BKZ 320mg Q2W or BKZ 320mg Q4W based on their $HiSCR_{90}$ responder status using the average lesion counts from Week 36, Week 40, and Week 44 in the feeder study (HS0003 or HS0004) compared with the Baseline lesion count of the feeder study

Data sources: ISE Table 1.1.1.1, ISE Table 1.1.2.1, HS0001 CSR Table 1.4, HS0003 Week 48 CSR Table 1.1.2.2, HS0004 CSR Table 1.1.2.1, HS0004 CSR Table 1.1.2.1J, HS0004 CSR Table 1.1.2.2, HS0004 CSR Table 1.1.2.2J, HS0005 Week 16 Japan CSR Table 1.1.1.3.J, ISS Table 4.3.2

1.3.1　主要な有効性試験

中等度～重度の HS 成人患者に対する BKZ を用いた治療の主要な有効性評価のため、適切にデザインされた対照試験である 2 つの第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）を実施した（表 1-2）。

1.3.1.1　HS0003 試験及び HS0004 試験

HS0003 試験及び HS0004 試験の試験デザインの概要を図 1-1 に示した。

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。

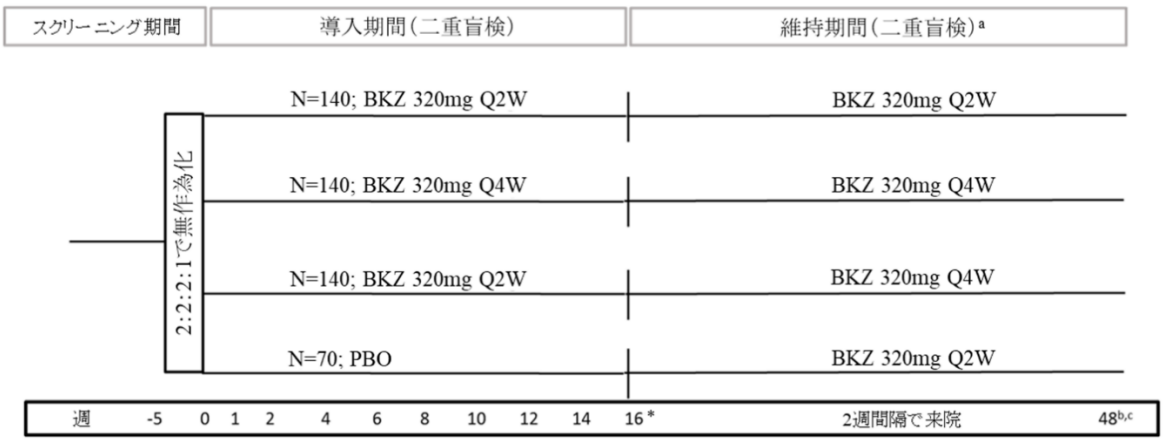
全体的な試験デザインは、スクリーニング期間（2～5 週間）、導入期間（16 週間）及び維持期間（32 週間）を含む治療期間（48 週間）、並びに安全性追跡調査期間（治験薬最終投与後 20 週間）で構成された。安全性追跡調査については、非盲検継続投与試験である HS0005 試験に参加しない被験者、又は治験薬の投与を早期中止した被験者を対象とした。

両試験の主な選択基準は、ベースラインの 6 ヵ月以上前に既往歴及び身体検査に基づき 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。

両試験共に、16 週間の導入期間（二重盲検）及び 32 週間（Week 16～48）の維持期間（二重盲検）が完了した。HS0003 試験では、Week 48 のデータカットオフ時点で 20 週間の安全性追跡調査期間が進行中であった。

両試験共に、Week 48 までのすべてのデータを CSR に示した（HS0003 Week 48 CSR、HS0004 CSR）。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 CSR に含めた。HS0003 試験及び HS0004 試験の 48 週間の有効性データの要約を、それぞれ 2.1.1 項及び 2.1.2 項に示し、併合データの概要に含めた（3.2 項）。

図 1-1　試験デザインの概要–HS0003 試験及び HS0004 試験



AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査
*Week 16=primary endpoint ($HiSCR_{50}$ bimekizumab versus placebo)
a Study participants should discontinue from the study from Week 32 on if no partial response is achieved (partial response is defined as ≥25% improvement in AN count relative to Baseline [Week 0] lesion values)
b Study participants achieving improvement of at least 25 % in AN count continue in HS0005 (Extension Study).
c 20 week SFU (from last IMP injection) for any study participant who discontinues from study prior to Week 48, or who does not continue in HS0005.

1.3.2　その他の有効性試験

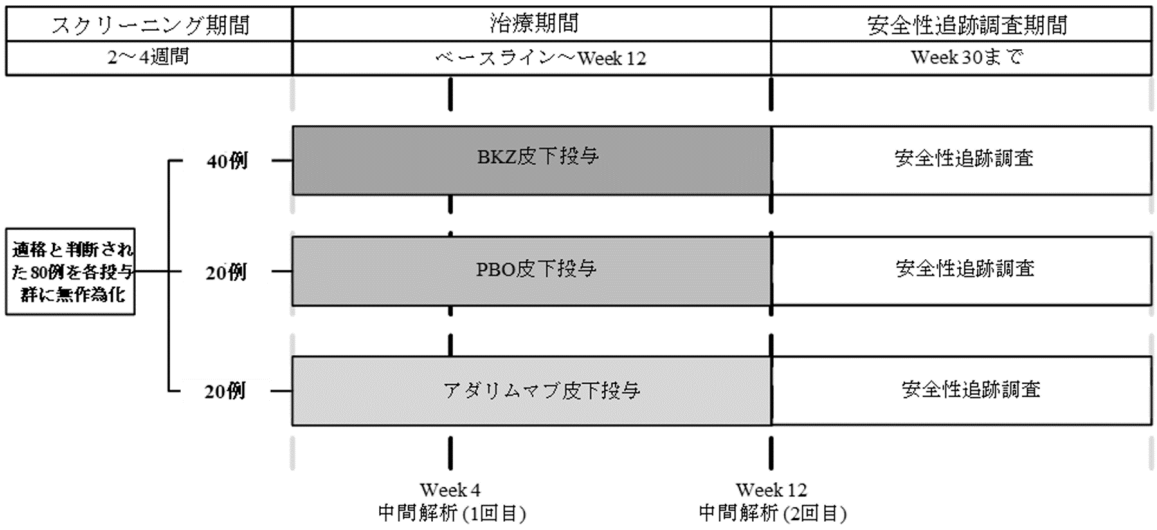
HS0001 試験の試験デザインの概要を図 1-2 に示した。

中等度～重度の HS 成人患者に対する BKZ を用いた治療の有効性評価では、2 つの主要な第 III 相有効性試験に加え、第 II 相臨床試験である HS0001 試験のデータも利用し、補助的な評価を行った。なお、HS0001 試験では、PBO 対照期間が 2 つの主要な第 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、本文書で示した併合データの概要には本試験の有効性データを含めなかった。

HS0001 試験は、中等度～重度の HS を有する成人被験者を対象に BKZ の有効性、安全性及び PK を評価する第 II 相、多施設共同、医師／被験者盲検、無作為化、PBO 対照、実薬参照試験であった。試験デザインに関する詳細については HS0001 CSR Section 3 に示した。

本試験は完了し（HS0001 CSR）、主要な有効性結果の要約を 2.2.1 項に示した。

図 1-2　試験デザインの概要–HS0001 試験



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査
Note: The first administration of IMP occurred at Baseline (Visit 2). The final dose of IMP was at Week 10; the primary efficacy variable was assessed at Week 12. The SFU Period commenced from a study participant's final dose of IMP.
Note: In order to maintain the blind throughout the study, a double-dummy approach was applied using placebo injections such that all study participants received the same number of injections at each corresponding visit.
Note: The Week 4 formal interim analysis was replaced with an informal interim analysis in Protocol Amendment 1.

1.3.3　長期試験

HS0005 試験の試験デザインの概要を図 1-3 に示した。

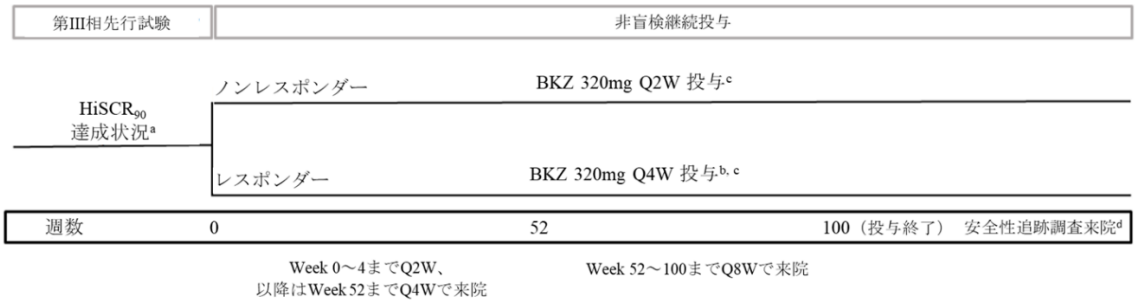
HS0005 試験は、中等度～重度の HS を有し、先行試験（HS0003 試験又は HS0004 試験）を Week 48 まで完了した被験者を対象に BKZ の長期投与を評価する多施設共同、非盲検、並行群間試験であ

る。本試験に移行する適格被験者は、先行試験の Week 48 来院時に先行試験の最終来院時評価及び本試験の Week 0 評価を完了後、非盲検下で本試験の BKZ 初回投与を受けた。

本試験は進行中であり、本文書には完全な有効性データは含まれないが、本邦における承認申請のため、日本人被験者に BKZ を 1 年間以上投与した時の長期安全性及び有効性を示すと共に、BKZ を自己注射した時の裏付けとする目的で、2022 年 11 月 15 日でカットオフしたデータで中間報告書を作成した（HS0005 Week 16 Japan CSR）。

試験デザインに関する詳細については HS0005 Week 16 Japan CSR Section 3.1 に示した。

図 1-3 試験デザインの概要–HS0005 試験



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 will be based on $HiSCR_{90}$ responder status using the average lesion counts from 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.

1.3.4 有効性評価項目及び補助解析の概要

1.3.4.1 個々の臨床試験の有効性評価項目

HS を対象とした個々の臨床試験の有効性主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目については、各 CSR に含めた以下の SAP で定義し示した。

- 主要な有効性試験：HS0003 SAP 及び HS0004 SAP
- その他の有効性試験：HS0001 SAP
- 長期試験：HS0005 SAP

有効性併合解析の詳細については 1.4 項に示した。

1.3.4.2 部分集団における有効性

2 つの主要な第 III 相臨床試験では、有効性主要及び副次評価項目について、部分集団（年齢、性別、人種、地域、BMI 等）における治療効果の一貫性を評価した（HS0003 Week 48 CSR Section 8.4、HS0004 CSR Section 8.4）。

Pool E1 でも治療効果の一貫性について部分集団別に評価し、1.4.6 項に示した。

1.3.4.3 日本人被験者における有効性（個々の臨床試験）

本邦における承認申請のため、HS0004 試験及び HS0005 試験について日本人集団のみを対象にした解析を実施し、その結果を本承認申請資料に含めた。

1.3.4.4 中間事象（抗生物質の使用）の補助解析

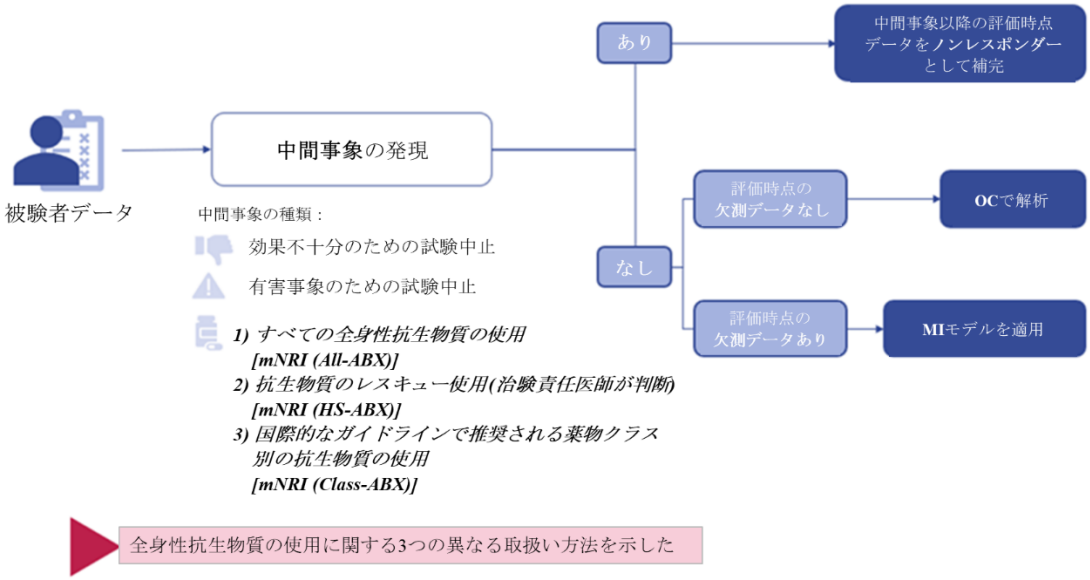
1.3.4.4.1 補助解析の方法

抗生物質が有効性主要評価項目に及ぼす影響を評価し、有効性への影響が認められた場合にその影響の程度を推測するため、2 つの補助解析を追加で実施した。主解析及び 2 つの補助解析の方法を以下に示した。

- すべての全身性抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［All-antibiotics（ABX）］：主解析の方法であり、個々の臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）の SAP に定義した。本解析ではすべての全身性抗生物質の使用を中間事象（治療不成功）とみなし、modified non-responder imputation（mNRI）（ABX）として示した。一部の表タイトル及び表の説明では、この方法を「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」と記載した
- HS のレスキュー治療としての全身性抗生物質の使用（治験責任医師が判断）を中間事象とみなす方法（HS-ABX）：治験責任医師は、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。統合解析計画書（ISAP）Section 4.3.6 に詳細を定義し、mNRI（HS-ABX）として示した。一部の表タイトル及び表の説明では、この方法を「MI-MCMC／単調回帰法-治験責任医師が判断した抗生物質のレスキュー使用に基づく中間事象」と記載した
- 国際的なガイドラインで推奨される薬物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 に詳細を定義し、mNRI（Class-ABX）として示した。一部の表タイトル及び表の説明では、この方法を「MI-MCMC／単調回帰法-標準治療としての全身性抗生物質の使用に基づく中間事象」と記載した

上記の解析の概要、及び各解析方法における全身性抗生物質使用の取扱い方法を図 1-4 に示した。

図 1-4　解析の概要及び全身性抗生物質使用の取扱い方法



ABX：抗生物質、HS：化膿性汗腺炎、MI：多重代入、mNRI：modified non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ

1.3.4.4.2　解析方法別の全身性抗生物質の使用頻度

上記の解析方法の結果の要約を、有効性に関する統合概要（ISE）Section 2.6.2 に示した。HS0003 試験及び HS0004 試験の 48 週間の治療期間で認められたすべての全身性抗生物質の使用のうち、HS に関連しない全身性抗生物質の使用がいずれの投与群でも半数超を占めることが示された。

1.3.4.4.3　全身性抗生物質の使用が有効性に及ぼす影響

1.3.4.4.3.1　全身性抗生物質の使用別の Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率（導入期間）

Pool E1 の全身性抗生物質の使用別（導入期間中に使用を開始したすべての被験者及び使用しなかった被験者）の Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率［無作為化解析対象集団（RS）-non-responder imputation（NRI）］を表 1-3 に示した（HS0003 Protocol Section 6.5.3.1、HS0004 Protocol Section 6.5.3.1）。

Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率は、いずれの投与群でも全身性抗生物質を使用した被験者（PBO 群 23.8%、BKZ 320mg Q4W 群 47.5%及び BKZ 320mg Q2W 群 46.2%、以下同順）と比較して使用しなかった被験者（34.4%、53.6%及び 55.9%）で高かった。

全身性抗生物質使用後のすべてのデータをノンレスポンダーとみなした主な根拠は、全身性抗生物質を併用した被験者で有効性が上昇するという仮説に基づく。アダリムマブを用いた第 III 相臨床開発プログラム（PIONEER）では、全身性抗生物質を併用しなかった臨床試験と比較して、併用した臨床試験で顕著に良好な結果が認められ（Kimball et al, 2016）、この仮説を裏付けると考えられた。一方、表 1-3 に示した結果からはこの仮説は支持されず、HiSCR$_{50}$ 達成率は導入期間に全身性抗生物質を使用しなかった被験者で高かった。この結果から、HS では、全身性抗生物質の広範な使用によって BKZ の有効性は上昇しないことが示唆された。以上のことから、全身性抗生物質使用後（主解析で事前に規定されたように、対象期間の数ヵ月前に使用された場合を含む）のすべて

のデータを治療不成功とみなすことで、HS を対象とした 48 週間の臨床試験における BKZ の有効性の推定はより厳密なものになると考えられる。

表 1-3　全身性抗生物質の使用別の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率（導入期間）−Pool E1（RS-NRI）

評価項目	PBO 群 N=146 n/N (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=288 n/N (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=580 n/N (%)
導入期間の全身性抗生物質の使用 (中間事象)			
なし	43/125 (34.4)	133/248 (53.6)	272/487 (55.9)
あり	5/21 (23.8)	19/40 (47.5)	43/93 (46.2)

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、NRI：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.
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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
Data source: ISE Table 4.5.1.1

1.3.4.4.3.2　化膿性汗腺炎のレスキュー治療としての抗生物質の使用とその他の目的による抗生物質の使用における有効性の比較

mNRI（HS-ABX）の解析方法（1.3.4.4.1 項）に記載したとおり、HS0003 試験及び HS0004 試験では、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治験責任医師が症例報告書に記録することが可能であった。このデータを用いて補助的な事後解析を行い、レスキュー治療としての全身性抗生物質の使用が有効性に及ぼす影響を評価した。本解析では HiSCR の代わりに IHS4 を有効性の指標に用いた。その理由は、IHS4 スコアは膿瘍及び炎症性結節並びに排膿性瘻孔の両方の総数の指標となる連続変数であることから、HiSCR 達成率と比較して、病変及び疾患の主な特徴をより反映するためである。

Pool E2 の BKZ 群に割り付けられたすべての被験者における、全身性抗生物質の使用前（HS のレスキュー治療としての使用及びその他の目的による使用）の疾患活動性（IHS4 スコアの平均値で評価）［欠測値の補完を行わないデータ（OC）］を表 1-4 に示した。表 1-4 には、抗生物質使用後の次の規定来院（通常 4 週間後）の IHS4 スコアの平均値、及び抗生物質使用前から使用後の IHS4 スコアの変化量についても示した。

抗生物質使用前の IHS4 スコアの平均値は、抗生物質をレスキュー治療以外の目的で使用した被験者（15.5）と比較して、レスキュー治療として使用した被験者（29.6）で高く、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で、疾患活動性が高かったことが示唆された。また、抗生物質使用前から使用後の IHS4 スコアの変化量の平均値は、レスキュー治療以外の目的で使用した被験者（−2.6）と比較して、レスキュー治療として使用した被験者（−5.5）で大きかった。以上のことから、HS のレスキュー治療としての全身性抗生物質の使用は、その他の目的による使用と比較して、有効性に対して良好な影響を及ぼす可能性が示された。

更に、試験中に抗生物質を使用したすべての被験者について、被験者別のプロファイルを示したグラフを作成した。これらのグラフには、膿瘍及び炎症性結節、膿瘍並びに排膿性瘻孔の総数の改善率を、抗生物質の使用目的及び開始時期と共に経時的に示した（Profiles for Participants with Concomitant Systemic Antibiotics Intercurrent Events）。これらのグラフから、抗生物質の使用が臨床反応に及ぼす影響を、HS のレスキュー治療としての使用か否かに関わらず被験者別に推測することが可能である。

表 1-4　BKZ 群に割り付けられた被験者を対象とした抗生物質が IHS4 スコアに及ぼす影響の評価−Pool E2（OC）

評価項目	統計量	HS のレスキュー治療としての抗生物質使用 [a] N (被験者数) =101 N (抗生物質の使用回数) =180	その他の目的による抗生物質使用 [b] N (被験者数) =264 N (抗生物質の使用回数) =496
抗生物質使用前の IHS4 スコア [c]	n	180	496
	平均値 (標準偏差)	29.6 (32.47)	15.5 (20.74)
抗生物質使用後の IHS4 スコア [d]	n	147	474
	平均値 (標準偏差)	24.5 (30.22)	12.4 (17.45)
使用前から使用後の IHS4 スコアの変化量 [e]	n	147	474
	平均値 (標準偏差)	−5.5 (16.55)	−2.6 (9.83)

BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: Only study participants initially randomized (at Week 0) to BKZ 320mg (Q2W or Q4W) were considered.
a Systemic antibiotic use (including multiple uses per study participant) defined as being given for HS rescue treatment by the Investigator.
b Systemic antibiotic use (including multiple uses per study participant) defined as being given for reasons other than HS rescue treatment by the Investigator.
c Observed IHS4 value at the visit on or prior to the start of the relevant systemic antibiotic treatment.
d Observed IHS4 value at the first visit after the start of the relevant systemic antibiotic treatment.
e IHS4 at the visit on or prior to the start of antibiotic treatment minus IHS4 at the subsequent visit. Based on the visit schedule, this should generally be 4 weeks later. Only systemic antibiotic use with an observed value at the visit on or prior to the antibiotic start and at the next scheduled visit is considered.
Data source: ISE Table 4.3.18.4

1.3.4.4.4　有効性解析における全身性抗生物質の使用の概要

本項で提示した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活動性が高かったが、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す解析方法では、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。

抗生物質の使用に起因する中間事象の補助解析については、更なる詳細を ISE Section 2.6 に示した。

1.4　有効性データの併合及び解析方法の概要

1.4.1　Pool E1

Pool E1 の被験者数の概要を表 1-5 に示した。

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ベースラインからWeek 16 までのより正確な BKZ の治療効果を PBO と比較して推定するため、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 2 つの主要な第 III 相臨床試験（16 週間）と比較して HS0001 試験（12 週間）で短く、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。

特に記載のない限り、Pool E1 では各試験の規定に従って被験者を各投与群に割り当てた。すなわち、RS（各試験で無作為に割り付けられたすべての被験者と定義）を対象に、被験者を無作為化された投与群に含めて有効性データの併合解析を実施した。

有効性併合解析の更なる詳細については ISE Section 4.1.1（Pool E1）に示した。

表 1-5　Pool E1 の被験者数

併合した臨床試験	PBO 群	BKZ 320mg Q4W 群	BKZ 320mg Q2W 群
HS0003 試験	72	144	289
HS0004 試験	74	144	291
合計	146	288	580

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 1.1.2.3, HS0004 CSR Table 1.1.1.3, ISE Table 1.1.1.1

1.4.2　Pool E2

Pool E2 の被験者数の概要を表 1-6 に示した。

HS0003 試験及び HS0004 試験の 48 週間の二重盲検治療期間（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。

特に記載のない限り、Pool E2 では各試験の規定に従って被験者を各投与群に割り当てた。すなわち、RS を対象に、被験者を無作為化された投与群に含めて有効性データの併合解析を実施した。

有効性併合解析の更なる詳細については ISE Section 4.1.2（Pool E2）に示した。

表 1-6　Pool E2 の被験者数

併合した臨床試験	BKZ 320mg Q2W/ BKZ 320mg Q2W 群	BKZ 320mg Q4W/ BKZ 320mg Q4W 群	BKZ 320mg Q2W/ BKZ 320mg Q4W 群	PBO/ BKZ 320mg Q2W 群
HS0003 試験	143	144	146	72
HS0004 試験	145	144	146	74
合計	288	288	292	146

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 1.1.2.3, HS0004 CSR Table 1.1.2.3, ISE Table 1.1.2.1

1.4.3 Pool E1 及び Pool E2 の有効性評価項目

Pool E1 の主要及び副次評価項目を表 1-7 に示した。

表 1-7　HS0003 試験及び HS0004 試験の有効性評価項目

主要評価項目	副次評価項目	
HS0003 試験及び HS0004 試験	HS0003 試験	HS0004 試験
Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率	Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率	Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率
	Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量	Week 16 までの病変の再燃
	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絶対変化量	Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量
	ベースラインのスコアが 3 以上の被験者における 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に基づく)	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絶対変化量
	—	ベースラインのスコアが 3 以上の被験者における 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に基づく)

Pool E1 及び Pool E2 では、表に示した各有効性評価項目及び以下の有効性評価項目について、治療反応の経時的変化を解析した。

- $HiSCR_{90}$ 達成率及び $HiSCR_{100}$ 達成率
- 病変数のベースラインからの変化
  - 膿瘍及び炎症性結節の総数が 0、1 又は 2 となった被験者の割合
  - AN_{25}、AN_{50}、AN_{75}、AN_{90} 及び AN_{100} 達成率

1.4.4 Pool E1 及び Pool E2 の有効性データの解析

Pool E1 及び Pool E2 に基づく併合解析を、有効性主要及び副次評価項目並びにその他の評価項目（ISAP Section 4.3.3.2、Section 4.3.3.3、Section 4.3.3.4）に対して実施した。これらの評価項目の要約を、Pool E1 では Week 16、Pool E2 では Week 48 まで、個々の臨床試験で規定したものと同じ解析方法を用いて評価時点及び投与群ごとに記述的に示した。

併合データの推測解析を、主要及び副次評価項目に対してのみ実施した。推測解析の方法は個々の臨床試験で示したものと同一であり、これらの評価項目で概要を示した estimand 構造に従ったが、統計モデルに関してのみ違いがあった（カテゴリカル説明変数として試験を追加）。併合データの推測解析は Pool E1 に基づいた。

Pool E1 では、Week 16 までの各評価時点で各 BKZ 群と PBO 群を比較した。評価時点別の要約には、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率、DLQI 総スコア、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、並びに最も強い皮膚疼痛（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に基づく）の名目上の p 値及び信頼区間を含めた。

1.4.5 欠測データの取扱い

HS0003 試験及び HS0004 試験の欠測データの取扱いは原則的に同一であり、それぞれの概要を HS0003 SAP Section 4.2 及び HS0004 SAP Section 4.2 に示した。併合解析の評価項目についても、これと同じ方法で欠測データを取り扱った。

欠測データの取扱いには、中間事象（レスキュー治療としての全身性抗生物質の使用、又は規定の来院前の有害事象若しくは効果不十分による試験中止と定義）をどのように考慮するかを含め、異なる方法を用いた。良好な臨床アウトカムを、規定の来院時に $HiSCR_{50}$ を達成した被験者、レスキュー治療としての全身性抗生物質を使用しなかった被験者、及び規定の来院時又は来院前に有害事象若しくは効果不十分のため試験を中止しなかった被験者と定義し、複合ストラテジーを取り扱った。

1.4.5.1 主な解析方法

有効性の主解析では、Pool E1 の複合 estimand を評価した。複合 estimand は、$HiSCR_{50}$ 達成率に基づくベースラインからの臨床的に意義のある改善、及びレスキュー治療としての全身性抗生物質の使用又は有害事象若しくは効果不十分のための治験薬の中止を伴わず Week 16 まで試験を完了することの組み合わせとした。

なお、本解析においては、ベースライン後に開始したすべての全身性抗生物質による併用治療をレスキュー治療と定義した。

Estimand を使用して、有効性の主解析の対象となる治療効果を定義した。Estimand を説明する 4 つの要素を以下に示した。

1. 被験者集団=治験実施計画書に規定された選択／除外基準を満たす被験者
2. 被験者別のアウトカム=Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成
3. 中間事象の取扱い=中間事象を、レスキュー治療としての全身性抗生物質の使用、又は Week 16 より前の有害事象若しくは効果不十分による試験中止と定義した。良好な臨床アウトカムを、Week 16 に $HiSCR_{50}$ を達成した被験者、レスキュー治療として全身性抗生物質を使用しなかった被験者、及び Week 16 までに有害事象又は効果不十分のため試験を中止しなかった被験者と定義し、複合ストラテジーを実施した。Week 16 時点で中間事象の発生前に生じた欠測値については、各試験の SAP に定義した MI を用いて補完した
4. 被験者集団レベルの要約指標=BKZ 投与と PBO 投与を比較した時の条件付きオッズ比［無作為化で用いられた層別因子（ベースラインの Hurley 病期分類及びベースラインの抗生物質の使用）で調整］

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の統計学的仮説は、PBO 群に対する BKZ 320mg Q2W 群及び BKZ 320mg Q4W 群のそれぞれの $HiSCR_{50}$ 達成率の条件付きオッズ比が 1 に等しくなることであった。

主解析には、治療、ベースラインの Hurley 病期分類、ベースラインの抗生物質の使用及び先行試験を固定効果としたロジスティック回帰分析を用いた。PBO 群に対する BKZ 320mg Q2W 群及び BKZ 320mg Q4W 群のそれぞれのオッズ比、名目上の p 値（Wald 検定により算出）及び信頼区間を算出した。

1.4.5.2 補助解析及び感度分析

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. NRI 法による欠測値の補完、2. Tipping point 解析-worst case scenario 及び 3. 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。

以下に示す代替法で、全身性抗生物質の使用に関する中間事象を定義し、これらを用いて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全身性抗生物質の使用（治験責任医師が判断）を中間事象とみなす方法（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全身性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、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物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 に詳細を定義し、mNRI（Class-ABX）として示した

1.4.6 部分集団における有効性

$HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率について、Pool E1 及び Pool E2 を用いて各部分集団における治療効果の一貫性を評価した。検討したすべての部分集団を以下に示した。

- 年齢（40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 地理的地域［北米（カナダ、米国）、西欧（ベルギー、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、ノルウェー、スペイン、スイス、デンマーク、オランダ、英国）、中欧／東欧（ブルガリア、チェコ、ギリシャ、ハンガリー、ポーランド）、アジア／オーストラリア（オーストラリア、イスラエル、日本、トルコ）］
- 体重カテゴリー
  - 100kg 以下及び 100kg 超（有効性解析のみで使用）
  - 70kg 未満、70～95kg 未満、95kg～120kg 未満、120kg 以上
- BMI
  - $25kg/m^2$ 未満、25～$30kg/m^2$ 未満、$30kg/m^2$ 以上（有効性解析のみで使用）
  - $25kg/m^2$ 未満、25～$30kg/m^2$ 未満、30～$35kg/m^2$ 未満、35～$40kg/m^2$ 未満、$40kg/m^2$ 以上
- 人種［人種グループ 2（黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人、アジア人、その他）］
- 無作為化時／ベースラインの全身性抗生物質の使用（あり、なし）
- 罹病期間（中央値未満、中央値以上）
- 過去の生物学的製剤の使用（適応症を問わない）（あり、なし）
- ベースラインの Hurley 病期分類（病期 II、病期 III）

- ベースラインの膿瘍及び炎症性結節の総数（20 未満、20 以上）
- 導入期間の全身性抗生物質の使用（中間事象）（あり、なし）
  - Week 16 までに全身性抗生物質の使用（中間事象）が 1 回以上認められた被験者は「あり」に含め、その他の被験者は「なし」として評価した。本部分集団については Week 16 までのデータの解析のみに用いた。本部分集団のデータの解析では、欠測値の補完に MI 法を用いた。有害事象又は効果不十分のための試験中止後の欠測値又は測定値については、ノンレスポンダーとみなした
- 喫煙状況（非喫煙者、喫煙者、元喫煙者）
- 鎮痛薬の使用（あり、なし）
  - 導入期間の使用及び維持期間の使用で分けて評価した（鎮痛剤の使用の有無を分類する方法については、HS0003 試験及び HS0004 試験の SAP に規定した）
- 病変への治療介入（あり、なし）
  - 導入期間の治療介入及び維持期間の治療介入で分けて評価した
- 抗 BKZ 抗体陽性

抗 BKZ 抗体及び中和抗体発現状況も、$HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率の部分集団解析に用いた。抗体の生物学的アッセイの対象は BKZ を投与された被験者のみであったため、Week 16 の評価項目の抗体発現状況別の部分集団解析には、Week 16 より前に BKZ 投与に割り付けられた被験者を用いた。また、追加の探索的解析で、抗体が $HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率に及ぼす潜在的な影響を評価した。探索的解析の詳細については ISAP Section 4.5.2.2、Section 4.5.3.2 に示した。

いずれかの部分集団において 95%以上の被験者が 1 カテゴリーに分類された場合、該当する部分集団については要約を示さなかった。同様に、3 つ以上のカテゴリーがある部分集団で、1 つのカテゴリーに分類された被験者が 5%未満の場合、該当する部分集団の要約を示さない、又は、適切な場合には被験者数が少ないカテゴリーを別のカテゴリーと併合することとした。

Pool E1 の $HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率から、各部分集団について、部分集団と治療の相互作用を評価した。これらの部分集団の相互作用の評価にはロジスティック回帰モデルを用い、臨床試験、ベースラインの Hurley 病期分類及びベースラインの抗生物質の使用をクラス変数とし、治療、部分集団及び治療と部分集団の相互作用を固定効果とした。治療効果との相互作用の解析で、p 値が 0.10 未満となった部分集団については、追加の解析を実施した。また、部分集団解析から得られたデータの解釈を裏付けるために更なる探索的解析が必要となった場合は、部分集団を組み合わせて（例：地域における Hurley 病期分類）、治療効果を検討するための解析を実施した。

2. 個々の試験結果の要約

中等度～重度の HS を有する被験者に BKZ を投与した時の有効性を評価した個々の臨床試験の結果の要約を本項に示した。各臨床試験の一覧については付録（表 6-1）に示した。

2.1 主要な有効性試験

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。臨床的に意義のある改善は Week 4 から速やかに認められ、BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与共に、Week 48 にかけて持続した。

HS0003 試験では、BKZ 320mg Q2W 投与で主要評価項目（$HiSCR_{50}$）が達成され、中等度～重度の HS を有する被験者で、導入期間（Week 16）に PBO 投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有効性が示された。HS0003 試験では、BKZ 320mg Q2W 投与で順位付けされた副次評価項目（$HiSCR_{75}$）が達成された。その他の順位付けされた副次評価項目［DLQI 総スコアのベースラインからの変化量及び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］についても、p 値は統計学的に有意であったが、最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率については統計学的有意差が認められなかった。BKZ 320mg Q2W 投与及び BKZ 320mg Q4W 投与で認められた主要評価項目の改善率は同程度であったが、BKZ 320mg Q4W 投与の改善率は統計学的に有意ではなかった。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ついて、統計学的有意差は認められなかった。より厳しい評価基準（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率）について、PBO 投与と比較して BKZ を投与した被験者で、より深い改善が示された。維持期間においても、これらの改善は BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与で持続し、Week 48 にかけて一貫した改善が認められた。BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与間で臨床的に意義のある差は認められなかった。また、その他のすべての有効性評価項目で、PBO 投与と比較して BKZ 投与で数値的に大きな改善が認められた。有効性主要評価項目の補助解析及び感度分析の結果から主解析の結果が確認された。部分集団解析では、すべての部分集団（性別、年齢、体重等）で、BKZ 投与の Week 16 の有効性が一貫して PBO 投与を上回ることが示された。

HS0004 試験では、BKZ 320mg Q4W 投与及び Q2W 投与共に、主要評価項目及び順位付けされた副次評価項目の 1 番目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率）で統計学的有意差が認められた。HiSCR のより厳しい評価基準である $HiSCR_{75}$ 達成率の臨床的に意義のある改善は、いずれの投与方法でも Week 48 にかけて持続した。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）については、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差が示されなかったため、当該副次評価項目までで閉検定手順が終了となった。また、その他のすべての有効性評価項目で、PBO 投与と比較して BKZ 投与で数値的に大きな改善が認められた。有効性主要評価項目の補助解析及び感度分析の結果から主解析の結果が確認された。部分集団解析では、すべての部分集団（性別、年齢、体重等）で、BKZ 投与の Week 16 の有効性が一貫して PBO 投与を上回ることが示された。

両試験で BKZ 320mg を Q4W 又は Q2W で 16 週間投与した時の結果から、HS の徴候及び症状の改善が示され、被験者の生活への影響が速やか（おおむね Week 4 まで）に認められた。これらの改善は Week 16 まで持続し、Week 48 にかけて改善の維持又は更なる改善が認められた。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、BKZ 投与開始早期（Week 16 の次の評価時点）に改善が認められた。両試験共に、導入期間（16 週間）の病変、症状及び健康関連 QOL に基づくデータについて、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与で数値的に同程度の結果が認められ、いずれの投与方法でも良好なリスク・ベネフィットバランスが示された。両試験共に、主要評価項目及びより厳しい評価基準である $HiSCR_{75}$ 達成率（順位付けされた副次評価項目）について、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的に有意な差が認められた。

2.1.1 HS0003 試験［HS0003 Week 48 CSR］

HS0003 試験は、欧州、北米及びアジア／オーストラリアの被験者を対象に、これらの地域の HS 患者集団を反映することを目的とした国際共同試験である。被験者の多くは米国（40.8%）、ドイツ（10.3%）、ギリシャ（8.9%）及びフランス（7.5%）からの参加であった（HS0003 Week 48 CSR Table 3.1.1.1）。

合計 505 例（BKZ 320mg Q4W 群 144 例、BKZ 320mg Q2W 群 289 例、PBO 群 72 例）が導入期間に無作為に割り付けられた（HS0003 Week 48 CSR Table 1.1.1.3）。全体的に導入期間を完了した被験者の割合は高く、BKZ 320mg Q4W 群が 88.2%、BKZ 320mg Q2W 群が 89.6%及び PBO 群が 90.3%であった。導入期間に試験を中止した被験者の割合（RS）は 9.9%であった（HS0003 Week 48 CSR Table 1.1.2.3）。

全被験者（RS）の 99.2%が試験を開始し、65.9%が試験を完了した（HS0003 Week 48 CSR Table 1.1.2.3）。試験を中止した被験者の割合は、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群（28.1%）では BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群（いずれも 38.9%）と比較して低く、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（30.1%）と同程度であった。最も多く報告された中止理由（RS）は、導入期間及び維持期間共に同意撤回であり、次いで有害事象であった。試験を中止した被験者の割合は、中等度～重度の HS 患者を対象とした近年の試験結果と一致していた（Bechara et al, 2021; ClinicalTrials.gov identifier: NCT03628924, 2021; Kimball et al, 2016）。

人口統計学的特性（RS）は、全体的に投与群間でおおむね均衡していた（HS0003 Week 48 CSR Table 3.1.1.1）。全被験者の平均年齢は 36.7 歳であった。半数を超える被験者が女性（63.0%）であり、多くが白人（77.8%）で、非ヒスパニック又は非ラテン系（92.3%）であった。全被験者の体重の平均値は 98.42kg、BMI の平均値は 33.79kg/m^2 であった。喫煙状況は投与群間で均衡しており、全体的に喫煙者の割合（全被験者の 43.0%）が高かった。

ベースラインの疾患特性（RS）は、全体的に中等度～重度の HS 患者集団の特性を反映していた。HS に関連する疾患特性及びベースラインのその他の疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた。全被験者の罹病期間の平均値は 9.01 年であり、ベースラインの高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）の平均値は 19.93mg/L であった（HS0003 Week 48 CSR Table 3.2.1.1）。全被験者のベースラインの Hurley 病期分類については、病期 II が 50.3%、病期 III が 49.7%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は低く、全被験者の 7.9%であった。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 46.9%及び 43.6%であり、「重症」に該当する被験者（9.1%）は少なかった。IHS4 スコアの平均値は 35.2（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 5.68 であった。DLQI 総スコアの平均値は 12.0、HiSQOL 総スコアの平均値は 26.10 であった。病変の種類別のベースラインの病変数（RS）は、投与群間でおおむね同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 3.2.4.1）。

過去及び現在の薬剤使用経験［安全性解析対象集団（SS）］は、BKZ 320mg Q4W 群、BKZ 320mg Q2W 群及び PBO 群でおおむね同様であった（HS0003 Week 48 CSR Table 4.1.1.1、Table 4.1.2.1）。過去に使用した抗生物質も BKZ 320mg Q4W 群、BKZ 320mg Q2W 群及び PBO 群で同様であった（HS0003 Week 48 CSR Table 4.1.1.2）。全被験者から多く報告された過去に使用した抗生物質は、World Health Organization Drug Dictionary（WHO-DD）分類別にドキシサイクリン（基本語）［45.1%、ドキシサイクリン塩酸塩（1.2%）、ドキシサイクリン塩酸塩水和物（1.8%）及びドキシサイクリン 1 水和物（0.4%）としても使用］、クリンダマイシン［22.4%、クリンダマイシン塩酸塩（10.4%）としても使用］、及びリファンピシン［20.8%、イソニアジド／リファンピシン（1.0%）としても

使用]であった。全被験者から多く報告された併用薬は、WHO-DD 分類別にトジナメラン（19.2%）、イブプロフェン（16.0%）及び paracetamol（21.8%）であった。

主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）及び順位付けされた副次評価項目の 2～4 番目［Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率、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、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的優越性及び臨床的に意義のある改善が示された。順位付けされた副次評価項目の 5 番目［Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率］については、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的有意差が示されなかったため、当該副次評価項目までで閉検定手順が終了となった。

BKZ 320mg Q4W 投与では、主要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。しかし、BKZ 320mg Q4W 投与の主要評価項目の結果は、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。

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。

導入期間及び維持期間共に、すべての有効性評価項目について BKZ 320mg Q2W 投与に対する BKZ 320mg Q4W 投与の明らかな用量反応性は認められなかった。しかし、$HiSCR_{75}$ 達成率、炎症性結節の総数のベースラインからの変化量及び皮膚疼痛（HSSDD）の改善率は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 投与と比較して BKZ 320mg Q2W 投与で大きく改善したことから、これらの評価項目では導入期間に BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与間で違いが示された。ただし、48 週間を通じた結果からは、様々な有効性評価項目について BKZ 320mg Q2W 投与と BKZ 320mg Q4W 投与の間に違いはほとんど認められなかった。

BKZ 投与後、HS の徴候及び症状に関連する有効性評価項目の PBO を上回る改善が示され、被験者の生活への影響が速やか（おおむね 2～4 週間以内）に認められた。これらの改善は Week 16 まで持続し、Week 48 にかけて改善の維持又は更なる改善が認められた。実臨床での HS 患者への全身性抗生物質治療を反映した補助解析では、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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で、BKZ 投与時の改善の程度がより大きかった。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、BKZ 投与開始後（切替え後の最初の評価時点）から様々な有効性評価項目について改善が認められた。その改善の程度は、ベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者とおおむね同程度であり、改善の経時的変化も同様であった。改善は Week 48 にかけて持続し、Week 48 時点でその他の投与群で認められた結果と同程度であった。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群の黒人又はアフリカ系アメリカ人、並びに BKZ 320mg Q2W 群の病変への治療介入ありの被験者を除く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。ただし、部分集団の被験者数は少なく、HS0004 試験では同様の傾向は認められなかった。

主要及び副次評価項目並びにその他の評価項目の一部の結果を本項に示した。すべての試験結果を HS0003 Week 48 CSR に示した。

2.1.1.1　主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-1 に示した。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、PBO 群（28.7%）に対する BKZ 320mg Q2W 群（47.8%）の優越性が示され、オッズ比は統計学的に有意であった（2.234、p=0.006）。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率（45.3%）は、PBO 群（28.7%）と比較して高かったが、オッズ比は統計学的に有意ではなかった（2.000、p=0.030）。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群共に、PBO 群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 $HiSCR_{50}$ 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群（45.3%）及び BKZ 320mg Q2W 群（47.8%）で同程度であった。

表 2-1　Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=72	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=289
$HiSCR_{50}$ 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)
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)
n/Nsub (%)	24/65 (36.9)	72/124 (58.1)	151/257 (58.8)
PBO に対するオッズ比	—	2.000	2.234
97.5%信頼区間	—	0.979, 4.089	1.159, 4.307
95%信頼区間	—	1.071, 3.738	1.259, 3.966
p 値	—	0.030	0.006
PBO との差	—	15.432	18.145
95%信頼区間	—	2.135, 28.730	6.313, 29.977

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、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、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.

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

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.1.1.2 and HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.1

$HiSCR_{50}$ 達成率に関連するその他の評価項目の追加解析では、$HiSCR_{50}$ 達成までの時間（2.1.1.3.1 項）及び Week 48 までの達成率（2.1.1.3.2 項）を含む、達成率の持続性を評価した。経時的な病変数並びに膿瘍及び炎症性結節の総数の補助解析についても 2.1.1.3.6 項、2.1.1.3.7 項及び 2.1.1.3.8 項で評価した。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の部分集団解析の結果については 2.1.1.4.1 項に示した。

2.1.1.1.1 主要評価項目の感度分析

Tipping point 解析を除くすべての感度分析の結果から、主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）の主解析の結果が支持された（HS0003 Week 48 CSR Section 8.1.2）。Tipping point 解析は、欠測データに関して厳しい仮定を用いることで、重要な結果が「覆るかどうか」を評価するためにデザインされた解析である。

2.1.1.1.2 主要評価項目の補助解析

HS0003 試験での $HiSCR_{50}$ 達成率の主解析［mNRI（All-ABX）］及び 2 つの補助解析［mNRI（HS-ABX）及び mNRI（Class-ABX）］の結果を投与群別に表 2-2 に示した。2 つの補助解析の詳細については 1.3.4.4 項に示した。

BKZ 群では、主解析と比較して、2 つの補助解析である 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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で $HiSCR_{50}$ 達成率が高かった。いずれの補助解析からも同様の結果が得られた。更なる詳細については ISE Section 2.6 に示した。

表 2-2　Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−HS0003 試験（mNRI）

	PBO 群			BKZ 320mg Q4W 群			BKZ 320mg Q2W 群		
	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)
	N=72			N=144			N=289		
$HiSCR_{50}$ 達成率 (95%信頼区間)	28.7 (18.1, 39.3)	34.0 (23.0, 45.1)	34.0 (22.9, 45.1)	45.3 (36.8, 53.8)	53.5 (45.0, 62.0)	51.8 (43.2, 60.3)	47.8 (41.8, 53.7)	55.2 (49.2, 61.1)	52.4 (46.5, 58.4)

ABX：抗生物質、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、ITP：導入期間、mNRI：modified non-responder imputation、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: 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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

Note: All-ABX=any systemic antibiotic use treated as an intercurrent event: This was the primary analysis method defined in the study SAP. It counted all antibiotic use as an intercurrent event (treatment failure) and is designated as mNRI.

Note: Class-ABX=systemic antibiotic use based on standard of care for HS (Dermatology Association, European HS Foundation, European Academy of Dermatology and Venereology, Swiss Consensus Group, Brazilian Society of Dermatology) by drug class were treated as an intercurrent event: Drug coding was used to identify antibiotics used for HS based on international guidelines, and these were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: HS-ABX=systemic antibiotic use for HS rescue (as defined by the Investigator) treated as an intercurrent event: The Case Report Form allowed the Investigator to mark whether an antibiotic was given as rescue medication for HS. In this analysis, only those antibiotics marked as being given as rescue for HS were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.1, ISE Table 4.3.1.5, ISE Table 4.3.1.7

2.1.1.2　副次評価項目

2.1.1.2.1　Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-3 に示した。

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率について、PBO 群（18.4%）に対する BKZ 320mg Q2W 群（33.4%）の優越性が示され、オッズ比は統計学的に有意であった（2.175、p=0.021）。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率（24.7%）は、PBO 群（18.4%）と比較して高かったが、オッズ比の統計学的有意性については評価しなかった（1.416、名目上の p=0.350）。

新型コロナウイルス感染症フリー解析対象集団（CFS）を対象とした Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率の感度分析では、RS を対象とした解析と一致する結果が示された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.1.2）。

表 2-3　Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=72	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=289
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)
調整した達成率 (95%信頼区間)	20.3 (9.4, 31.2)	26.5 (16.7, 36.4)	35.7 (27.0, 44.4)
n/Nsub (%)	13/65 (20.0)	42/124 (33.9)	107/257 (41.6)
PBO に対するオッズ比	—	1.416	2.175
97.5%信頼区間	—	0.615, 3.260	1.021, 4.635
95%信頼区間	—	0.683, 2.936	1.123, 4.215
p 値	—	0.350	0.021
PBO との差	—	6.217	15.352
95%信頼区間	—	−6.437, 18.871	3.710, 26.995

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、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、RS：無作為化解析対象集団

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: 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 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: 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 6.2.1.1 and HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.8

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率の部分集団解析の結果については 2.1.1.4.2 項に示した。

2.1.1.2.2　Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-4 に示した。

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−2.532（0.783）、95%信頼区間：−4.069～−0.996］と比較して BKZ 320mg Q2W 群［−5.214（0.472）、95%信頼区間：−6.139～−4.289］で大きく減少（すなわち改善）し、最小二乗平均値の差は統計学的に有意であった（−2.682、p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群［−5.106（0.603）、95%信頼区間：−6.287

～−3.924］でも PBO 群と比較して大きく減少（すなわち改善）したが、最小二乗平均値の差の統計学的有意性については評価しなかった（−2.574、名目上の p=0.002）。

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は、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−5.51 及び−5.01 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−2.67 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。

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量は、BKZ 320mg Q4W 群（−5.51）及び BKZ 320mg Q2W 群（−5.01）で同程度であった。

CFS を対象とした Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量の感度分析、及び RS を対象に OC を用いた Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量の感度分析では、RS を対象に MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.3.2、Table 6.2.3.3）。

表 2-4　Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=72	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=289
n	64	124	250
平均値 (標準偏差)	−2.67 (6.15)	−5.51 (6.47)	−5.01 (6.05)
中央値	−2.00	−5.00	−4.00
Q1, Q3	−6.00, 1.00	−8.50, −2.00	−8.00, −1.00
最小値, 最大値	−20.0, 18.0	−28.0, 10.0	−26.0, 11.0
ANCOVA の結果			
最小二乗平均値 (標準誤差)	−2.532 (0.783)	−5.106 (0.603)	−5.214 (0.472)
95%信頼区間	−4.069, −0.996	−6.287, −3.924	−6.139, −4.289
PBO との差 [a]	—	−2.574	−2.682
97.5%信頼区間	—	−4.472, −0.675	−4.394, −0.970
95%信頼区間	—	−4.233, −0.914	−4.179, −1.186
p 値	—	0.002 [b]	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、LS：最小二乗、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event were treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

Note: Least squares mean, difference in LS mean, 97.5 and 95% CIs, and p-value were based on ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, and Baseline value as a covariate.

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

a The differences presented are 'BKZ minus PBO'. Negative values indicate an improvement in symptoms.

b The p-value for the BKZ 320mg Q4W dose compared with PBO is considered nominal because the testing procedure stopped at the primary endpoint.

Data source: HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.3.1

DLQI に関連するその他の評価項目の追加解析では、DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量の経時的変化（2.1.1.3.14 項）、DLQI 改善率の経時的変化（2.1.1.3.15 項）、及び DLQI 総スコアで MCID を達成した被験者の割合の経時的変化（2.1.1.3.16 項）を含む、DLQI の改善の持続性を評価した。

DLQI 総スコアの部分集団解析の結果については 2.1.1.4.3 項に示した。

2.1.1.2.3　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絶対変化量

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（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-5 に示した。

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［最小二乗平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−0.971（0.392）、95%信頼区間：−1.742～−0.200］と比較して BKZ 320mg Q2W 群［−2.157（0.225）、95%信頼区間：−2.598～−1.716］で大きく減少（すなわち改善）し、最小二乗平均値の差は統計学的に有意であった（−1.186、p=0.002）。BKZ 320mg Q4W 群［−1.523（0.297）、95%信頼区間：−2.106～−0.939］でも PBO 群と比較して大きく改善したが、最小二乗平均値の差の統計学的有意性については評価しなかった（−0.551、名目上の p=0.201）。

CFS を対象とした 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感度分析、及び RS を対象に OC を用いた 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感度分析では、RS を対象に MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.4.2、Table 6.2.4.3）。

表 2-5　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−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=72	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=289
n	33	72	174
平均値 (標準偏差)	−1.09 (2.02)	−1.68 (2.29)	−1.91 (2.59)
中央値	−0.47	−1.79	−1.73
Q1, Q3	−2.20, 0.43	−3.23, 0.00	−3.42, −0.14
最小値, 最大値	−6.9, 2.3	−7.1, 4.8	−7.8, 5.6
ANCOVA の結果			
最小二乗平均値 (標準誤差)	−0.971 (0.392)	−1.523 (0.297)	−2.157 (0.225)
95%信頼区間	−1.742, −0.200	−2.106, −0.939	−2.598, −1.716
PBO との差 [a]	—	−0.551	−1.186
97.5%信頼区間	—	−1.521, 0.418	−2.050, −0.322
95%信頼区間	—	−1.398, 0.296	−1.941, −0.431
p 値	—	0.201 [b]	0.002

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、LS：最小二乗、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Least squares mean, difference in LS mean, 97.5 and 95% CIs, and p-value were based on ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, analgesic use, and Baseline value as a covariate.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event were treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

Note: Worst skin pain score was assessed by the "worst skin 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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

a The differences presented are 'BKZ minus PBO'. Negative values indicate an improvement in symptoms.

b The p-value for the BKZ 320mg Q4W dose compared with PBO is considered nominal because the testing procedure stopped at the primary endpoint.

Data source: HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.4.1

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の部分集団解析の結果については 2.1.1.4.4 項に示した。

2.1.1.2.4　ベースラインのスコアが 3 以上の被験者における 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に基づく）

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に基づく）（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-6 に示した。また、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（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を図 2-1 に示した。

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に基づく）は PBO 群（15.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（22.1%）及び BKZ 320mg Q2W 群（32.3%）で共に高く、PBO 群に対するオッズ比は BKZ 320mg Q4W 群で 1.618（97.5%信頼区間：0.489～5.352）、BKZ 320mg Q2W 群で 2.757（97.5%信頼区間：0.909～8.364）であった。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。

Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率は、BKZ 320mg Q2W 群（32.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（22.1%）で低かった。

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。

CFS を対象とした Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の感度分析、並びに RS を対象に NRI 及び OC を用いた Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の感度分析では、RS を対象に MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.5.2、Table 6.2.5.3、Table 6.2.5.4）。

表 2-6　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に基づく）−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=72 Nresp=46	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 Nresp=103	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 Nresp=190
皮膚疼痛の改善率 (95%信頼区間)	15.0 (3.6, 26.5)	22.1 (12.7, 31.4)	32.3 (25.1, 39.5)
調整した改善率 (95%信頼区間)	16.7 (3.6, 29.8)	24.4 (12.3, 36.5)	35.4 (24.1, 46.6)
n/Nsub (%)	4/26 (15.4)	21/66 (31.8)	55/138 (39.9)
PBO に対するオッズ比	—	1.618	2.757
97.5%信頼区間	—	0.489, 5.352	0.909, 8.364
95%信頼区間	—	0.569, 4.606	1.045, 7.276
p 値	—	0.367[a]	0.041
PBO との差	—	7.678	18.658
95%信頼区間	—	−8.359, 23.715	3.323, 33.994

	PBO 群 N=72 Nresp=46	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 Nresp=103	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 Nresp=190

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、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、RS：無作為化解析対象集団

Note: Skin pain response status at Week 16, as assessed by the "worst skin pain" item in the HSSDD, was defined as at least a 3-point decrease from Baseline in HSSDD weekly worst skin pain score among study participants with a score of ≥3 at Baseline.

Note: Nresp was the number of participants with a score ≥3 at Baseline.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Weekly pain scores 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, Baseline antibiotic use, and Baseline analgesic use.

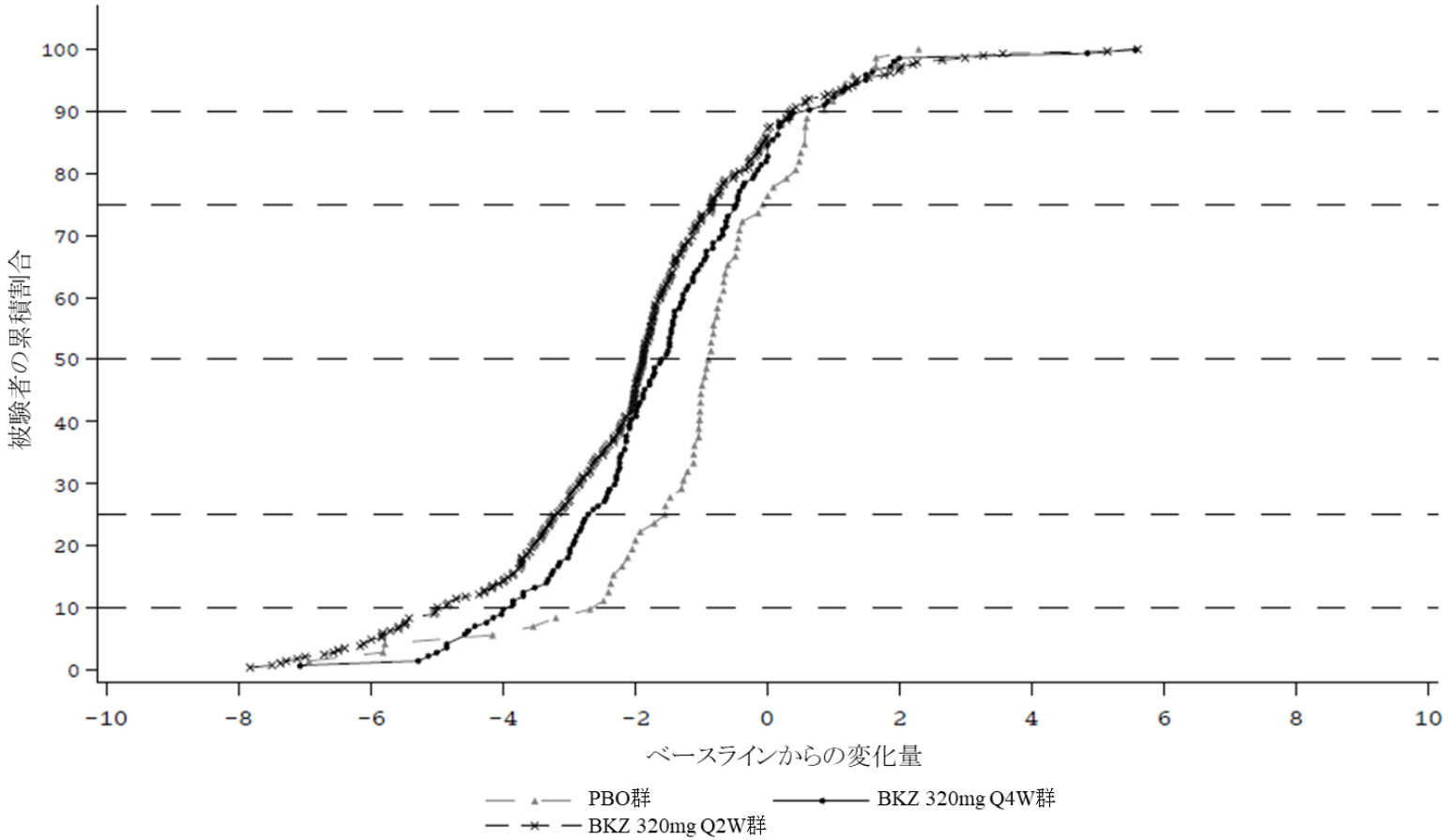
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

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

a The p-value for the BKZ 320mg Q4W dose compared with PBO is considered nominal because the testing procedure stopped at the primary endpoint.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.5.1 and HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.21.5

図 2-1　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−HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）



BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

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

Data source: HS0003 Week 48 CSR Figure 1.14.1

その他の評価項目の追加解析では、最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）の臨床的に意義のある経時的な変化の持続性を評価した（2.1.1.3.10 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部分集団解析の結果については 2.1.1.4.5 項に示した。

2.1.1.2.5 副次評価項目の感度分析

副次評価項目のすべての感度分析の結果から、副次評価項目の主解析の結果が確認された。詳細については HS0003 Week 48 CSR Section 8.2.1（$HiSCR_{75}$ 達成率）、Section 8.2.2（DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量）、Section 8.2.3［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］及び Section 8.2.4［最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率］にそれぞれ示した。

2.1.1.2.6 副次評価項目の補助解析

$HiSCR_{75}$ 達成率

HS0003 試験での Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率の主解析［mNRI（All-ABX）］及び 2 つの補助解析［mNRI（HS-ABX）及び mNRI（Class-ABX）］の結果を投与群別に表 2-7 に示した。2 つの補助解析の詳細については 1.3.4.4 項に示した。

BKZ 群では、主解析と比較して、2 つの補助解析である 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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で $HiSCR_{75}$ 達成率が高かった。一方、PBO 群では基本的に、解析方法に関わらず変化は認められなかった（又は最小限であった）。いずれの補助解析からも同様の結果が得られた。

最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率

HS0003 試験での Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の主解析［mNRI（All-ABX）］及び 2 つの補助解析［mNRI（HS-ABX）及び mNRI（Class-ABX）］の結果を投与群別に表 2-8 に示した。2 つの補助解析の詳細については 1.3.4.4 項に示した。

BKZ 群では、主解析と比較して、2 つの補助解析である 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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で改善率が高かった。一方、PBO 群では基本的に、解析方法に関わらず変化は認められなかった（又は最小限であった）。いずれの補助解析からも同様の結果が得られた。

表 2-7　Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−HS0003 試験（mNRI）

	PBO 群			BKZ 320mg Q4W 群			BKZ 320mg Q2W 群		
	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)
	N=72			N=144			N=289		
$HiSCR_{75}$ 達成率 (95%信頼区間)	18.4 (9.3, 27.5)	18.3 (9.3, 27.3)	18.4 (9.3, 27.4)	24.7 (17.3, 32.1)	31.4 (23.5, 39.4)	29.8 (22.0, 37.6)	33.4 (27.8, 39.1)	38.7 (32.9, 44.5)	37.7 (31.9, 43.5)

ABX：抗生物質、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、ITP：導入期間、mNRI：modified non-responder imputation、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: An intercurrent event was defined as meeting any of the following criteria: the use of standard of care systemic antibiotics or treatment discontinuation due to an adverse event or lack of efficacy. Standard of care antibiotics included the following: clindamycin, tetracyclines, metronidazole, rifampin, carbapenems, moxifloxacin, where the medication was initiated, or the dose increased, after receiving the first dose of investigational product.

Note: Intermittent missing data were imputed using multiple imputation with Markov-Chain Monte Carlo 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: 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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

Note: All-ABX=any systemic antibiotic use treated as an intercurrent event: This was the primary analysis method defined in the study SAP. It counted all antibiotic use as an intercurrent event (treatment failure) and is designated as mNRI.

Note: Class-ABX=systemic antibiotic use based on standard of care for HS (Dermatology Association, European HS Foundation, European Academy of Dermatology and Venereology, Swiss Consensus Group, Brazilian Society of Dermatology) by drug class were treated as an intercurrent event: Drug coding was used to identify antibiotics used for HS based on international guidelines, and these were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: HS-ABX=systemic antibiotic use for HS rescue (as defined by the Investigator) treated as an intercurrent event: The Case Report Form allowed the Investigator to mark whether an antibiotic was given as rescue medication for HS. In this analysis, only those antibiotics marked as being given as rescue for HS were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.8, ISE Table 4.3.2.5, ISE Table 4.3.2.7

表 2-8　Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較 −HS0003 試験（mNRI）

	PBO 群			BKZ 320mg Q4W 群			BKZ 320mg Q2W 群		
	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)
	N=72			N=144			N=289		
改善率 (95%信頼区間)	15.0 (3.6, 26.5)	16.1 (4.5, 27.8)	15.7 (3.8, 27.5)	22.1 (12.7, 31.4)	25.3 (16.0, 34.7)	26.0 (16.2, 35.9)	32.3 (25.1, 39.5)	36.7 (29.4, 44.1)	36.2 (28.9, 43.4)

ABX：抗生物質、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、mNRI：modified non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: All-ABX=any systemic antibiotic use treated as an intercurrent event: This was the primary analysis method defined in the study SAP. It counted all antibiotic use as an intercurrent event (treatment failure) and is designated as mNRI.

Note: Class-ABX=systemic antibiotic use based on standard of care for HS (Dermatology Association, European HS Foundation, European Academy of Dermatology and Venereology, Swiss Consensus Group, Brazilian Society of Dermatology) by drug class were treated as an intercurrent event: Drug coding was used to identify antibiotics used for HS based on international guidelines, and these were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: HS-ABX=systemic antibiotic use for HS rescue (as defined by the Investigator) treated as an intercurrent event: The Case Report Form allowed the Investigator to mark whether an antibiotic was given as rescue medication for HS. In this analysis, only those antibiotics marked as being given as rescue for HS were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: The worst skin pain score was assessed by the 'worst skin 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. A weekly average was only calculated if at least 4 non-missing values (not necessarily consecutive) were available. Otherwise, the HSSDD weekly average for the given question was set to missing.

Note: HSSDD response for worst skin pain was defined as at least 3-unit reduction from Baseline in HSSDD among study participants with a score of ≥3 at Baseline.

Note: An intercurrent event was defined as meeting any of the following criteria: the use of antibiotic rescue therapy as identified by the treating physician, or treatment discontinuation due to an adverse event or lack of efficacy.

Note: Intermittent missing data were imputed using multiple imputation with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Weekly HSSDD scores 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: 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.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.21.5, ISE Table 4.4.1.13, ISE Table 4.4.1.15

2.1.1.3 Week 48 までの結果を含むその他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目の一部の結果を本項に示した。その他の評価項目の一覧を HS0003 Week 48 CSR Section 4.1.3 に、すべての結果を HS0003 Week 48 CSR Section 8.3 に示した。

2.1.1.3.1 $HiSCR_{25}$、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成までの時間

導入期間

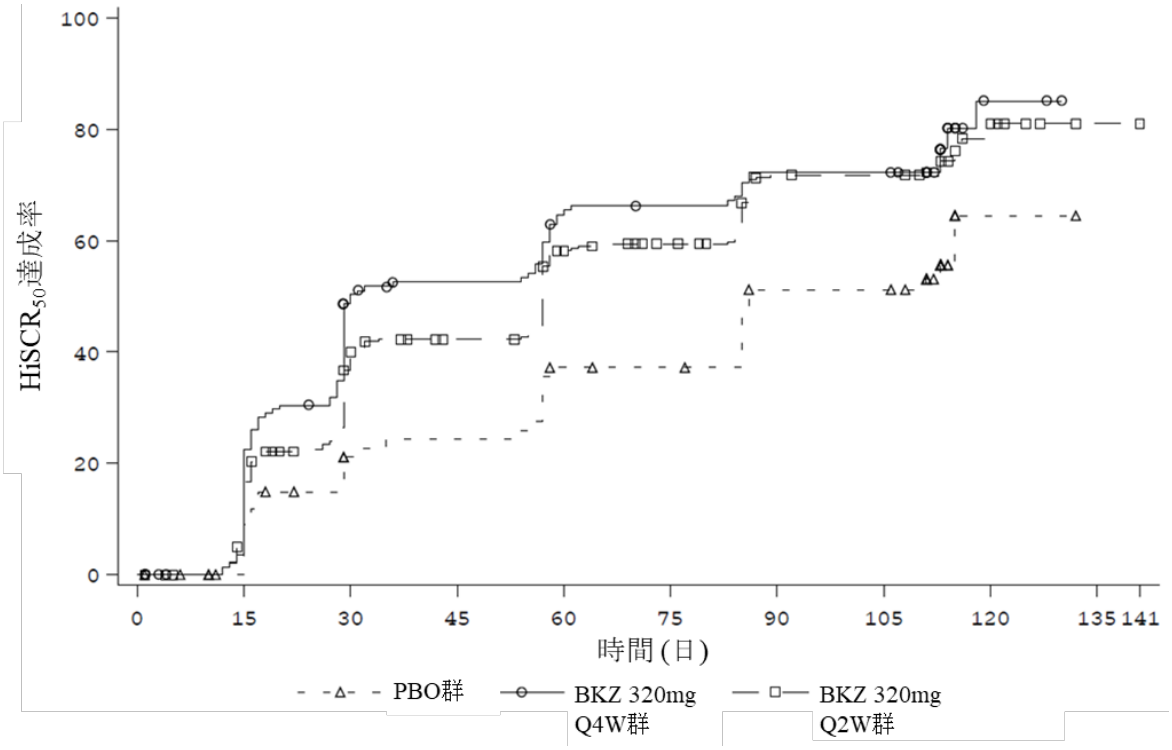
導入期間の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線（RS）を図 2-2 に示した。

導入期間に、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群では $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ の速やかな達成が認められた。用量反応性は認められなかった。$HiSCR_{50}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W 群で 30 日、BKZ 320mg Q2W 群で 57 日、PBO 群で 86 日であった（PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の名目上の p=0.001、PBO 群に対する BKZ 320mg Q2W 群の名目上の p=0.002）（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.2.1）。$HiSCR_{75}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群共に 113 日、PBO 群で算出不能であった（PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の名目上の p=0.004、PBO 群に対する BKZ 320mg Q2W 群の名目上の p=0.001）（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.2.1）。$HiSCR_{90}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W 群で算出不能、BKZ 320mg Q2W 群で 120 日、PBO 群で算出不能であった（PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の名目上の p=0.055、PBO 群に対する BKZ 320mg Q2W 群の名目上の p=0.014）。名目上の p 値はいずれも、ベースラインの Hurley 病期分類及びベースラインの抗生物質の使用状況で層別化された log-rank 検定に基づく。

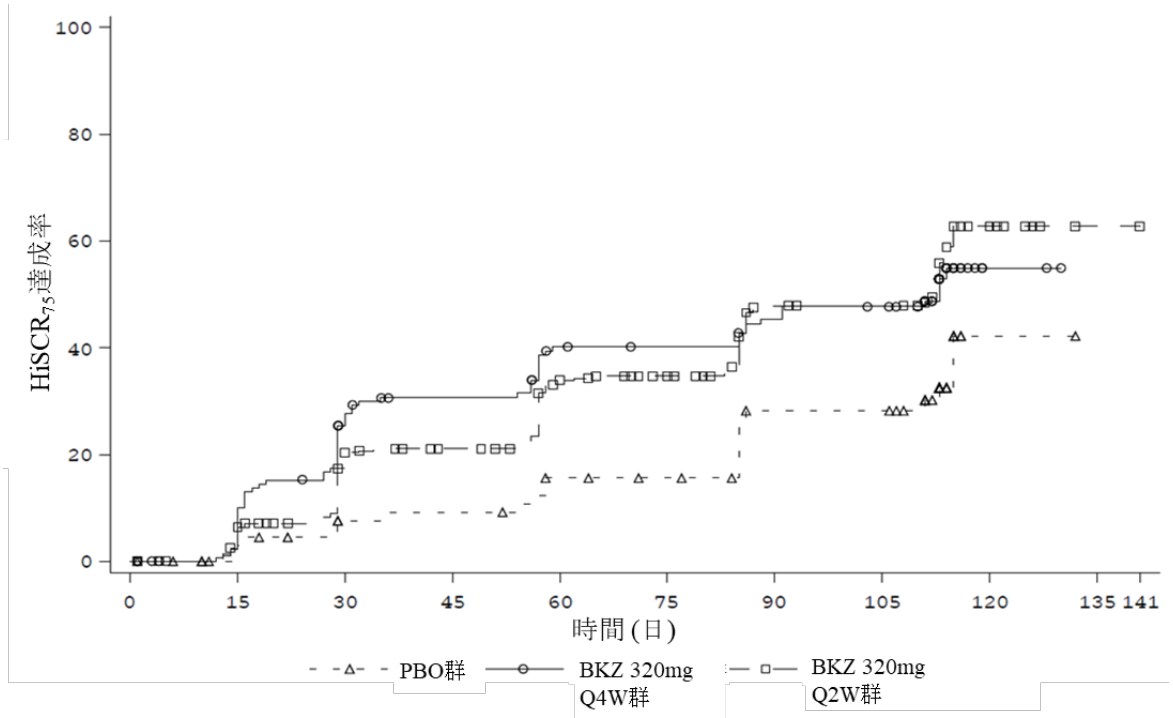
RS を対象とした導入期間の $HiSCR_{25}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成までの時間を HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.2.1 に要約し、投与群別の Kaplan-Meier 曲線を HS0003 Week 48 CSR Figure 1.6.1（$HiSCR_{25}$ 達成までの時間）及び Figure 1.6.9（$HiSCR_{100}$ 達成までの時間）に示した。

図 2-2　導入期間の HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$及び HiSCR$_{90}$達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線 −HS0003 試験（RS）

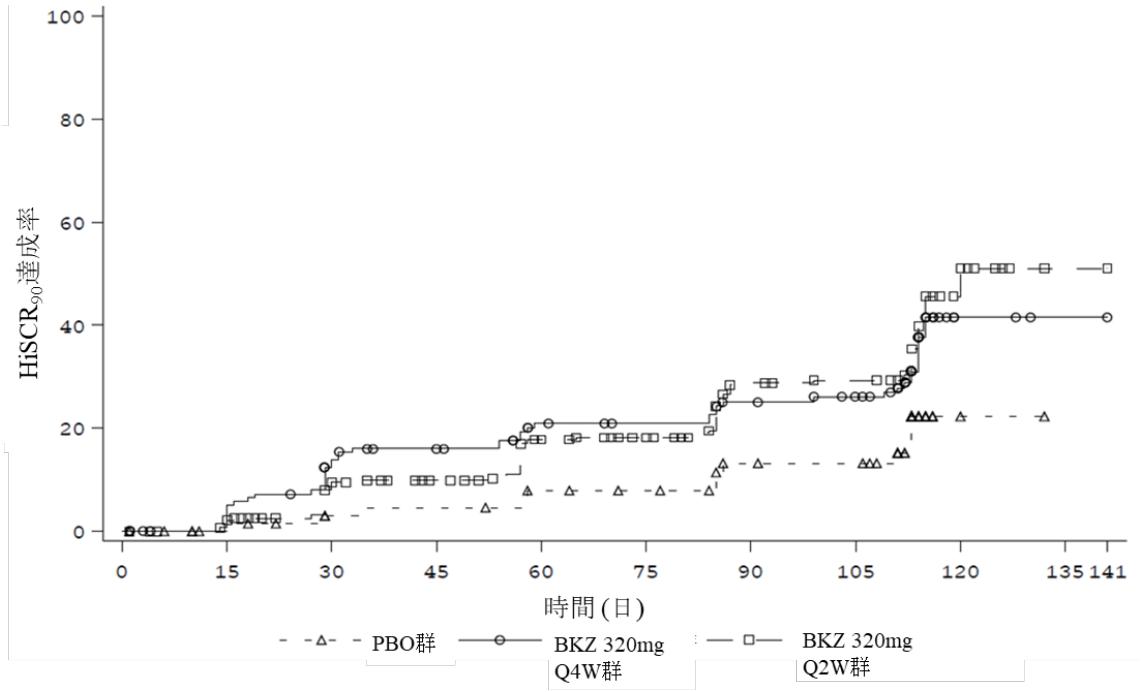
HiSCR$_{50}$



HiSCR$_{75}$



HiSCR$_{90}$



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Time to HiSCRxx (where xx can be 50, 75, or 90) response (in days) during the ITP was calculated as Date of first HiSCRxx response – Date of first dose of IMP + 1.
Note: Participants who discontinued IMP without achieving a HiSCRxx response prior to the Week 16 Visit were censored at the date of the last observed lesion count assessment. Participants who reached the Week 16 Visit without achieving the given response were censored at the date of the Week 16 Visit. Participants who experienced an intercurrent event prior to achieving a HiSCRxx response were censored at the date of the intercurrent event.
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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
Data sources: HS0003 Week 48 CSR Figure 1.6.3, HS0003 Week 48 CSR Figure 1.6.5, and HS0003 Week 48 CSR Figure 1.6.7

導入期間及び維持期間

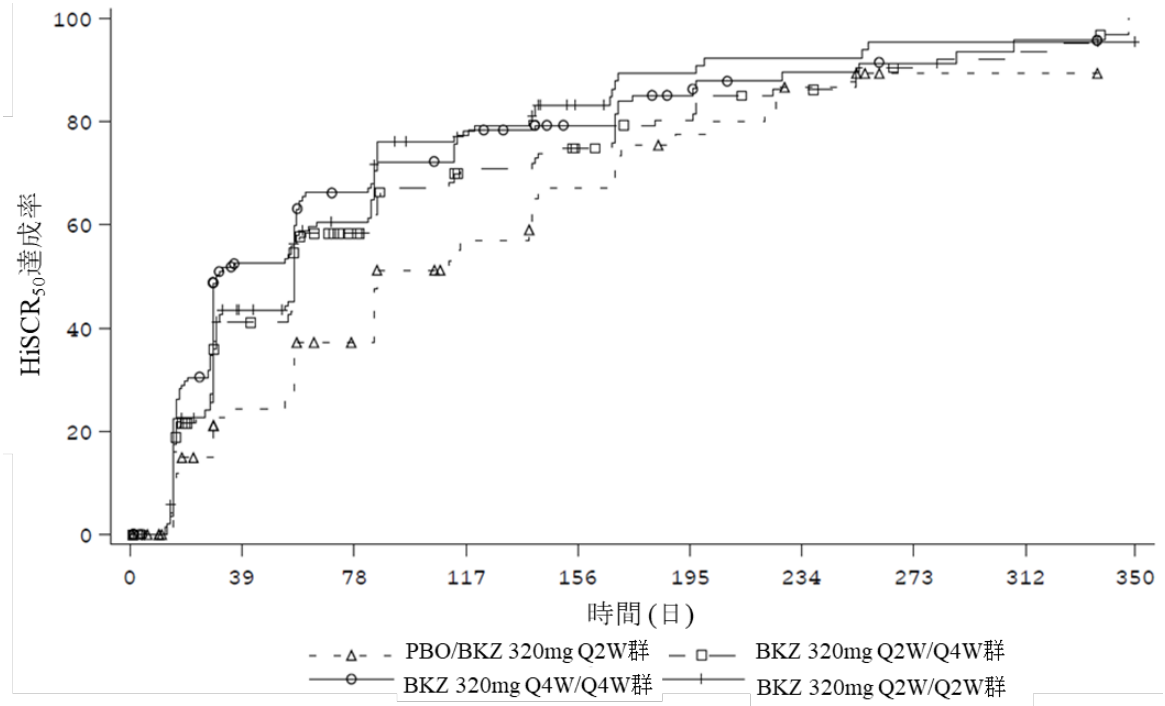
導入期間及び維持期間の HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線（RS）を図 2-3 に示した。

HiSCR$_{50}$ 達成までの時間は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で同程度であった。HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成までの時間でも同様の傾向が認められた。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成率が切替え後速やかに上昇し、Week 30～32 までに他の BKZ 群と同程度になった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.2.2）。HiSCR$_{50}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 30 日、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で共に 57 日、PBO/BKZ 320mg Q2W 群で 86 日であった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.2.2）。HiSCR$_{75}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で共に 113 日、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 87 日、PBO/BKZ 320mg Q2W 群で 169 日であった。HiSCR$_{90}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 225 日、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で 224 日、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 168 日、PBO/BKZ 320mg Q2W 群で 233 日であった。

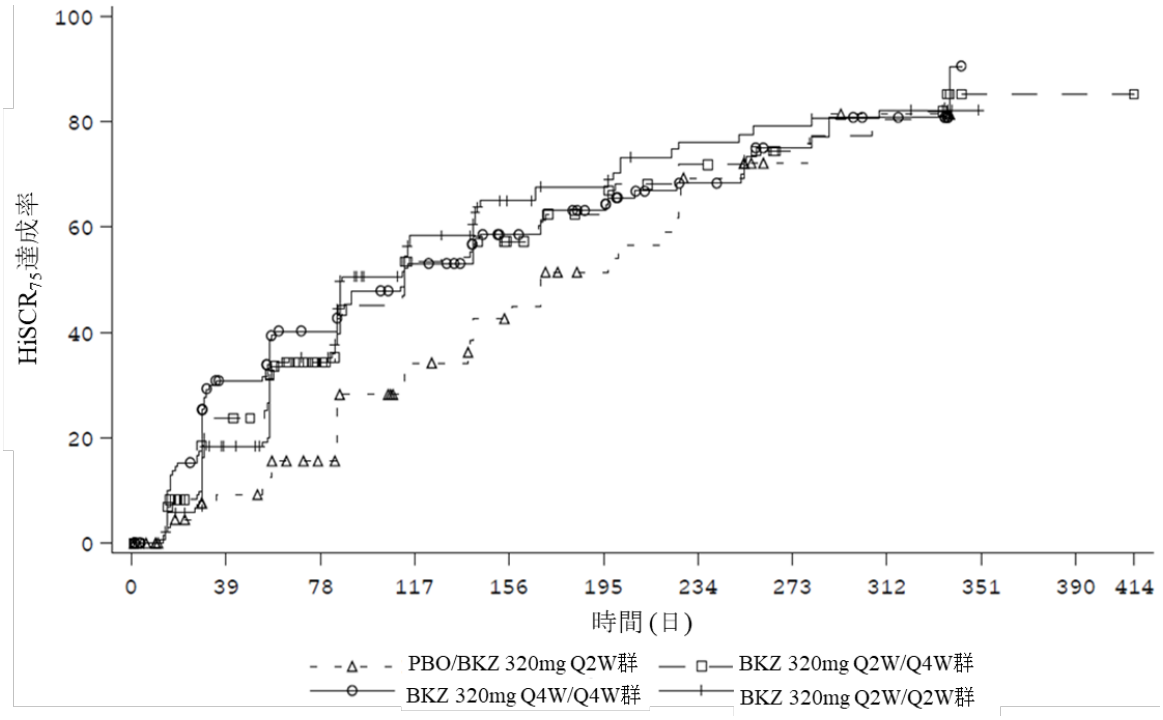
RS を対象とした導入期間及び維持期間の $HiSCR_{25}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成までの時間を HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.2.2 に要約し、投与群別の Kaplan-Meier 曲線を HS0003 Week 48 CSR Figure 1.6.2（$HiSCR_{25}$ 達成までの時間）及び Figure 1.6.10（$HiSCR_{100}$ 達成までの時間）に示した。

図 2-3　導入期間及び維持期間の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線−HS0003 試験（RS）

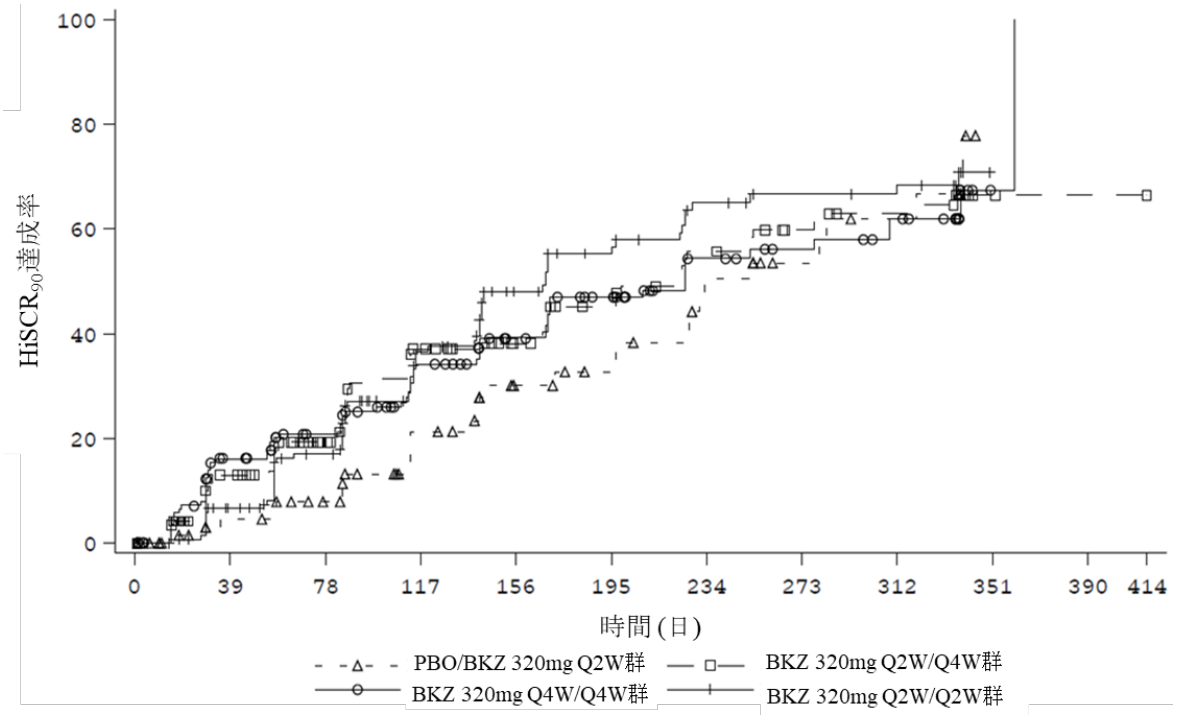
$HiSCR_{50}$



HiSCR$_{75}$



HiSCR$_{90}$



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、MTP：維持期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Time to HiSCRxx (where xx can be 50, 75, or 90) response (in days) during the Combined ITP and MTP was calculated as Date of first HiSCRxx response – Date of first dose of IMP + 1.

Note: Participants who discontinued IMP without achieving a HiSCRxx response prior to the Week 48 Visit were censored at the date of the last observed lesion count assessment on or prior to IMP discontinuation. Participants who reached the Week 48 Visit without achieving the given response were censored at the date of the last lesion count assessment on or prior to the Week 48 Visit. Participants who experienced an intercurrent event were censored at the date of the intercurrent event.

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 sources: HS0003 Week 48 CSR Figure 1.6.4, HS0003 Week 48 CSR Figure 1.6.6, and HS0003 Week 48 CSR Figure 1.6.8

2.1.1.3.2 HiSCR25、HiSCR50、HiSCR75、HiSCR90 及び HiSCR100 達成率

達成率の経時的変化

HiSCR50、HiSCR75 及び HiSCR90 達成率の経時的変化［RS-mNRI（HS-ABX）及び OC］を図 2-4 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。Week 16 の主要評価項目の解析に用いられた方法［mNRI（All-ABX）］及び様々な補助解析に用いられた方法［mNRI（HS-ABX）、mNRI（Class-ABX）、NRI 及び OC］に基づき HiSCR50、HiSCR75 及び HiSCR90 達成率を要約した。これらの各方法を用いた達成率の経時的変化は入手可能であり、適宜参照されるが、本項では 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。

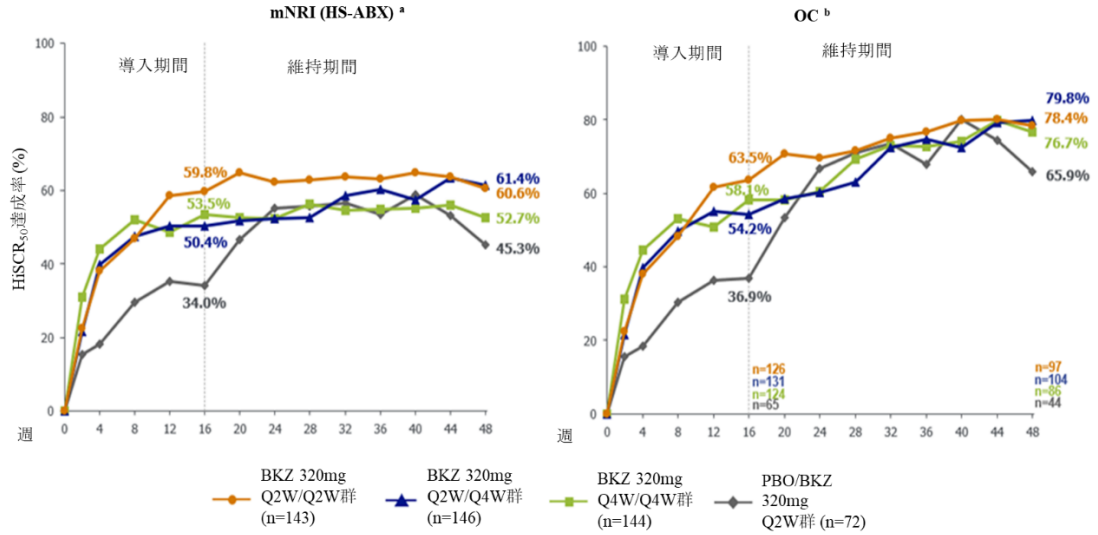
HiSCR50、HiSCR75 及び HiSCR90 達成率は、Week 12 にかけて経時的に速やかに上昇し、Week 4～16 まで PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった［ISE Table 4.3.1.5、Table 4.3.2.5、Table 4.3.3.4；mNRI（HS-ABX）による解析に基づく結果］。HiSCR50 及び HiSCR90 達成率の経時的変化は、Week 16 にかけて BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で同程度であった。Week 16 の HiSCR75 達成率は、BKZ 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 HiSCR50、HiSCR75 及び HiSCR90 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（ISE Table 4.3.1.5、Table 4.3.2.5、Table 4.3.3.4）。

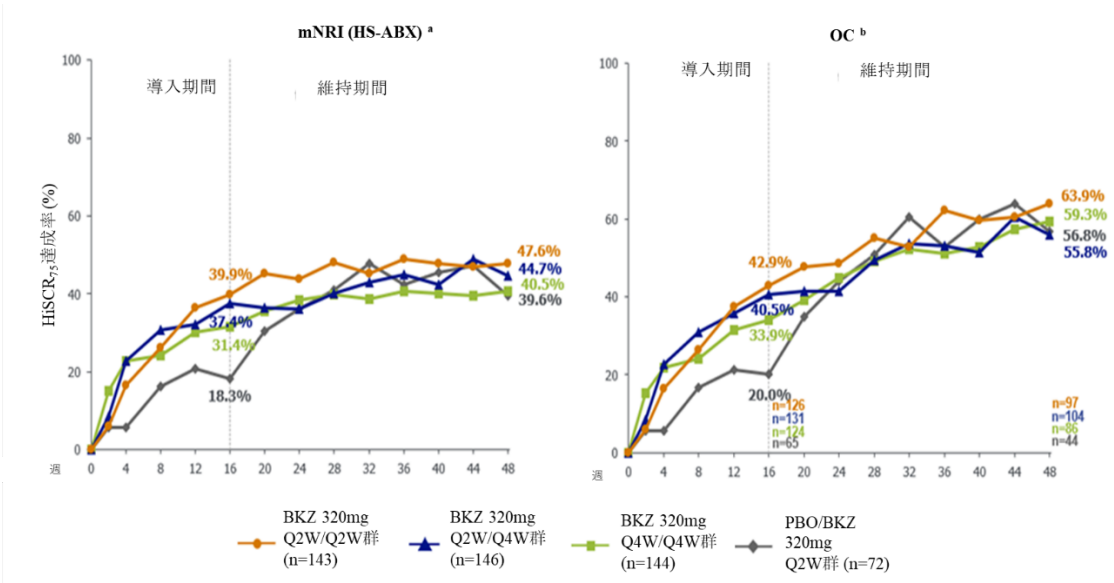
Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、HiSCR50 及び HiSCR75 達成率が Week 16～20 に速やかに上昇、かつ HiSCR90 達成率が Week 16～24 に速やかに上昇し、いずれも Week 48 まで維持された（ISE Table 4.3.1.5、Table 4.3.2.5、Table 4.3.3.4）。

図 2-4　投与群別の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化−HS0003 試験［RS、mNRI（HS-ABX）及び OC］

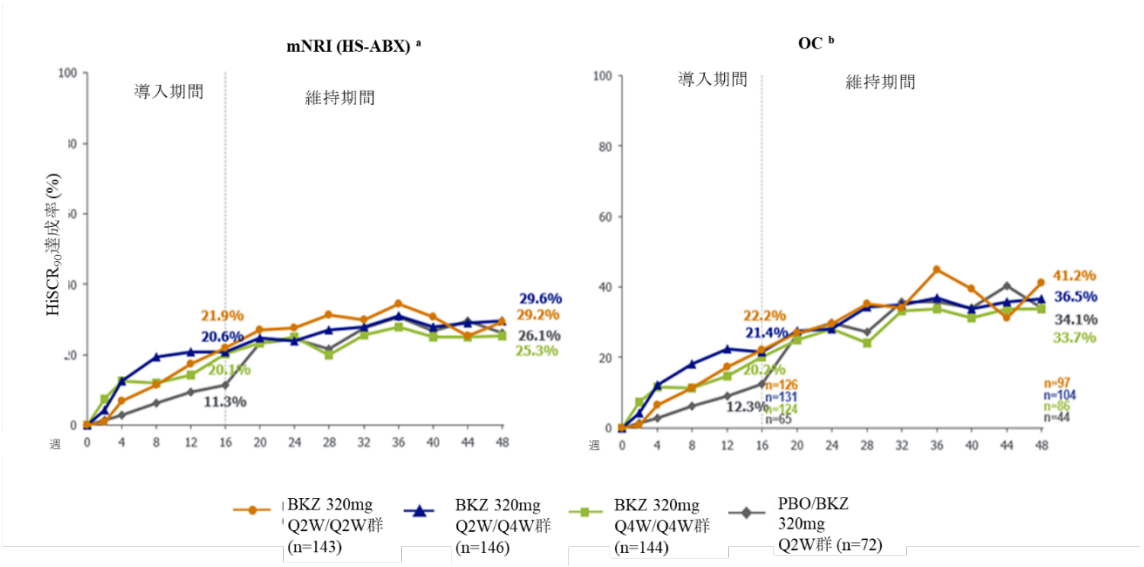
$HiSCR_{50}$



$HiSCR_{75}$



HiSCR$_{90}$



AB：膿瘍、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、DT：排膿性瘻孔、HS：化膿性汗腺炎、ITP：導入期間、mNRI：modified non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

a 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 nonresponders at all subsequent visits. Other missing data were imputed via multiple imputation

b 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 HiSCRxx (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 AB or DT 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 sources: ISE Table 4.3.1.5, ISE Table 4.3.2.5, ISE Table 4.3.3.4

mNRI（All-ABX）、mNRI（Class-ABX）及び NRI の解析方法を用いて達成率の経時的変化を評価した。これらの各解析方法による結果は、mNRI（HS-ABX）に基づく解析データで認められた傾向とおおむね一致していたが、mNRI（All-ABX）に基づく解析結果では、すべての全身性抗生物質の使用をノンレスポンダーとみなしたことから達成率が経時的に低下する傾向が認められた（ISE Section 2.6）［HiSCR$_{50}$ 達成率（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.1、Table 6.3.1.2 及び ISE Table 4.3.1.7）、HiSCR$_{75}$ 達成率（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.8、Table 6.3.1.9 及び ISE Table 4.3.2.7）、HiSCR$_{90}$ 達成率（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.15、Table 6.3.1.16 及び ISE Table 4.3.3.6）］。

評価時点別の HiSCR$_{25}$ 及び HiSCR$_{100}$ 達成率（RS-MI-MCMC／単調回帰法）をそれぞれ HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.25 及び Table 6.3.1.20 に要約した。HiSCR$_{100}$ 達成率の経時的変化のプロット図（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を HS0003 Week 48 CSR Figure 1.5.1 に示した。

2.1.1.3.3　Week 16 に HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$、HiSCR$_{90}$ 及び HiSCR$_{100}$ を達成した被験者の維持期間における HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$、HiSCR$_{90}$ 及び HiSCR$_{100}$ 達成率

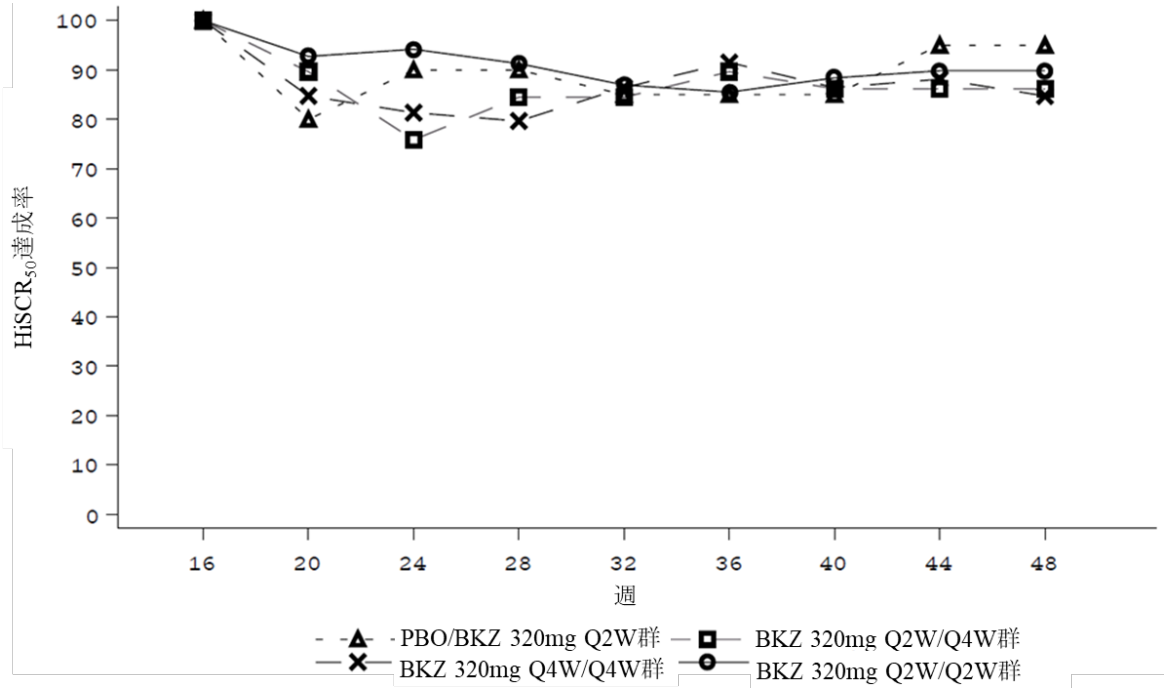
Week 16 に HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ を達成した被験者の維持期間における HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成率の経時的変化［維持期間解析対象集団（MS）-last observation carried forward（LOCF）］を図 2-5 に示した。

Week 16 に $HiSCR_{50}$ を達成した被験者の $HiSCR_{50}$ 達成率の経時的変化はいずれの投与群でもおおむね同様であり、Week 16～48 にかけて維持された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.7）。Week 16 に $HiSCR_{75}$ を達成した被験者の $HiSCR_{75}$ 達成率の経時的変化はいずれの投与群でも同様であり、Week 16～48 の各来院時にやや変動がみられたものの、おおむね維持された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.14）。Week 16 に $HiSCR_{90}$ を達成した被験者の $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群でおおむね同様であった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.19）。PBO/BKZ 320mg Q2W 群で Week 16 に $HiSCR_{90}$ を達成した被験者は 8 例のみであったものの、PBO/BKZ 320mg Q2W 群の $HiSCR_{90}$ 達成率は Week 48 にかけて高く維持された。

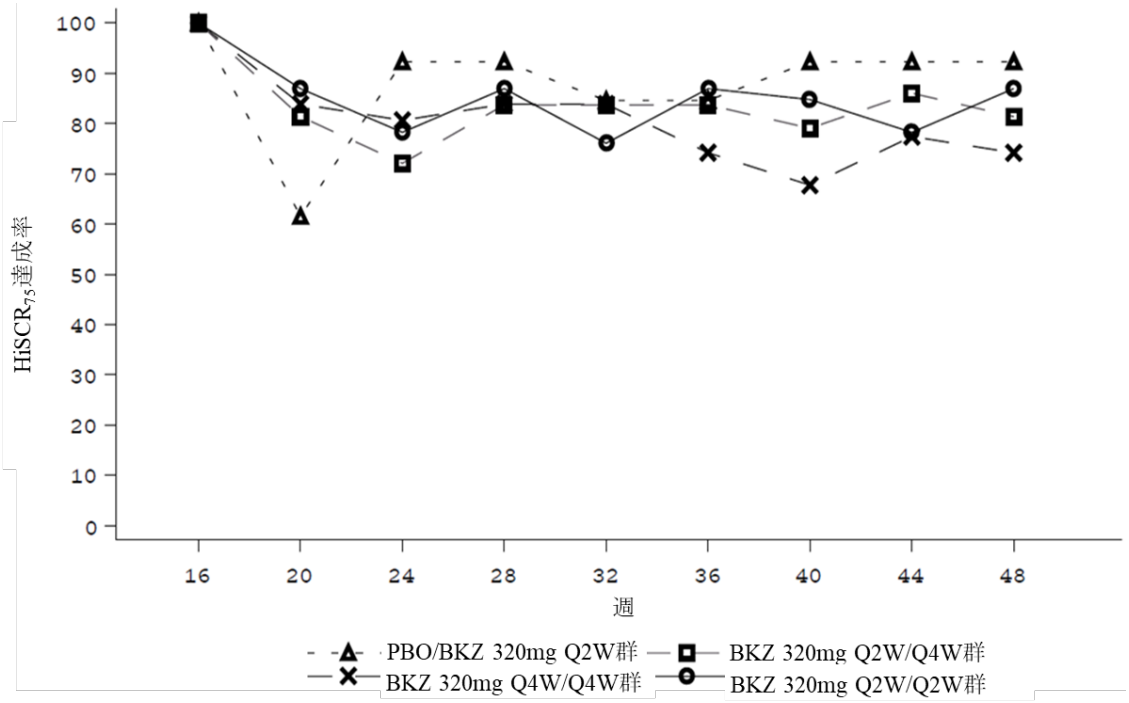
Week 16 に $HiSCR_{100}$ を達成した被験者が $HiSCR_{100}$ 達成基準を下回るまでの時間（MS）を HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.3.1 に要約した。Week 16 に $HiSCR_{100}$ を達成した被験者の $HiSCR_{100}$ 達成率（MS-LOCF）を HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.24 に要約し、$HiSCR_{100}$ 達成率の経時的変化のプロット図（MS-LOCF）を HS0003 Week 48 CSR Figure 1.5.5 に示した。

図 2-5　Week 16 に $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ を達成した被験者の維持期間における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化–HS0003 試験［MS（LOCF）］

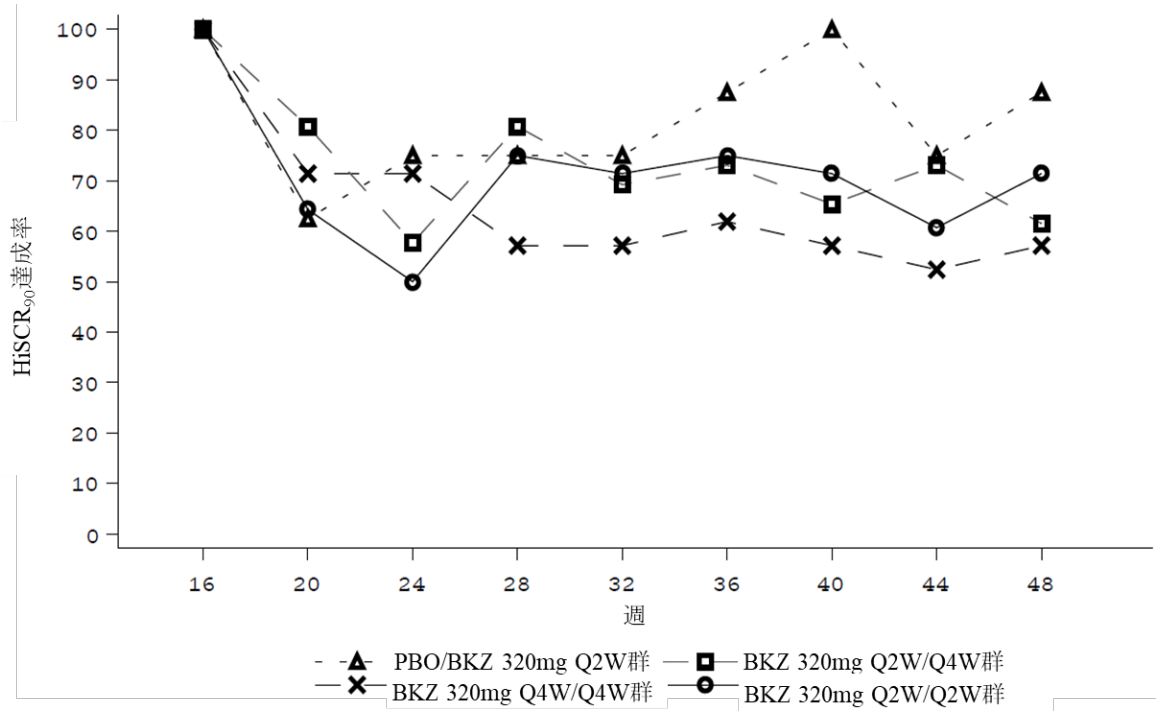
$HiSCR_{50}$ 達成率



HiSCR$_{75}$ 達成率



HiSCR$_{90}$ 達成率



AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、LOCF：last observation carried forward、MS：維持期間解析対象集団、PBO：プラセボ

Note: A HiSCRxx (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: LOCF was used here as the model for multiple imputation does not converge.

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: The number of Week 16 responders (N) included in the summaries for each variable (Placebo/BKZ 320mg Q2W, BKZ 320mg Q4W/Q4W, BKZ 320mg Q2W/Q4W, BKZ 320mg Q2W/Q2W, respectively) are as follows: HiSCR$_{50}$ – N=20, N=59, N=58, N=69; HiSCR$_{75}$ – N=13, N=31, N=43, N=46; HiSCR$_{90}$ – N=8, N=21, N=26, N=28.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Figure 1.1.7, HS0003 Week 48 CSR Figure 1.3.7, and HS0003 Week 48 CSR Figure 1.4.5

2.1.1.3.4 IHS4 スコアのベースラインからの変化量

IHS4 スコアのベースラインからの絶対変化量（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-9 に示した。

BKZ 群では投与開始早期に IHS4 スコアの臨床的に意義のある減少が認められ、Week 48 にかけて維持又は改善した。各投与群のベースラインの IHS4 スコアの平均値の範囲は 30.8～37.7 であり、「重症」に該当するスコア（11 以上）であった。

全体的に、IHS4 スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で Week 2 から顕著に大きく減少し、Week 16 までの各来院時点で一貫して大きく減少した。用量反応性は認められなかった。Week 48 に BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の多くの被験者で IHS4 スコアが「重症」カテゴリー未満に減少し、用量反応性は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.17.3）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 32 までに（BKZ 投与開始後 16 週間）、IHS4 スコアの平均値が速やかに減少し、他の BKZ 群の Week 16 の IHS4 スコアと一致するスコアとなった。Week 48 でも他の BKZ 群と同様の IHS4 スコアの変化が認められた。

表 2-9 IHS4 スコアのベースラインからの絶対変化量–HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

		PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=72	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=143	全 BKZ Q2W 群 N=289
ベースライン	平均値 (標準誤差)	30.8 (2.9)	37.7 (3.4)	36.6 (2.7)	33.5 (2.3)	35.0 (1.8)
Week 2	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−2.2 (1.4)	−10.1 (1.5)	−7.7 (0.9)	−7.4 (1.2)	−7.6 (0.8)
Week 4	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−3.6 (1.6)	−14.3 (1.7)	−11.4 (1.3)	−10.4 (1.4)	−10.9 (0.9)
Week 12	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−7.4 (2.1)	−14.9 (2.4)	−14.2 (1.7)	−16.8 (1.8)	−15.5 (1.3)
Week 16	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−4.9 (2.6)	−16.6 (2.6)	−13.9 (2.0)	−17.1 (1.8)	−15.6 (1.4)
Week 20	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−11.4 (2.4)	−19.3 (2.8)	−16.4 (2.0)	−17.6 (1.8)	NA
Week 24	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−13.3 (2.4)	−20.8 (3.0)	−18.0 (2.2)	−17.0 (1.8)	NA
Week 32	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−14.8 (2.5)	−20.4 (3.0)	−20.6 (2.2)	−19.3 (1.9)	NA
Week 48	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−13.8 (4.5)	−23.7 (3.2)	−21.4 (2.4)	−20.9 (2.1)	NA

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、NA：該当せず、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event ware treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

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 6.3.17.1

2.1.1.3.5 HS-PGA のベースラインからの変化

全体的に、Week 16 に HS-PGA が「極めて重症」から「重症」未満のカテゴリーに変化した被験者数は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で多かった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.18.2）。用量反応性は認められなかった。

BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群では、Week 48 に HS-PGA が「重症」未満のカテゴリーに変化した被験者の割合が高く、用量反応性は認められなかった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.18.2）。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 48 に他の BKZ 群と同様の変化が認められた。

2.1.1.3.6 病変数のベースラインからの変化量及び変化率

病変数の平均値のベースラインからの減少率の経時的変化（RS）を図 2-6 に示した。

全体的に、ベースラインの病変数の分布は投与群間で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.6.1、Table 6.3.7.1、Table 6.3.8.1、Table 6.3.9.1）。

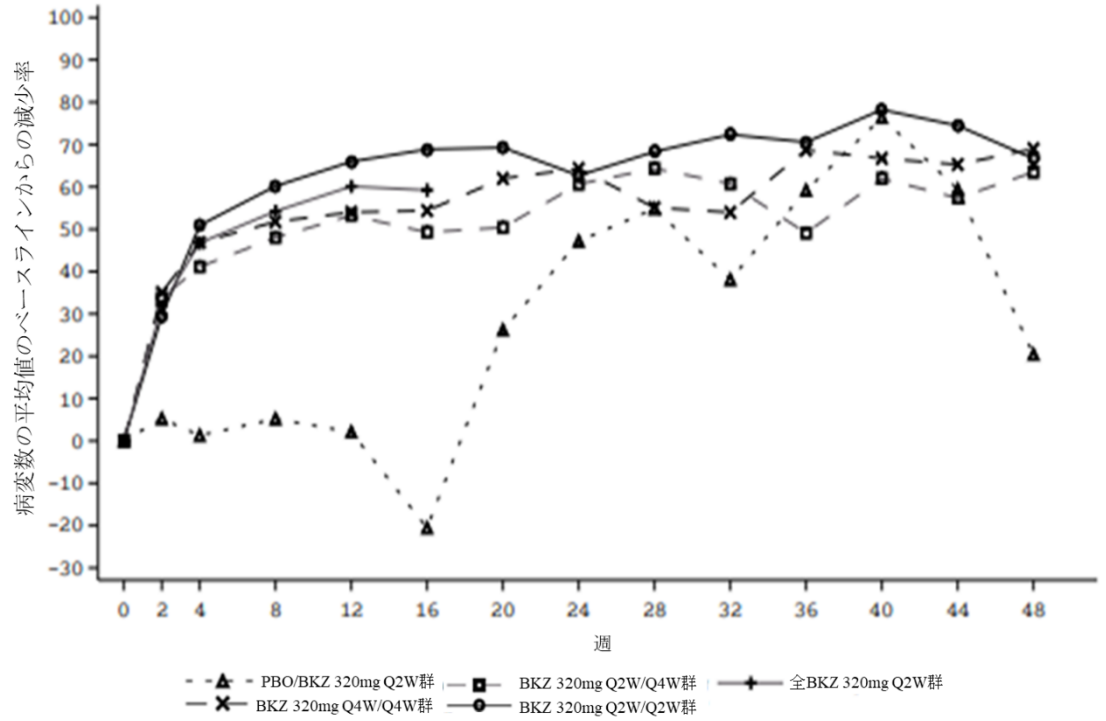
$HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率の結果と一致して、HiSCR を構成する病変数（膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔）の平均値のベースラインからの減少率は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で大きかった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.6.1、Table 6.3.7.1、Table 6.3.8.1、Table 6.3.9.1）。病変数の減少に対する BKZ の効果は、Week 2 から速やかに認められ、Week 16 にかけて一貫して増加した。Week 16 の炎症性結節の総数の改善率は BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で大きかった。

Week 48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群で膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔の総数の改善は持続し、病変数の減少の持続性が認められた。用量反応性は認められなかった。

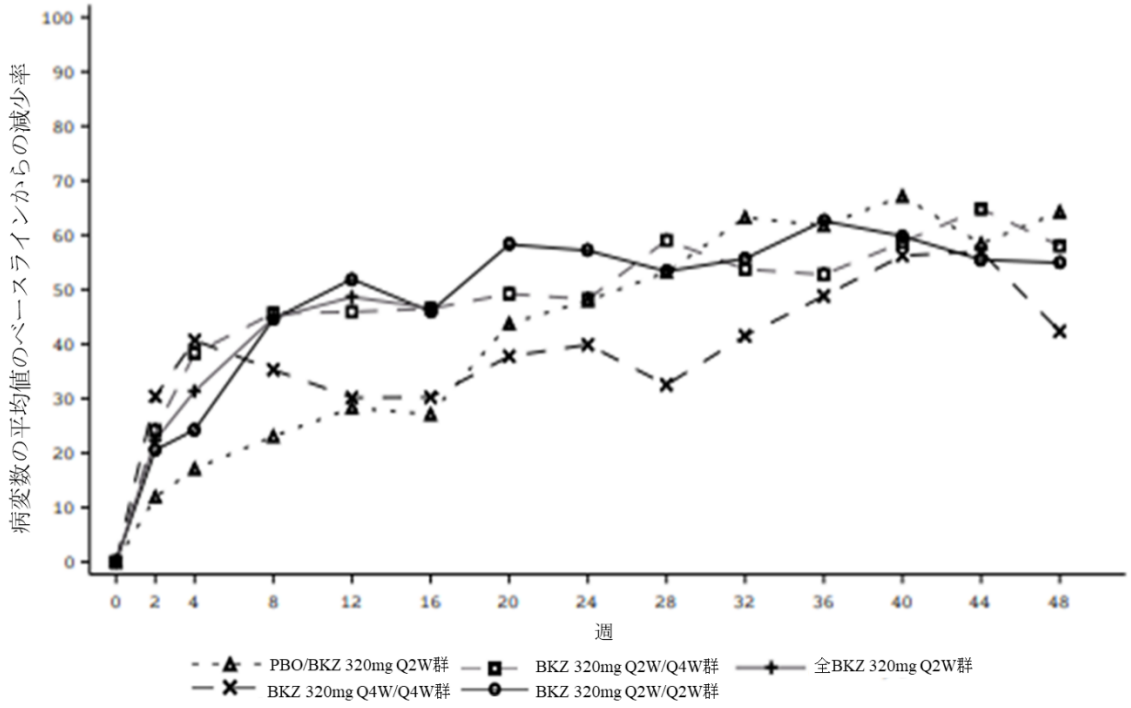
Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 20 から膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔の総数の平均値の減少量及び減少率が顕著に大きくなり、Week 48 にかけて改善の持続が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.6.1、Table 6.3.7.1、Table 6.3.8.1、Table 6.3.9.1）。

図 2-6　病変数のベースラインからの減少率の経時的変化−HS0003 試験（RS）

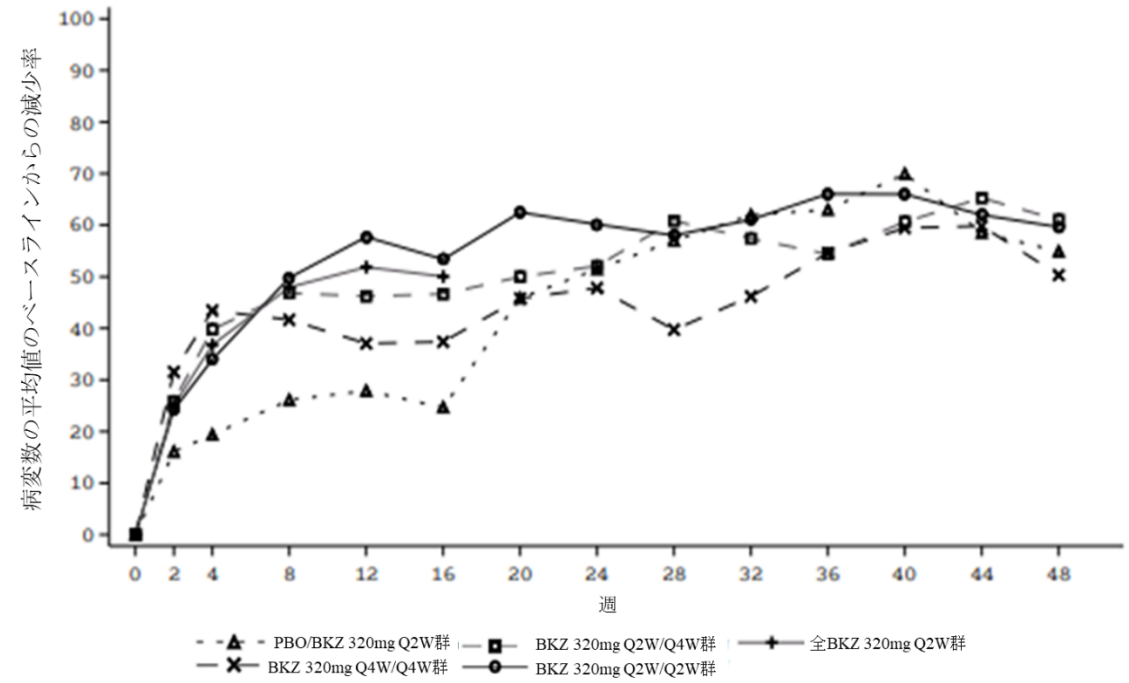
膿瘍



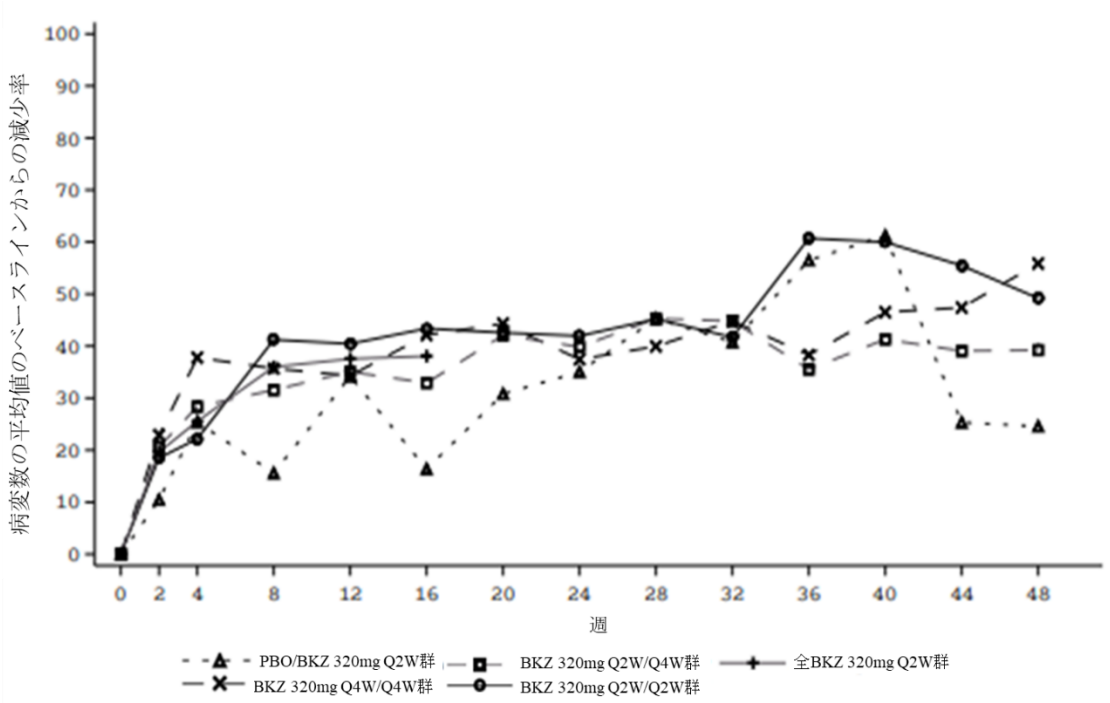
炎症性結節



膿瘍及び炎症性結節



排膿性瘻孔



BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

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 sources: HS0003 Week 48 CSR Figure 1.2.3, HS0003 Week 48 CSR Figure 1.2.7, HS0003 Week 48 CSR Figure 1.2.5, and HS0003 Week 48 CSR Figure 1.2.1

2.1.1.3.7 膿瘍及び炎症性結節の総数が 0、1 又は 2 となった被験者の割合

$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$及び$HiSCR_{90}$達成率の結果と一致して、Week 2～16 に膿瘍及び炎症性結節の総数が 0、1 又は 2 となった被験者の割合は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.13.1）。BKZ の効果は Week 2 から速やかに認められ、用量反応性は認められなかった。

Week 16～48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で膿瘍及び炎症性結節の総数が 0、1 又は 2 となった被験者の割合の改善は持続し、効果の持続性が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.13.1）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 16～28 に膿瘍及び炎症性結節の総数が 0、1 又は 2 となった被験者の割合がやや増加し、Week 48 にかけて維持された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.13.1）。

2.1.1.3.8 AN_{25}、AN_{50}、AN_{75}、AN_{90}、AN_{100}達成率

$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$及び$HiSCR_{90}$達成率の結果と一致して、AN_{50}、AN_{75}、AN_{90}達成率は、Week 12 にかけて経時的に上昇し、Week 4～16 に PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.14.2、Table 6.3.14.3、Table 6.3.14.4）。BKZ の効果は、Week 4 から速やかに認められ、用量反応性は認められなかった。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 16～32 にAN_{50}、AN_{75}、AN_{90}達成率が上昇した（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.14.2、Table 6.3.14.3、Table 6.3.14.4）。

Week 32～48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群でAN_{50}、AN_{75}、AN_{90}達成率は維持され、効果の持続性が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.14.2、Table 6.3.14.3、Table 6.3.14.4）。

2.1.1.3.9 Week 16 まで及び Week 48 までの病変の再燃

導入期間のいずれかの時点で病変が再燃した被験者の割合は BKZ 320mg Q4W 群（36.4%）及び BKZ 320mg Q2W 群（28.5%）と比較して PBO 群（47.8%）で高かった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.15.1）。

導入期間及び維持期間のいずれかの時点で病変が再燃した被験者の割合は、PBO/BKZ 320mg Q2W 群（69.9%）で BKZ 320mg Q2W/Q4W 群（55.9%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（53.1%）と比較して高く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（64.2%）と同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.15.1）。

2.1.1.3.10 導入期間の皮膚疼痛（HSSDD）の改善

HSSDD を完了した被験者の割合は投与群間で同程度であった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.21.17）。

最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）は、ベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者において、HSSDD で評価する最も強い皮膚疼痛スコアがベースラインから 3 以上減少した場合と定義した。

最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）を解析した結果、BKZ 初回投与後、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群共に投与開始早期の Week 2 に治療効果が認められた。改善率はその後も継続して上昇し、いずれの投与群でも Week 16 まで維持された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.21.5）。

また、HS を対象とした試験（Kimball et al, 2016）で従来及び近年用いられている改善の定義を用いて、HSSDD で評価する最も強い皮膚疼痛スコア及び平均的な皮膚疼痛スコアのデータに基づく補助解析を行った。導入期間の皮膚疼痛の改善（ベースラインの皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者において 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 30%以上かつ 1 ポイント以上減少した場合と定義）の解析結果は、最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）の結果と一致し、それを支持するものであり、皮膚疼痛に対する BKZ の効果が確認された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.21.10）。平均的な皮膚疼痛（HSSDD）の変化を評価した同様の解析結果も、最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善の解析結果と一致し、それを支持するものであり、皮膚疼痛に対する BKZ の効果が確認された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.21.12）。

2.1.1.3.11 維持期間の皮膚疼痛（HSSQ）の改善

皮膚疼痛（HSSQ）の改善は、ベースラインの皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者において HSSQ で評価する皮膚疼痛スコアがベースラインから 30%以上かつ 1 ポイント以上減少した場合と定義した。

皮膚疼痛（HSSQ）の改善の解析結果は、最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）の解析結果（2.1.1.3.10 項）と一致し、皮膚疼痛に対する BKZ の効果を支持するものであった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.22.2）。

皮膚疼痛（HSSQ）の改善の解析では、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で、Week 16～48 にかけて改善率が十分に維持された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.22.2）。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、切替え後 2 週間（Week 18）以内に改善率が速やかに上昇し、Week 18 までに他の BKZ 群と同程度となった。

2.1.1.3.12 化膿性汗腺炎のその他の症状のベースラインからの絶対変化

HSSDD の臭気スコア及び排膿又は毛細血管性出血スコアを解析した結果、BKZ 初回投与後（投与開始早期の Week 2）に治療効果が認められ、ベースラインからの改善が Week 16 にかけて持続した（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.21.13、Table 6.3.21.16）。HSSQ の臭気スコア及び排膿又は毛細血管性出血スコアの解析結果では、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で、Week 16～48 にかけてベースラインからの改善が維持された（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.22.1）。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、切替え後にベースラインからの改善が認められ、Week 18 までに他の BKZ 群と同程度となった。最も強いそう痒スコアについては、上記のような治療効果が認められなかった。

2.1.1.3.13 HiSQOL 総スコア及び下位尺度スコアのベースラインからの絶対変化量

HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-10 に示した。

Week 16 の HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−5.2（1.6）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−11.7（1.3）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−11.5（0.8）］で大きく減少（すなわち改善）した。

PBO 群を上回る HiSQOL 総スコアの改善は投与開始早期の Week 4 から認められ、Week 4 の HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−5.3（1.3）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−9.6（1.0）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−8.3（0.7）］で大きかった。改善は Week 48 にかけて持続し、Week 48 の HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で−14.2（1.4）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で−12.3（1.3）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で−13.8（1.3）であり、HiSQOL 総スコアの約 1.5 倍の減少が認められた。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、BKZ 投与開始 16 週後（Week 32）に HiSQOL 総スコアの改善が認められた。HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、Week 32 に−12.1（2.3）及び Week 48 に−13.0（2.2）であり、減少の程度は他の BKZ 群と同程度であった。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）についても同様の改善が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.26.2）。なお、導入期間では HiSQOL を Week 4 及び 16 に評価したが、PBO 投与から BKZ 投与に切り替えた被験者では Week 16 の BKZ 投与時に評価した。

表 2-10　HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量–HS0003 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

		PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=72	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=143	全 BKZ Q2W 群 N=289
ベースライン	平均値 (標準誤差)	26.0 (1.7)	28.2 (1.2)	24.4 (1.1)	25.6 (1.1)	25.0 (0.8)
Week 4	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−5.3 (1.3)	−9.6 (1.0)	−7.8 (0.9)	−8.8 (1.0)	−8.3 (0.7)
Week 16	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−5.2 (1.6)	−11.7 (1.3)	−11.1 (1.1)	−11.8 (1.2)	−11.5 (0.8)
Week 32	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−12.1 (2.3)	−13.0 (1.4)	−10.4 (1.1)	−11.7 (1.5)	—
Week 48	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−13.0 (2.2)	−14.2 (1.4)	−12.3 (1.3)	−13.8 (1.3)	—

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event were treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

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 6.3.26.1

2.1.1.3.14　DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量を 2.1.1.2.2 項に示した。

BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群では、Week 16 にかけて PBO 群と比較して DLQI 総スコアがベースラインから大きく減少（すなわち改善）した（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.23.1）。

DLQI 総スコアの改善は投与開始早期の Week 4 から認められ、Week 4 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−2.8（0.7）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−4.1（0.5）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−3.4（0.3）］で大きかった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.23.1）。Week 48 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で−7.0（0.7）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で−5.0（0.6）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で−5.5（0.7）であり、Week 48 にかけて臨床的に意義のある DLQI 総スコアの改善が維持された。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、BKZ 投与開始早期の Week 20 に DLQI 総スコアの改善［ベースラインからの平均変化量（標準誤差）：−6.6（1.0）］が認められ、Week 20 までに他の BKZ 群と同程度となり、改善が Week 48［−6.1（1.2）］まで維持された。

2.1.1.3.15　DLQI 改善率

DLQI 改善率は、BKZ 320mg Q2W 群で Week 12 までは PBO 群と同程度であり、Week 16 には PBO 群と比較して大きかった（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.24）。DLQI 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で、Week 48 にかけて改善が持続した。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、DLQI 改善率が BKZ 投与開始 4 週後（Week 20）に上昇し、Week 20 までに他の BKZ 群と同程度となり、Week 48 にかけて改善が持続した（HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.24）。

2.1.1.3.16　DLQI 総スコアで臨床的に意味のある最小の差を達成した被験者の割合

DLQI 総スコアで MCID を達成した被験者の割合（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.25 に示した。

2.1.1.4　部分集団解析

導入期間及び維持期間の評価時点別の $HiSCR_{50}$ 達成率（HS0003 Week 48 CSR Table 6.4.7.1）、$HiSCR_{75}$ 達成率（HS0003 Week 48 CSR Table 6.4.7.2）及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（HS0003 Week 48 CSR Table 6.4.7.4）について、以下の部分集団で部分集団解析を行った。

- 年齢（40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 罹病期間（中央値未満、中央値以上）
- 地域［北米（カナダ、米国）、西欧（ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、ノルウェー、スペイン、スイス、デンマーク、オランダ）、中欧／東欧（ギリシャ）、アジア／オーストラリア（オーストラリア、イスラエル、トルコ）］
- 体重（100kg 以下、100kg 超）

- BMI（25kg/m^{2}未満、25～30kg/m^{2}未満、30kg/m^{2}以上）
- 人種［黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人、その他のすべての人種（アメリカ先住民／アラスカ先住民、アジア人、ハワイ先住民／その他太平洋諸島系住民、その他／混血）］
- 無作為化時の全身性抗生物質の使用（あり、なし）
- 過去の生物学的製剤の使用（適応症を問わない）（あり、なし）
- HS に対する過去の生物学的製剤の使用（あり、なし）
- ベースラインの Hurley 病期分類（病期 II、病期 III）
- 鎮痛薬の使用（あり、なし）
- 病変への治療介入（あり、なし）
- 抗 BKZ 抗体発現状況（確認アッセイ：陰性、陽性）
- 導入期間の抗ヒスタミン薬の使用（あり、なし）

また、Week 16 までの最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）及び DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（HS0003 Week 48 CSR Table 6.4.4.1、Table 6.4.5.1）について、追加で部分集団解析を行った。

部分集団解析のすべての結果については HS0003 Week 48 CSR Section 8.4（subgroup analyses）に示した。

2.1.1.4.1 Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率

Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率について、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群の黒人又はアフリカ系アメリカ人、並びに BKZ 320mg Q2W 群の病変への治療介入ありの被験者を除く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（HS0003 Week 48 CSR Figure 1.9.1、Table 6.4.7.1）。

Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率について、各部分集団で認められた差を以下に示した。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（HS0003 Week 48 CSR Table 3.1.1.1、Table 3.2.1.1、Table 6.4.7.1）。

- 年齢：BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群では、40～65 歳未満の被験者（BKZ 320mg Q4W 群 39.0%及び BKZ 320mg Q2W 群 40.5%、以下同順）と比較して 40 歳未満の被験者（47.9%及び 52.0%）で高かった
- 地域：BKZ 320mg Q4W 群では、西欧及びアジア／オーストラリアの被験者（37.0%及び 32.8%）と比較して北米（52.1%）の被験者で高く、アジア／オーストラリアの被験者（32.8%）と比較して中欧／東欧の被験者（45.0%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、北米、西欧及びアジア／オーストラリアの被験者（46.4%、43.4%及び 52.8%）と比較して中欧／東欧の被験者（65.7%）で高かった
- BMI：BKZ 320mg Q2W 群では、BMI 25～30kg/m^{2}未満及び 30kg/m^{2}以上の被験者（47.0%及び 45.3%）と比較して 25kg/m^{2}未満の被験者（57.5%）で高かった
- 人種：BKZ 320mg Q4W 群では、白人（42.1%）と比較してその他のすべての人種（59.6%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、その他のすべての人種（32.7%）と比較して黒人又はア

フリカ系アメリカ人及び白人（51.7%及び47.6%）で高かった。黒人又はアフリカ系アメリカ人については、BKZ 320mg Q4W 群（51.5%）及び BKZ 320mg Q2W 群（51.7%）と比較して PBO 群（62.6%）で高かった

- 過去の生物学的製剤の使用（適応症を問わない）：BKZ 320mg Q2W 群では、過去の生物学的製剤の使用ありの被験者（39.1%）と比較して、使用なしの被験者（50.5%）で高かった
- Hurley 病期分類：BKZ 320mg Q2W 群では、Hurley 病期分類で病期 III の被験者（42.1%）と比較して病期 II の被験者（53.1%）で高かった
- 鎮痛薬の使用：BKZ 320mg Q2W 群では、鎮痛薬の使用ありの被験者（32.3%）と比較して、使用なしの被験者（52.4%）で高かった
- 病変への治療介入：BKZ 320mg Q4W 群では、病変への治療介入なしの被験者（44.3%）と比較して治療介入ありの被験者（67.3%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、病変への治療介入なしの被験者（48.1%）と比較して治療介入ありの被験者（33.7%）で低かった
- 抗 BKZ 抗体発現状況：BKZ 320mg Q4W 群では、抗 BKZ 抗体陰性被験者（36.8%）と比較して陽性被験者（55.9%）で高かった

2.1.1.4.2 Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率

Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率について、BKZ 320mg Q4W 群の女性、罹病期間が 6.19 年以上の被験者、アジア／オーストラリアの被験者、BMI 25～30kg/m^2 未満の被験者、BKZ 320mg Q2W 群の病変への治療介入ありの被験者、並びに BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群の黒人又はアフリカ系アメリカ人を除く部分集団で、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又は同程度の改善がおおむね認められた（HS0003 Week 48 CSR Figure 1.9.2、Table 6.4.7.2）。

Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率について、注目すべき部分集団解析の結果を以下に示した。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（HS0003 Week 48 CSR Table 3.1.1.1、Table 3.2.1.1、Table 6.4.7.2）。

- 性別：BKZ 320mg Q4W 群では、女性（20.0%）と比較して男性（32.6%）で高かった
- 地域：BKZ 320mg Q4W 群では、北米、西欧及びアジア／オーストラリアの被験者（23.8%、24.1%及び 11.8%）と比較して中欧／東欧の被験者（36.6%）で高かった
- BMI：BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群では、BMI 25～30kg/m^2 未満及び 30kg/m^2 以上の被験者（BKZ 320mg Q4W 群 21.4%及び 23.1%、BKZ 320mg Q2W 群 29.5%及び 31.7%、以下同順）と比較して BMI 25kg/m^2 未満の被験者（37.3%、42.2%）で高かった
- 人種：BKZ 320mg Q4W 群では、黒人又はアフリカ系アメリカ人（32.6%）と比較してその他のすべての人種（46.1%）で高く、いずれも白人（18.8%）と比較して高かった
- 無作為化時の全身性抗生物質の使用：BKZ 320mg Q4W 群では、無作為化時の全身性抗生物質の使用なしの被験者（23.0%）と比較して、使用ありの被験者（40.2%）で高かった
- 過去の生物学的製剤の使用（適応症を問わない）：BKZ 320mg Q2W 群では、過去の生物学的製剤の使用ありの被験者（21.8%）と比較して、使用なしの被験者（35.0%）で高かった

- Hurley 病期分類：BKZ 320mg Q2W 群では、Hurley 病期分類で病期 III の被験者（23.8%）と比較して病期 II の被験者（42.5%）で高かった
- 鎮痛薬の使用：BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で、鎮痛薬の使用ありの被験者（BKZ 320mg Q4W 群 15.7%及び BKZ 320mg Q2W 群 24.1%、以下同順）と比較して、使用なしの被験者（26.2%及び 35.4%）で高かった
- 病変への治療介入：BKZ 320mg Q2W 群では、病変への治療介入なしの被験者（33.4%）と比較して治療介入ありの被験者（10.7%）で低かった

2.1.1.4.3 DLQI 総スコア

DLQI 総スコアについて、BKZ 320mg Q2W 群の全身性抗生物質の使用ありの被験者（DLQI 総スコアの改善が PBO 群と同程度であった）を除く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 群で一貫した改善が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 6.4.4.1、Table 6.4.4.2、Table 6.4.4.3）。

2.1.1.4.4 最も強い皮膚疼痛（HSSDD）のベースラインからの絶対変化量

最も強い皮膚疼痛（HSSDD）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 群で一貫した改善が認められた（HS0003 Week 48 CSR Table 6.4.5.1、Table 6.4.5.2、Table 6.4.5.3）。

2.1.1.4.5 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に基づく）

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に基づく）について、BKZ 320mg Q4W 群のアジア／オーストラリアの被験者、BMI 25kg/m^2 未満の被験者及びその他のすべての人種の被験者を除く多くの部分集団で、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で一貫した改善が認められた（HS0003 Week 48 CSR Figure 1.9.4、Table 6.4.7.4）。

2.1.1.5 有効性の結論

主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）及び順位付けされた副次評価項目の 2～4 番目［Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率、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、閉検定手順で PBO 投与に対する BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的優越性及び臨床的に意義のある改善が示された。順位付けされた副次評価項目の 5 番目［Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率］については、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的有意差が示されなかったため、当該副次評価項目までで閉検定手順が終了となった。

BKZ 320mg Q4W 投与では、主要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。

しかし、BKZ 320mg Q4W 投与の主要評価項目の結果は、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。

本試験では、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。

また、本試験では、BKZ 320mg Q2W 投与で順位付けされた副次評価項目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率）について統計学的有意性が達成された。より厳しい HiSCR の評価基準である $HiSCR_{75}$ の臨床的に意義のある改善は速やかに認められ、48 週間の投与を通じて持続した。BKZ 320mg Q2W 投与では、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も統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された。BKZ 320mg Q4W 投与でも、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臨床的に意義のある改善が示された。

BKZ 投与後、HS の徴候及び症状に関連する有効性評価項目の PBO を上回る改善が示され、被験者の生活への影響が速やか（おおむね Week 4 まで）に認められた。これらの改善は Week 16 まで持続し、Week 48 にかけて改善の維持又は更なる改善が認められた。実臨床での HS 患者への全身性抗生物質治療を反映した補助解析では、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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で、BKZ 投与時の改善の程度がより高くなった。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、BKZ 投与開始後、様々な有効性評価項目についてベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者とおおむね同程度の改善が示され、改善の経時的変化も同様であった。これらの改善は Week 48 にかけて維持され、Week 48 で他の投与群と同程度の改善が認められた。

HS は患者の生活に深刻な影響を及ぼす。被験者の健康関連 QOL［HS に特異的な HiSQOL スコア、DLQI 総スコア及び EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票（EQ-5D-3L）スコア］、仕事の生産性［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）］、及び治療薬の満足度［Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9（TSQM-9）スコア］の指標となる評価項目について、Week 16 に PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で大きな改善が認められ、いずれの投与群でも改善が Week 48 まで持続した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、改善が BKZ 投与開始早期の Week 20 から認められ、Week 48 にかけて改善が持続した。

全体的に、IHS4 スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で Week 2 から顕著に大きく減少し、Week 16 までの各来院時点で一貫して大きく減少した。用量反応性は認められなかった。

HiSCR を構成する病変数（膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔）の平均値のベースラインからの減少率は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で大きかった。病変数の減少に対する BKZ の効果は、Week 2 から速やかに認められ、Week 16 にかけて効果は一貫して増加した。これらの減少は持続して認められ、膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔の病変数について、Week 48 にかけて BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ

320mg Q2W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群で改善の持続が認められた。

Week 16 の HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−5.2（1.6）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−11.7（1.3）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−11.5（0.8）］で大きく減少（すなわち改善）した。これらは臨床的に意義のある改善であった。Week 48 にかけて、すべての投与群で改善の持続が認められた。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）についても同様の改善が認められ、EQ-5D-3L の結果も HiSQOL の結果と一致した。

2.1.2 HS0004 試験［HS0004 CSR］

HS0004 試験は、欧州、北米及びアジア／オーストラリアの被験者を対象に、これらの地域の HS 患者集団を反映することを目的とした国際共同試験である。被験者の多くはポーランド（24.4%）、米国（22.2%）、ブルガリア（12.0%）及びフランス（10.2%）からの参加であった（HS0004 CSR Table 3.1.1.1）。

合計 509 例（BKZ 320mg Q4W 群 144 例、BKZ 320mg Q2W 群 291 例、PBO 群 74 例）が導入期間に無作為に割り付けられた（HS0003 CSR Table 1.1.1.3）。全体的に導入期間を完了した被験者の割合は高く、BKZ 320mg Q4W 群が 92.4%、BKZ 320mg Q2W 群が 90.0%及び PBO 群が 93.2%であった。導入期間に試験を中止した被験者の割合（RS）は 8.3%であった（HS0004 CSR Table 1.1.2.1）。

全被験者（RS）の 99.4%が試験を開始し、76.0%が試験を完了した（HS0004 CSR Table 1.1.2.3）。試験を中止した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（22.9%）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群（26.7%）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群（23.4%）と比較して PBO/BKZ 320mg Q2W 群（17.6%）で低かった。最も多く報告された中止理由（RS）は、導入期間及び維持期間共に同意撤回であり、次いで有害事象であった。試験を中止した被験者の割合は、中等度～重度の HS 患者を対象とした近年の試験結果と一致していた（Bechara et al, 2021; ClinicalTrials.gov identifier: NCT03628924, 2021; Kimball et al, 2016）。

人口統計学的特性（RS）は、全体的に投与群間でおおむね均衡していた（HS0004 CSR Table 3.1.1.1）。全被験者の平均年齢は 36.6 歳（範囲：18～75 歳）であった。半数を超える被験者が女性（50.7%）であり、多くが白人（81.5%）で、非ヒスパニック又は非ラテン系（93.7%）であった。全被験者の体重の平均値は 96.09kg、BMI の平均値は 32.34kg/m^2 であった。喫煙状況は投与群間で均衡しており、全体的に喫煙者の割合（全被験者の 48.1%）が高かった。

ベースラインの疾患特性（RS）は、全体的に中等度～重度の HS 患者集団の特性を反映していた。HS に関連する疾患特性及びベースラインのその他の疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた。全被験者の罹病期間の平均値は 7.00 年（範囲：0.5～51.3 年）であり、ベースラインの hs-CRP の平均値は 15.12mg/L であった（HS0004 CSR Table 3.2.1.1）。全被験者のベースラインの Hurley 病期分類については、病期 II が 61.1%、病期 III が 38.9%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は低く、全被験者の 9.0%であった。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 41.7%及び 46.0%であり、「重症」に該当する被験者（12.4%）は少なかった。IHS4 スコアの平均値は 33.2（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 5.28 であった。DLQI 総スコアの平均値は 10.8、HiSQOL 総スコアの平均値は 24.35 であった。病変の種類別のベースラインの病変数（RS）は、投与群間でおおむね同程度であった（HS0004 CSR Table 3.2.4.1）。

過去及び現在の薬剤使用経験（SS）は、BKZ 320mg Q4W 群、BKZ 320mg Q2W 群及び PBO 群でおおむね同様であった（HS0004 CSR Table 4.1.1.1、Table 4.1.2.1）。過去に使用した抗生物質も BKZ 320mg Q4W 群、BKZ 320mg Q2W 群及び PBO 群で同様であった（HS0004 CSR Table 4.1.1.2）。全被験者から多く報告された過去に使用した抗生物質は、WHO-DD 分類別にクリンダマイシン［36.6%、クリンダマイシン塩酸塩（9.7%）としても使用］、ドキシサイクリン［35.4%、ドキシサイクリン塩酸塩（2.2%）、ドキシサイクリン塩酸塩水和物（2.8%）及びドキシサイクリン 1 水和物（0.4%）としても使用］、及びリファンピシン［27.7%、イソニアジド／リファンピシン（0.6%）としても使用］であった。全被験者から多く報告された併用薬は、WHO-DD 分類別にトジナメラン（13.0%）、イブプロフェン（11.5%）及び paracetamol（10.7%）であった。

主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）及び順位付けされた副次評価項目の 1 番目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率）について、PBO 投与に対する BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q2W 投与の統計学的優越性及び臨床的に意義のある改善が示された。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）については、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差が示されなかったため、当該副次評価項目までで閉検定手順が終了となった。

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、病変の再燃、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、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。

BKZ 投与後、その他の有効性評価項目［健康関連 QOL（DLQI 総スコア、HiSQOL スコア及び EQ-5D-3L スコア）、疾患の症状（HSSDD 及び HSSQ）及び病変に関する評価指標（膿瘍及び炎症性結節の総数、病変数、IHS4 及び HS-PGA）］の改善も速やか（おおむね 2～4 週間以内）に認められ、いずれの BKZ 群でもその改善はその後も持続した。実臨床での HS 患者への全身性抗生物質治療を反映した補助解析では、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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で、BKZ 投与時の改善の程度がより大きかった。

導入期間及び維持期間共に、炎症性結節の総数の改善を除くすべての有効性評価項目について BKZ 320mg Q2W 投与に対する BKZ 320mg Q4W 投与の明らかな用量反応性は認められなかった。Week 16 の炎症性結節の総数の改善は、BKZ 320mg Q4W 投与と比較して BKZ 320mg Q2W 投与で大きかった。Week 48 までの結果からも、様々な有効性評価項目について BKZ 320mg Q4W 投与と BKZ 320mg Q2W 投与の間に違いはほとんど認められなかった。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 18～24 にかけて、様々な有効性評価項目が速やかに改善した。これらの被験者の維持期間を通じた改善の程度は、48 週間の投与期間全体を通じて BKZ を投与された被験者で認められた改善と同程度であった。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、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。$HiSCR_{50}$ 達成率に対する BKZ の効果は、罹病期間が長い被験者及び病変への治療介入ありの被験者で不明確であったことから、HS 患者では疾病経過の早期に効果的な治療を開始する必要があることが示唆された。BKZ の効果は BMI 25kg/m^2 未満の被験者でより顕著であり、BKZ の他の適応症でも認められている結果と一致した。

主要及び副次評価項目並びにその他の評価項目の一部の結果を本項に示した。すべての試験結果を HS0004 CSR に示した。

日本人被験者の人口統計学的特性及び有効性の結果については 3.4 項に示した。

2.1.2.1　主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-11 に示した。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率について、PBO 群（32.2%）に対する BKZ 320mg Q4W 群（53.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（52.0%）の優越性が示された。PBO 群との差は臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な差であり、PBO 群に対するオッズ比は BKZ 320mg Q4W 群で 2.422（p=0.004）、BKZ 320mg Q2W 群で 2.287（p=0.003）であった。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群（53.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（52.0%）で同程度であった。

表 2-11　Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291
$HiSCR_{50}$ 達成率 (95%信頼区間)	32.2 (21.4, 42.9)	53.8 (45.4, 62.1)	52.0 (46.1, 57.8)
調整した達成率 (95%信頼区間)	30.7 (18.6, 42.7)	51.7 (40.7, 62.7)	50.3 (41.5, 59.0)
n/Nsub (%)	24/70 (34.3)	80/133 (60.2)	164/265 (61.9)
PBO に対するオッズ比	—	2.422	2.287
97.5%信頼区間	—	1.221, 4.804	1.220, 4.291
95%信頼区間	—	1.331, 4.408	1.320, 3.965
p 値	—	0.004	0.003
PBO との差	—	21.037	19.610
95%信頼区間	—	7.509, 34.566	7.501, 31.719

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、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、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.

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

Data sources: HS0004 CSR Table 6.1.1.2 and HS0004 CSR Table 6.3.1.1

$HiSCR_{50}$ 達成率に関連するその他の評価項目の追加解析では、$HiSCR_{50}$ 達成までの時間（2.1.2.3.1 項）、Week 48 までの達成率（2.1.2.3.2 項）、及び $HiSCR_{50}$ を達成した被験者が $HiSCR_{50}$ 達成基準を下回るまでの時間（2.1.2.3.3 項）を含む、達成率の持続性を評価した。経時的な病変数並びに膿瘍及び炎症性結節の総数の補助解析についても 2.1.2.3.6 項、2.1.2.3.7 項及び 2.1.2.3.8 項で評価した。

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の部分集団解析の結果については 2.1.2.4.1 項に示した。

2.1.2.1.1 主要評価項目の感度分析

Tipping point 解析を除くすべての感度分析の結果から、主要評価項目（Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率）の主解析の結果が支持された（HS0004 CSR Section 8.1.2）。Tipping point 解析は、欠測データに関して厳しい仮定を用いることで、重要な結果が「覆るかどうか」を評価するためにデザインされた解析である。

2.1.2.1.2 主要評価項目の補助解析

HS0004 試験での $HiSCR_{50}$ 達成率の主解析［mNRI（All-ABX）］及び 2 つの補助解析［mNRI（HS-ABX）及び mNRI（Class-ABX）］の結果を投与群別に表 2-12 に示した。2 つの補助解析の詳細については 1.3.4.4 項に示した。

BKZ 群では、主解析と比較して、2 つの補助解析である 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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で $HiSCR_{50}$ 達成率が高かった。一方、PBO 群では基本的に、解析方法に関わらず変化が認められなかった（又は最小限であった）。いずれの補助解析からも同様の結果が得られた。更なる詳細については ISE Section 2.6 に示した。

表 2-12　Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−HS0004 試験（mNRI）

	PBO 群			BKZ 320mg Q4W 群			BKZ 320mg Q2W 群		
	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)
	N=74			N=144			N=291		
$HiSCR_{50}$ 達成率 (95%信頼区間)	32.2 (21.4, 42.9)	32.3 (21.5, 43.1)	33.5 (22.7, 44.4)	53.8 (45.4, 62.1)	58.5 (50.2, 66.8)	56.3 (47.9, 64.6)	52.0 (46.1, 57.8)	58.7 (53.0, 64.5)	58.3 (52.5, 64.1)

ABX：抗生物質、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、ITP：導入期間、mNRI：modified non-responder imputation、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: 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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

Note: All-ABX=any systemic antibiotic use treated as an intercurrent event: This was the primary analysis method defined in the study SAP. It counted all antibiotic use as an intercurrent event (treatment failure) and is designated as mNRI.

Note: Class-ABX=systemic antibiotic use based on standard of care for HS (Dermatology Association, European HS Foundation, European Academy of Dermatology and Venereology, Swiss Consensus Group, Brazilian Society of Dermatology) by drug class were treated as an intercurrent event: Drug coding was used to identify antibiotics used for HS based on international guidelines, and these were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: HS-ABX=systemic antibiotic use for HS rescue (as defined by the Investigator) treated as an intercurrent event: The Case Report Form allowed the Investigator to mark whether an antibiotic was given as rescue medication for HS. In this analysis, only those antibiotics marked as being given as rescue for HS were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Data sources: HS0004 CSR Table 6.3.1.1, ISE Table 4.3.1.5, ISE Table 4.3.1.7

2.1.2.2　副次評価項目

2.1.2.2.1　Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-13 に示した。

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率は PBO 群（15.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（33.7%）及び BKZ 320mg Q2W 群（35.7%）で共に高く、PBO 群との差は臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な差であった（BKZ 320mg Q4W 群：p=0.007、BKZ 320mg Q2W 群：p=0.002）。

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群（33.7%）及び BKZ 320mg Q2W 群（35.7%）で同程度であった。

CFS を対象とした Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率の感度分析では、RS を対象とした解析と一致する結果が示された（HS0004 CSR Table 6.2.1.2）。

表 2-13　Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291
HiSCR$_{75}$ 達成率 (95%信頼区間)	15.6 (7.2, 24.0)	33.7 (25.7, 41.7)	35.7 (30.1, 41.3)
調整した達成率 (95%信頼区間)	16.3 (6.8, 25.7)	34.6 (24.2, 44.9)	36.8 (28.4, 45.2)
n/Nsub (%)	12/70 (17.1)	51/133 (38.3)	112/265 (42.3)
PBO に対するオッズ比	—	2.722	3.007
97.5%信頼区間	—	1.182, 6.267	1.374, 6.581
95%信頼区間	—	1.313, 5.644	1.516, 5.964
p 値	—	0.007	0.002
PBO との差	—	18.299	20.574
95%信頼区間	—	6.181, 30.417	9.888, 31.260

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、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、RS：無作為化解析対象集団

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

Data sources: HS0004 CSR Table 6.2.1.1 and HS0004 CSR Table 6.3.1.8

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率の部分集団解析の結果については 2.1.2.4.2 項に示した。

2.1.2.2.2　Week 16 までの病変の再燃

Week 16 までに病変が再燃した被験者の割合（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-14 に示した。

導入期間のいずれかの時点で病変が再燃した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群（23.6%）及び BKZ 320mg Q2W 群（28.8%）と PBO 群（28.0%）で同程度であった（BKZ 320mg Q4W 群：p=0.497、BKZ 320mg Q2W 群：p=0.868）。

CFS を対象とした Week 16 までの病変の再燃の感度分析では、RS を対象とした解析と一致する結果が示された（HS0004 CSR Table 6.2.2.2）。

表 2-14　Week 16 までに病変が再燃した被験者の割合−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291
導入期間のすべての評価時点			
病変が再燃した被験者の割合 (95%信頼区間) 調整した割合 (95%信頼区間) n/Nsub (%)	28.0 (17.6, 38.4) 26.4 (14.7, 38.1) 15/73 (20.5)	23.6 (16.5, 30.7) 22.3 (13.4, 31.1) 18/142 (12.7)	28.8 (23.5, 34.1) 27.4 (19.5, 35.2) 42/288 (14.6)
PBO に対するオッズ比 97.5%信頼区間 95%信頼区間 p 値	— — — —	0.798 0.378, 1.683 0.415, 1.533 0.497	1.050 0.541, 2.041 0.588, 1.877 0.868
PBO との差 95%信頼区間	— —	−4.152 −16.350, 8.047	0.960 −10.370, 12.289

AN：膿瘍及び炎症性結節、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、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、RS：無作為化解析対象集団
Note: Flare was defined as at least a 25% increase in AN count with an absolute increase of ≥2 AN relative to Baseline by Week 16.
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 having experienced a flare following the intercurrent event.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of participants with at least 1 nonmissing post-Baseline measurement, 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 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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
Data sources: HS0004 CSR Table 6.2.2.1 and HS0004 CSR Table 6.3.15.1

病変の再燃に関連するその他の評価項目の追加解析では、Week 48 までの病変の再燃を含む、再燃が認められるまでの時間を評価した（2.1.2.3.9 項）。

Week 16 の病変が再燃した被験者の割合の部分集団解析の結果については 2.1.2.4.3 項に示した。

2.1.2.2.3　Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-15 に示した。

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量［最小二乗平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−2.382（0.640）、95%信頼区間：−3.636～−1.128］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−4.776（0.529）、95%信頼区間：−5.813～−3.738］、及び BKZ 320mg Q2W 群［−4.692（0.405）、95%信頼区間：−5.486～−3.897］で共に大きく減少（すなわち改善）した。

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は、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−4.14 及び−4.49 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−3.07 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。

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量は、BKZ 320mg Q4W 群（−4.14）及び BKZ 320mg Q2W 群（−4.49）で同程度であった。

CFS を対象とした Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量の感度分析、及び RS を対象に OC を用いた Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量の感度分析では、RS

を対象に MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0004 CSR Table 6.2.3.2、Table 6.2.3.3）。

表 2-15　Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量–HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291
n	68	131	264
平均値 (標準偏差)	−3.07 (5.03)	−4.14 (5.35)	−4.49 (5.64)
中央値	−3.00	−3.00	−3.00
Q1, Q3	−6.50, 0.00	−7.00, 0.00	−8.00, 0.00
最小値, 最大値	−17.0, 9.0	−22.0, 9.0	−25.0, 10.0
ANCOVA の結果			
最小二乗平均値 (標準誤差)	−2.382 (0.640)	−4.776 (0.529)	−4.692 (0.405)
95%信頼区間	−3.636, −1.128	−5.813, −3.738	−5.486, −3.897
PBO との差 [a]	—	−2.393	−2.309
97.5%信頼区間	—	−3.920, −0.867	−3.705, −0.914
95%信頼区間	—	−3.729, −1.058	−3.530, −1.089
P 値	—	<0.001 [b]	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、LS：最小二乗、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event were treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

Note: Least squares mean, difference in LS mean, 97.5 and 95% CIs, and p-value were based on ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, and Baseline value as a covariate.

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

a The differences presented are 'BKZ minus PBO'. Negative values indicate an improvement in symptoms.

b The p-values for the BKZ 320mg Q4W and Q2W doses compared with PBO are considered nominal because the testing procedure stopped at the flare endpoint.

Data source: HS0004 CSR Table 6.2.3.1

DLQI に関連するその他の評価項目の追加解析では、DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量の経時的変化（2.1.2.3.14 項）、DLQI 改善率の経時的変化（2.1.2.3.15 項）、及び DLQI 総スコアで MCID を達成した被験者の割合の経時的変化（2.1.2.3.16 項）を含む、DLQI の改善の持続性を評価した。

DLQI 総スコアの部分集団解析の結果については 2.1.2.4.4 項に示した。

2.1.2.2.4　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絶対変化量

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（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-16 に示した。

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［最小二乗平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−0.299（0.334）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−1.197（0.272）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−1.564（0.228）］で共に大きく減少（すなわち改善）した。

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［最小二乗平均値（標準誤差）］は、BKZ 320mg Q4W 群［−1.197（0.272）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−1.564（0.228）］で同程度であった。

CFS を対象とした 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感度分析、及び RS を対象に OC を用いた 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感度分析では、RS を対象に MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0004 CSR Table 6.2.4.2、Table 6.2.4.3）。

表 2-16　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−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W 群 N=291
n	52	94	192
平均値 (標準偏差)	−0.44 (2.14)	−1.65 (2.60)	−1.90 (2.43)
中央値	−0.24	−1.68	−1.86
Q1, Q3	−1.57, 0.63	−3.57, −0.14	−3.47, 0.00
最小値, 最大値	−7.7, 3.9	−7.2, 6.0	−9.3, 3.3
ANCOVA の結果			
最小二乗平均値 (標準誤差)	−0.299 (0.334)	−1.197 (0.272)	−1.564 (0.228)
95%信頼区間	−0.953, 0.355	−1.731, −0.664	−2.012, −1.116
PBO との差 [a]	—	−0.898	−1.265
97.5%信頼区間	—	−1.684, −0.113	−1.978, −0.552
95%信頼区間	—	−1.585, −0.211	−1.888, −0.641
p 値	—	0.010 [b]	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、LS：最小二乗、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Least squares mean, difference in LS mean, 97.5 and 95% CIs, and p-value were based on ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, analgesic use, and Baseline value as a covariate.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event were treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

Note: Worst skin pain score was assessed by the "worst skin 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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

a The differences presented are 'BKZ minus PBO'. Negative values indicate an improvement in symptoms.

b The p-values for the BKZ 320mg Q4W and Q2W doses compared with PBO are considered nominal because the testing procedure stopped at the flare endpoint.

Data source: HS0004 CSR Table 6.2.4.1

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の部分集団解析の結果については 2.1.2.4.5 項に示した。

2.1.2.2.5　ベースラインのスコアが 3 以上の被験者における 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に基づく）

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に基づく）（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-17 に示した。また、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（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を図 2-7 に示した。

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に基づく）は PBO 群（10.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（28.6%）及び BKZ 320mg Q2W 群（31.8%）で共に高く、PBO 群に対するオッズ比は BKZ 320mg Q4W 群で 3.273（97.5%信頼区間：0.974～10.997）、BKZ 320mg Q2W 群で 3.756（97.5%信頼区間：1.189～11.867）であった。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。

Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率は、BKZ 320mg Q4W 群（28.6%）及び BKZ 320mg Q2W 群（31.8%）で同程度であった。

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。

CFS を対象とした Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の感度分析、並びに RS を対象に NRI 及び OC を用いた Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の感度分析では、RS を対象に MI-MCMC／単調回帰法を用いた解析と一致する結果が示された（HS0004 CSR Table 6.2.5.2、Table 6.2.5.3、Table 6.2.5.4）。

表 2-17　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に基づく）−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

	PBO 群 N=74 Nresp=49	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 Nresp=108	BKZ 320mg Q2W 群 N=291 Nresp=209
皮膚疼痛の改善率 (95%信頼区間)	10.9 (1.7, 20.1)	28.6 (19.5, 37.8)	31.8 (25.1, 38.4)
調整した改善率 (95%信頼区間)	10.2 (0.7, 19.7)	27.0 (14.7, 39.3)	29.8 (18.9, 40.7)
n/Nsub (%)	4/42 (9.5)	28/78 (35.9)	62/163 (38.0)
PBO に対するオッズ比	—	3.273	3.756
97.5%信頼区間	—	0.974, 10.997	1.189, 11.867
95%信頼区間	—	1.134, 9.445	1.373, 10.271
p 値	—	0.028 [a]	0.010 [a]
PBO との差	—	16.793	19.568
95%信頼区間	—	3.362, 30.224	7.495, 31.640

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、ITP：導入期間、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、RS：無作為化解析対象集団

Note: Skin pain response status at Week 16, as assessed by the “worst skin pain” item in the HSSDD, was defined as at least a 3-point decrease from Baseline in HSSDD weekly worst skin pain score among study participants with a score of ≥3 at Baseline.

Note: Nresp was the number of participants with a score ≥3 at Baseline.

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Weekly pain scores 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, Baseline antibiotic use, and Baseline analgesic use.

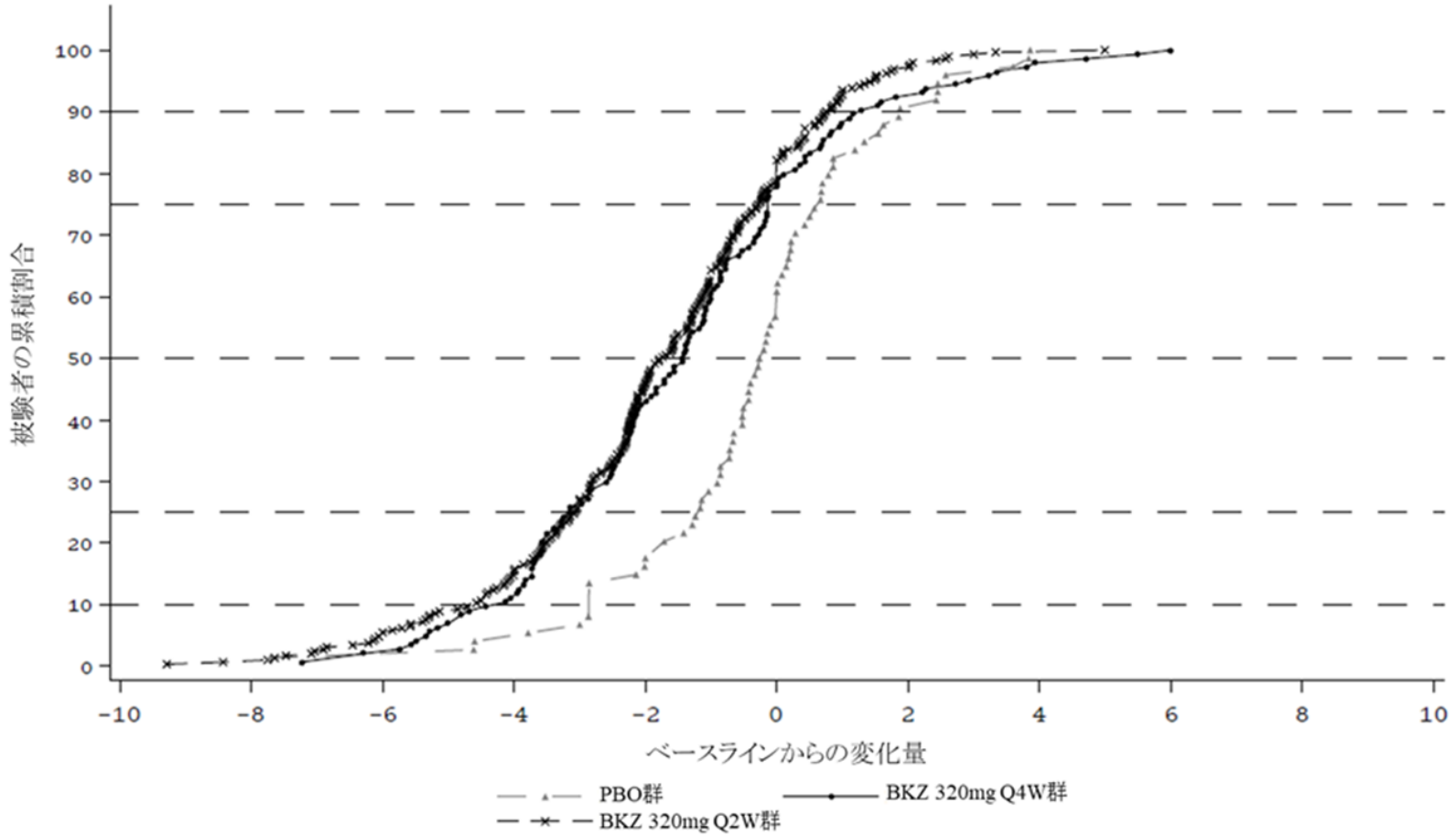
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the ITP for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

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

a The p-values for the BKZ 320mg Q4W and Q2W doses compared with PBO are considered nominal because the testing procedure stopped at the flare endpoint.

Data sources: HS0004 CSR Table 6.2.5.1 and HS0004 CSR Table 6.3.21.5

図 2-7　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−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）



BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

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

Data source: HS0004 CSR Figure 1.14.1

その他の評価項目の追加解析では、最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）の臨床的に意義のある経時的な変化の持続性を評価した（2.1.2.3.10 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部分集団解析の結果については 2.1.2.4.5 項に示した。

2.1.2.2.6　副次評価項目の感度分析

副次評価項目のすべての感度分析の結果から、副次評価項目の主解析の結果が確認された。詳細については HS0004 CSR Section 8.2.1（$HiSCR_{75}$ 達成率）、Section 8.2.2（病変の再燃）、Section 8.2.3（DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量）、Section 8.2.4［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］及び Section 8.2.5［最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率］にそれぞれ示した。

2.1.2.2.7　副次評価項目の補助解析

$HiSCR_{75}$ 達成率

HS0004 試験での Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率の主解析［mNRI（All-ABX）］及び 2 つの補助解析［mNRI（HS-ABX）及び mNRI（Class-ABX）］の結果を投与群別に表 2-18 に示した。2 つの補助解析の詳細については 1.3.4.4 項に示した。

BKZ 群では、主解析と比較して、2 つの補助解析である 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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で $HiSCR_{75}$ 達成率が高かった。一方、PBO 群では基本的に、解析方法に関わらず変化は認められなかった（又は最小限であった）。いずれの補助解析からも同様の結果が得られた。

最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率

HS0004 試験での Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の主解析［mNRI（All-ABX）］及び 2 つの補助解析［mNRI（HS-ABX）及び mNRI（Class-ABX）］の結果を投与群別に表 2-19 に示した。2 つの補助解析の詳細については 1.3.4.4 項に示した。

BKZ 群では、主解析と比較して、2 つの補助解析である 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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で改善率が高かった。一方、PBO 群では基本的に、解析方法に関わらず変化は認められなかった（又は最小限であった）。いずれの補助解析からも同様の結果が得られた。

表 2-18 Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−HS0004 試験（mNRI）

	PBO 群			BKZ 320mg Q4W 群			BKZ 320mg Q2W 群		
	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)
	N=74			N=144			N=291		
$HiSCR_{75}$ 達成率 (95%信頼区間)	15.6 (7.2, 24.0)	15.7 (7.2, 24.1)	17.0 (8.3, 25.7)	33.7 (25.7, 41.7)	36.4 (28.3, 44.5)	35.5 (27.4, 43.6)	35.7 (30.1, 41.3)	39.7 (34.0, 45.5)	39.9 (34.2, 45.6)

ABX：抗生物質、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、mNRI：modified non-responder imputation、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: An intercurrent event was defined as meeting any of the following criteria: the use of standard of care systemic antibiotics or treatment discontinuation due to an adverse event or lack of efficacy. Standard of care antibiotics included the following: clindamycin, tetracyclines, metronidazole, rifampin, carbapenems, moxifloxacin, where the medication was initiated, or the dose increased, after receiving the first dose of investigational product.

Note: Intermittent missing data were imputed using multiple imputation with Markov-Chain Monte Carlo 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: All-ABX=any systemic antibiotic use treated as an intercurrent event: This was the primary analysis method defined in the study SAP. It counted all antibiotic use as an intercurrent event (treatment failure) and is designated as mNRI.

Note: Class-ABX=systemic antibiotic use based on standard of care for HS (Dermatology Association, European HS Foundation, European Academy of Dermatology and Venereology, Swiss Consensus Group, Brazilian Society of Dermatology) by drug class were treated as an intercurrent event: Drug coding was used to identify antibiotics used for HS based on international guidelines, and these were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: HS-ABX=systemic antibiotic use for HS rescue (as defined by the Investigator) treated as an intercurrent event: The Case Report Form allowed the Investigator to mark whether an antibiotic was given as rescue medication for HS. In this analysis, only those antibiotics marked as being given as rescue for HS were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Data sources: HS0004 CSR Table 6.3.1.8, ISE Table 4.3.2.5, ISE Table 4.3.2.7

表 2-19 Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較 −HS0004 試験（mNRI）

	PBO 群			BKZ 320mg Q4W 群			BKZ 320mg Q2W 群		
	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)
	N=74			N=144			N=291		
改善率 (95%信頼区間)	10.9 (1.7, 20.1)	11.1 (1.8, 20.4)	10.9 (1.9, 19.9)	28.6 (19.5, 37.8)	32.9 (23.5, 42.4)	31.9 (22.4, 41.3)	31.8 (25.1, 38.4)	36.7 (29.8, 43.6)	37.0 (30.2, 43.8)

ABX：抗生物質、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、mNRI：modified non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: All-ABX=any systemic antibiotic use treated as an intercurrent event: This was the primary analysis method defined in the study SAP. It counted all antibiotic use as an intercurrent event (treatment failure) and is designated as mNRI.

Note: Class-ABX=systemic antibiotic use based on standard of care for HS (Dermatology Association, European HS Foundation, European Academy of Dermatology and Venereology, Swiss Consensus Group, Brazilian Society of Dermatology) by drug class were treated as an intercurrent event: Drug coding was used to identify antibiotics used for HS based on international guidelines, and these were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: HS-ABX=systemic antibiotic use for HS rescue (as defined by the Investigator) treated as an intercurrent event: The Case Report Form allowed the Investigator to mark whether an antibiotic was given as rescue medication for HS. In this analysis, only those antibiotics marked as being given as rescue for HS were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: The worst skin pain score was assessed by the 'worst skin 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. A weekly average was only calculated if at least 4 non-missing values (not necessarily consecutive) were available. Otherwise, the HSSDD weekly average for the given question was set to missing.

Note: HSSDD response for worst skin pain was defined as at least 3-unit reduction from Baseline in HSSDD among study participants with a score of ≥3 at Baseline.

Note: An intercurrent event was defined as meeting any of the following criteria: the use of antibiotic rescue therapy as identified by the treating physician, or treatment discontinuation due to an adverse event or lack of efficacy.

Note: Intermittent missing data were imputed using multiple imputation with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Weekly HSSDD scores 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: 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.

Data sources: HS0004 CSR Table 6.3.21.5, ISE Table 4.4.1.13, ISE Table 4.4.1.15

2.1.2.3 Week 48 までの結果を含むその他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目の一部の結果を本項に示した。その他の評価項目の一覧を HS0004 CSR Section 4.1.3 に、すべての結果を HS0004 CSR Section 8.3 に示した。

2.1.2.3.1 $HiSCR_{25}$、$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成までの時間

導入期間

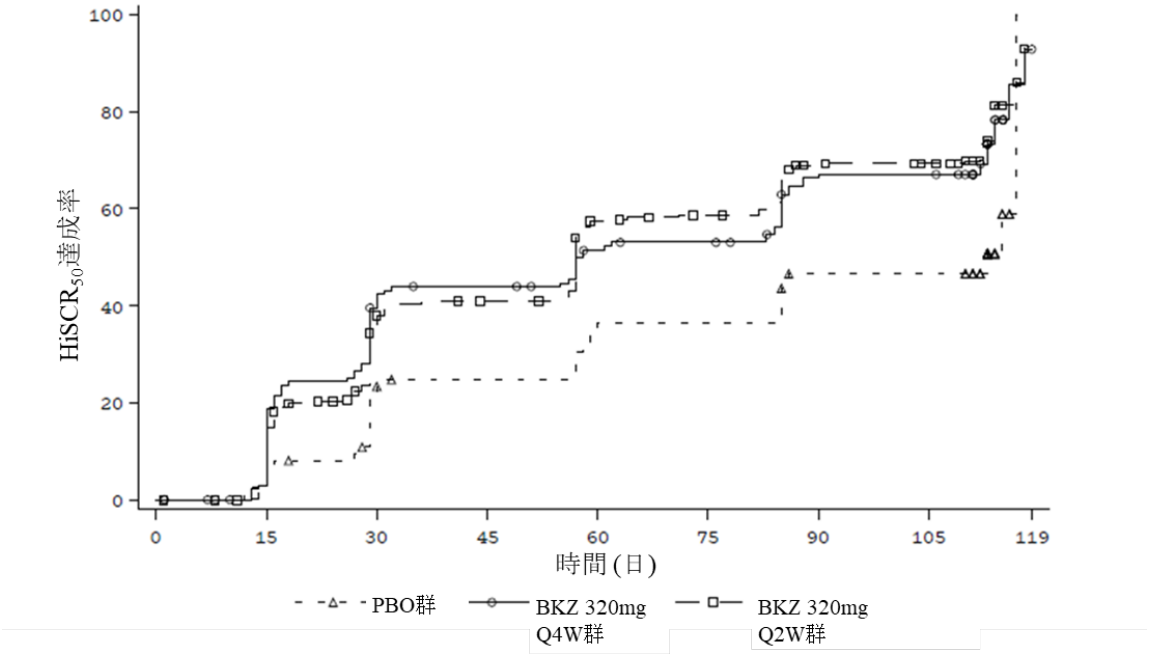
導入期間の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線（RS）を図 2-8 に示した。

導入期間に、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群では $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ の速やかな達成が認められた。用量反応性は認められなかった。$HiSCR_{50}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W 群で 58 日、BKZ 320mg Q2W 群で 57 日、PBO 群で 113 日であった（PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の名目上の p=0.001、PBO 群に対する BKZ 320mg Q2W 群の名目上の p<0.001）（HS0004 CSR Table 6.3.2.1）。$HiSCR_{75}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W 群で 114 日、BKZ 320mg Q2W 群で 113 日、PBO 群で算出不能であった（PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の名目上の p=0.003、PBO 群に対する BKZ 320mg Q2W 群の名目上の p<0.001）。$HiSCR_{90}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W 群で算出不能、BKZ 320mg Q2W 群で 118 日、PBO 群で算出不能であった（PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の名目上の p<0.001、PBO 群に対する BKZ 320mg Q2W 群の名目上の p<0.001）。名目上の p 値はいずれも、ベースラインの Hurley 病期分類及びベースラインの抗生物質の使用状況で層別化された log-rank 検定に基づく。

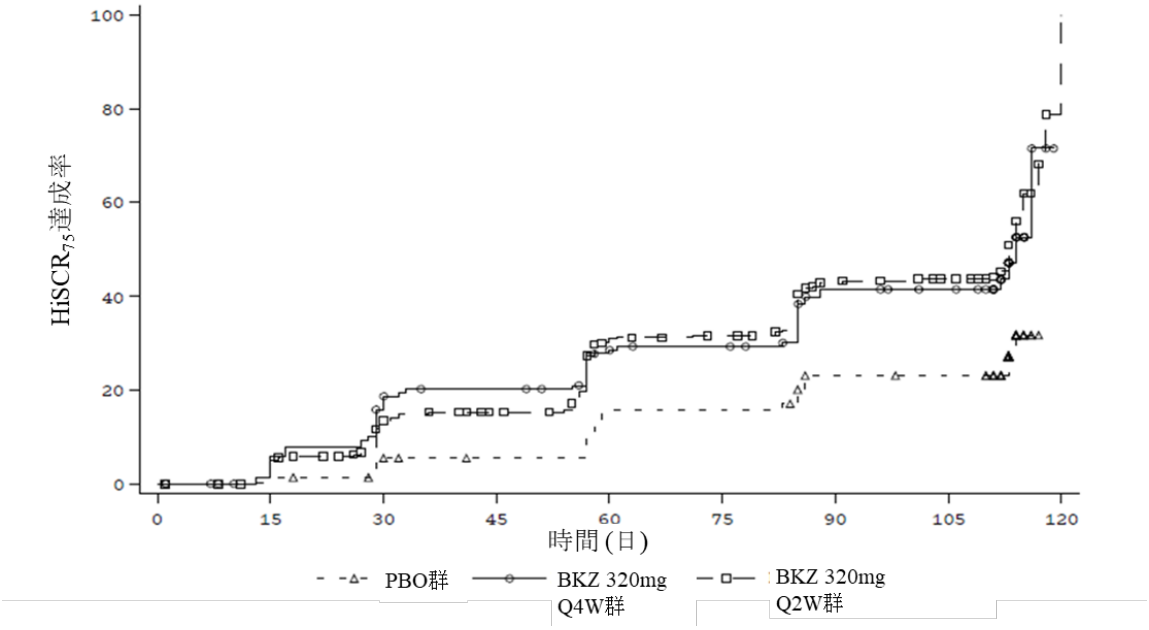
RS を対象とした導入期間の $HiSCR_{25}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成までの時間を HS0004 CSR Table 6.3.2.1 に要約し、投与群別の Kaplan-Meier 曲線を HS0004 CSR Figure 1.6.1（$HiSCR_{25}$ 達成までの時間）及び Figure 1.6.9（$HiSCR_{100}$ 達成までの時間）に示した。

図 2-8　導入期間の HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$及び HiSCR$_{90}$達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線 −HS0004 試験（RS）

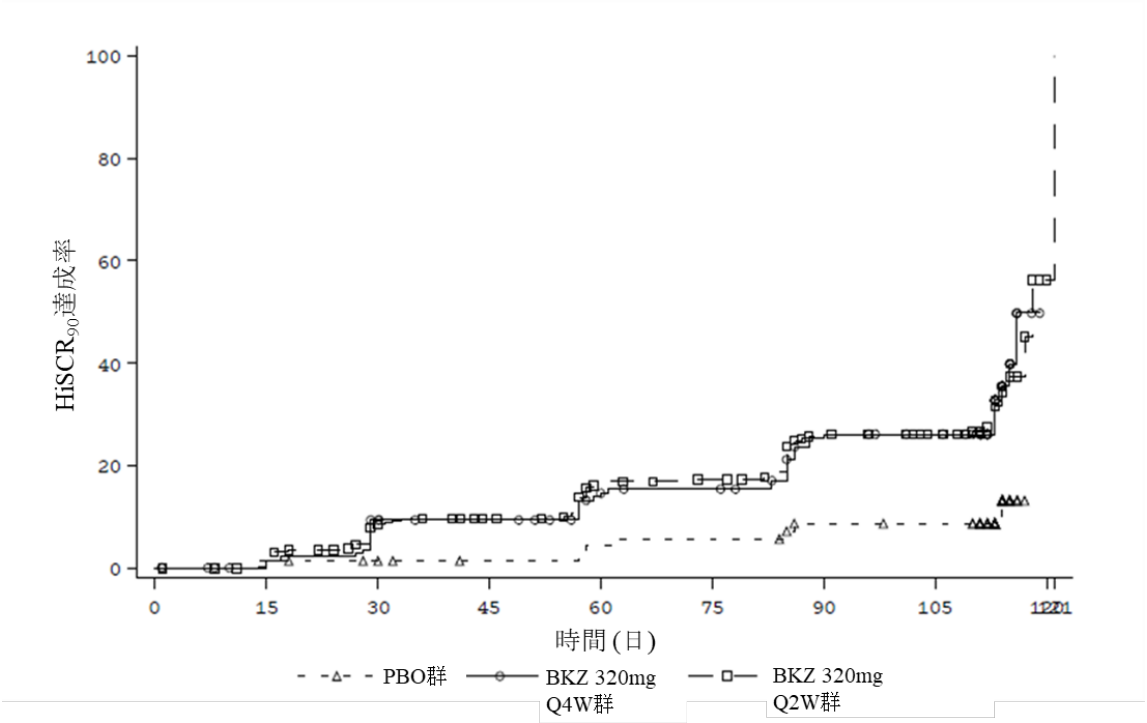
HiSCR$_{50}$



HiSCR$_{75}$



HiSCR$_{90}$



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Time to HiSCRxx (where xx can be 50, 75, or 90) response (in days) during the ITP was calculated as Date of first HiSCRxx response – Date of first dose of IMP + 1.
Note: Participants who discontinued IMP without achieving a HiSCRxx response prior to the Week 16 Visit were censored at the date of the last observed lesion count assessment. Participants who reached the Week 16 Visit without achieving the given response were censored at the date of the Week 16 Visit. Participants who experienced an intercurrent event prior to achieving a HiSCRxx response were censored at the date of the intercurrent event.
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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
Data sources: HS0004 CSR Figure 1.6.3, HS0004 CSR Figure 1.6.5, and HS0004 CSR Figure 1.6.7

導入期間及び維持期間

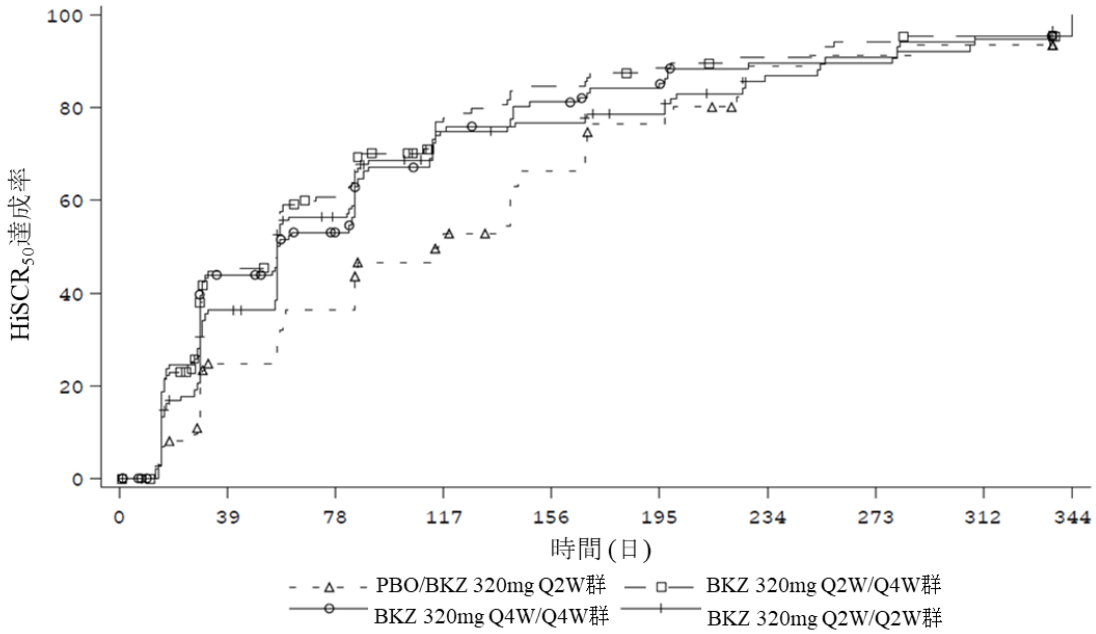
導入期間及び維持期間の HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線（RS）を図 2-9 に示した。

HiSCR$_{50}$ 達成までの時間は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で同程度であった。HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成までの時間でも同様の傾向が認められた。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成率が切替え後速やかに上昇し、Week 32 までに他の BKZ 群と同程度になった（HS0004 CSR Table 6.3.2.2）。HiSCR$_{50}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 58 日、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で共に 57 日、PBO/BKZ 320mg Q2W 群で 115 日であった（HS0004 CSR Table 6.3.2.2）。HiSCR$_{75}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 137 日、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で 113 日、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 115 日、PBO/BKZ 320mg Q2W 群で 169 日であった。HiSCR$_{90}$ 達成までの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 198 日、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で 195 日、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 228 日、PBO/BKZ 320mg Q2W 群で 225 日であった。

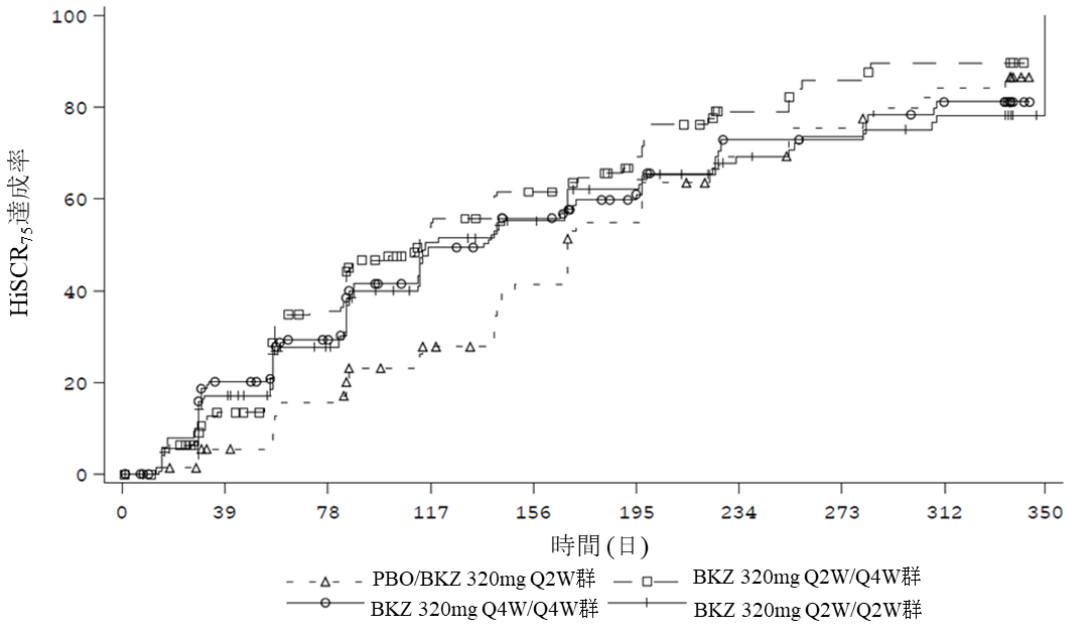
RS を対象とした導入期間及び維持期間の $HiSCR_{25}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成までの時間を HS0004 CSR Table 6.3.2.2 に要約し、投与群別の Kaplan-Meier 曲線を HS0004 CSR Figure 1.6.2（$HiSCR_{25}$ 達成までの時間）及び Figure 1.6.10（$HiSCR_{100}$ 達成までの時間）に示した。

図 2-9　導入期間及び維持期間の $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成までの時間の Kaplan-Meier 曲線−HS0004 試験（RS）

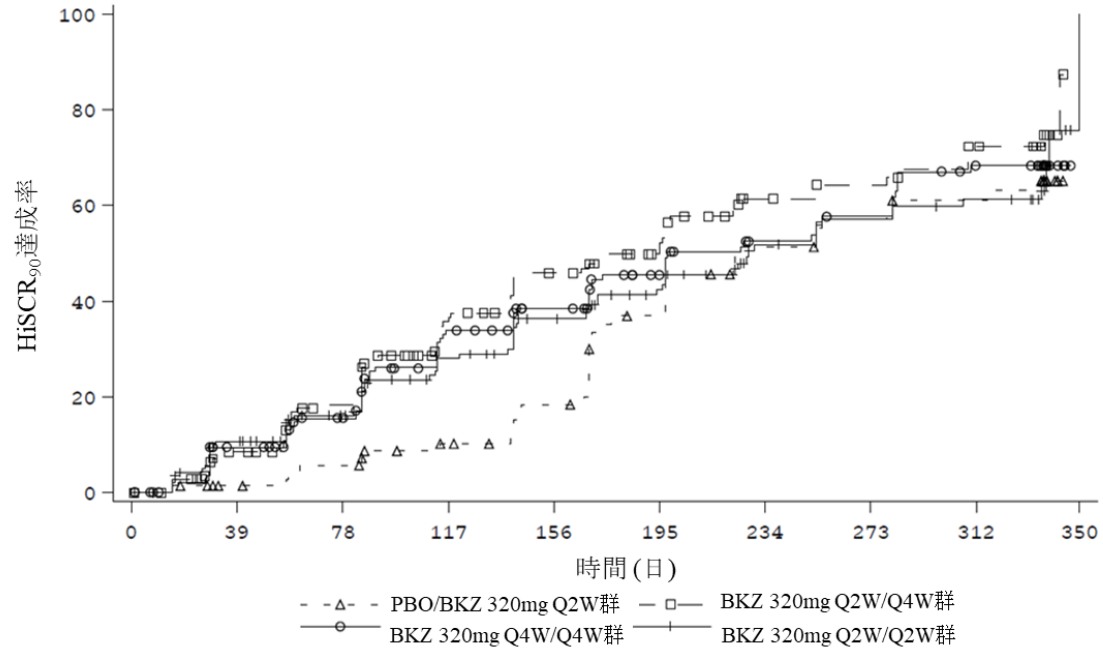
$HiSCR_{50}$



HiSCR$_{75}$



HiSCR$_{90}$



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、ITP：導入期間、MTP：維持期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Time to HiSCRxx (where xx can be 50, 75, or 90) response (in days) during the Combined ITP and MTP was calculated as Date of first HiSCRxx response – Date of first dose of IMP + 1.

Note: Participants who discontinued IMP without achieving a HiSCRxx response prior to the Week 48 Visit were censored at the date of the last observed lesion count assessment on or prior to IMP discontinuation. Participants who reached the Week 48 Visit without achieving the given response were censored at the date of the last lesion count assessment on or prior to the Week 48 Visit. Participants who experienced an intercurrent event were censored at the date of the intercurrent event.

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 sources: HS0004 CSR Figure 1.6.4, HS0004 CSR Figure 1.6.6, and HS0004 CSR Figure 1.6.8

2.1.2.3.2　HiSCR25、HiSCR50、HiSCR75、HiSCR90 及び HiSCR100 達成率

達成率の経時的変化

HiSCR50、HiSCR75 及び HiSCR90 達成率の経時的変化［RS-mNRI（HS-ABX）及び OC］を図 2-10 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。Week 16 の主要評価項目の解析に用いられた方法［mNRI（All-ABX）］及び様々な補助解析に用いられた方法［mNRI（HS-ABX）、mNRI（Class-ABX）、NRI 及び OC］に基づき HiSCR50、HiSCR75 及び HiSCR90 達成率を要約した。これらの各方法による達成率の経時的変化は入手可能であり、適宜参照されるが、本項では mNRI（HS-ABX）及び OC を用いた解析結果を重点的に示した。mNRI（HS-ABX）を重視する理由は、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ことから、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ためであった（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。

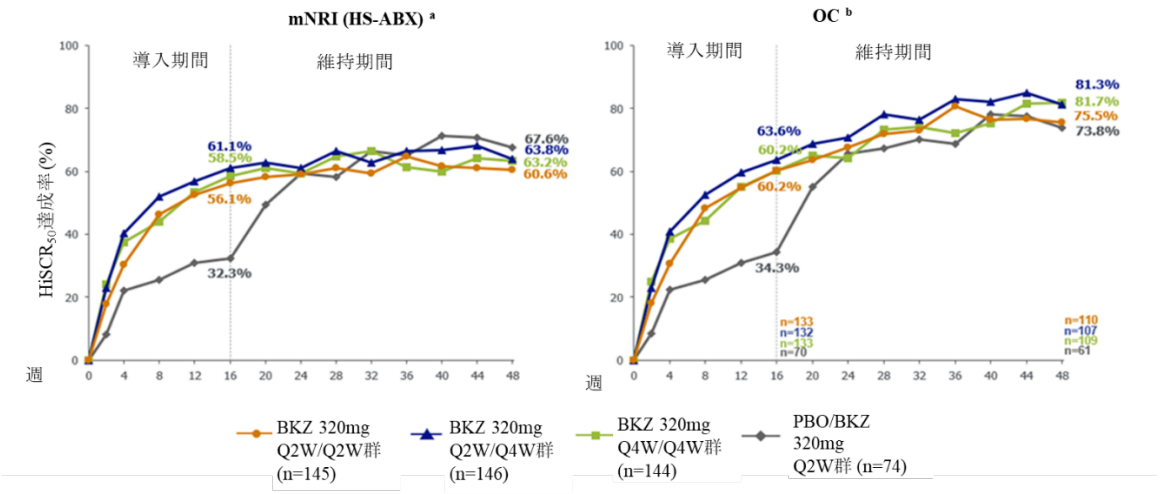
HiSCR50、HiSCR75 及び HiSCR90 達成率は、Week 12 にかけて経時的に速やかに上昇し、Week 4～16 まで PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった［ISE Table 4.3.1.5、Table 4.3.2.5、Table 4.3.3.4：mNRI（HS-ABX）による解析に基づく結果］。HiSCR50、HiSCR75 及び HiSCR90 達成率の経時的変化は、Week 16 にかけて BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で同程度であった。

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 HiSCR50、HiSCR75 及び HiSCR90 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（ISE Table 4.3.1.5、Table 4.3.2.5、Table 4.3.3.4）。用量反応性は認められなかった。

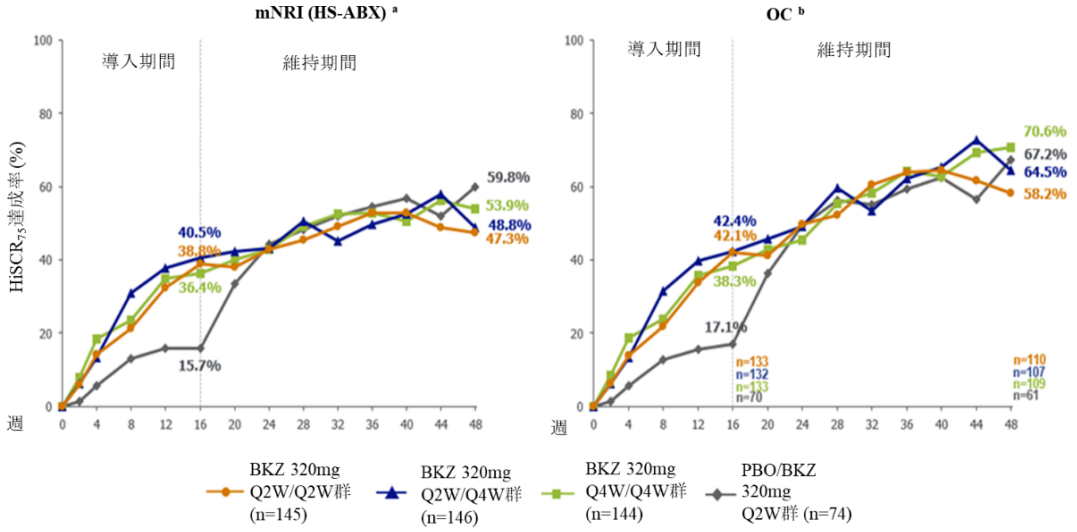
PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、HiSCR50 及び HiSCR75 達成率が Week 16～20 に速やかに上昇、かつ HiSCR90 達成率が Week 16～24 に速やかに上昇し、いずれも Week 48 まで維持された（ISE Table 4.3.1.5、Table 4.3.2.5、Table 4.3.3.4）。

図 2-10　投与群別の HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成率の経時的変化−HS0004 試験［RS、mNRI（HS-ABX）、OC］

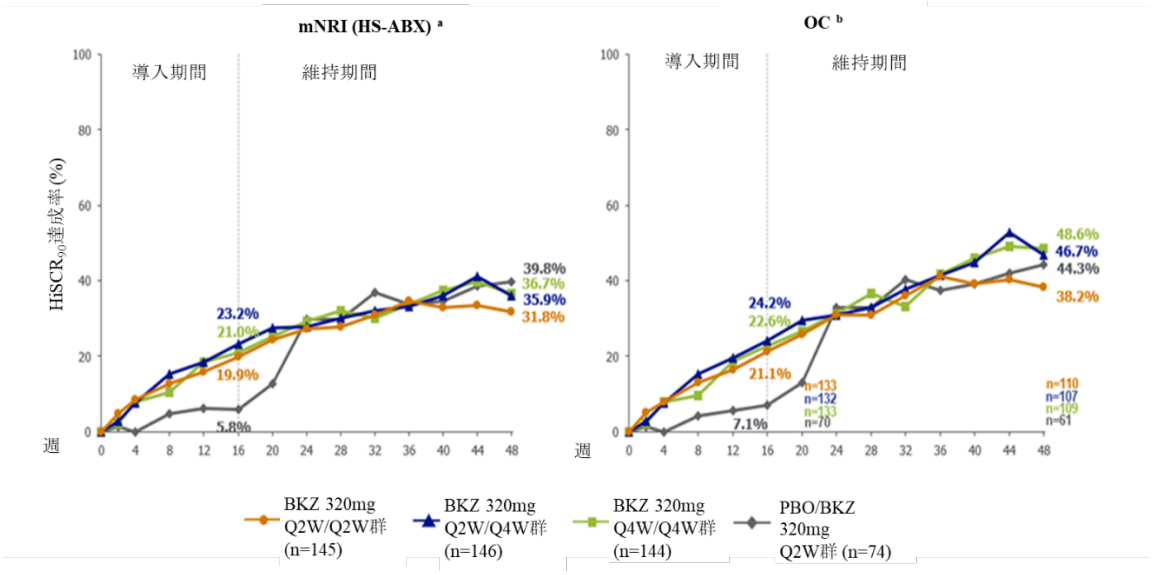
HiSCR$_{50}$



HiSCR$_{75}$



HiSCR$_{90}$



AB：膿瘍、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、DT：排膿性瘻孔、HS：化膿性汗腺炎、ITP：導入期間、mNRI：modified non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

a 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 nonresponders at all subsequent visits. Other missing data were imputed via multiple imputation

b 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 HiSCRxx (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 AB or DT 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 sources: ISE Table 4.3.1.5, ISE Table 4.3.2.5, ISE Table 4.3.3.4

mNRI（All-ABX）、mNRI（Class-ABX）及び NRI の解析方法を用いて達成率の経時的変化を評価した。これらの各解析方法による結果は、mNRI（HS-ABX）に基づく解析データで認められた傾向とおおむね一致していたが、mNRI（All-ABX）に基づく解析結果では、すべての全身性抗生物質の使用を中間事象とみなしたことから達成率が経時的に低下する傾向が認められた（ISE Section 2.6）［HiSCR$_{50}$ 達成率（HS0004 CSR Table 6.3.1.1、Table 6.3.1.2 及び ISE Table 4.3.1.7）、HiSCR$_{75}$ 達成率（HS0004 CSR Table 6.3.1.8、Table 6.3.1.9 及び ISE Table 4.3.2.7）、HiSCR$_{90}$ 達成率（HS0004 CSR Table 6.3.1.15、Table 6.3.1.16 及び ISE Table 4.3.3.6）］。

評価時点別の HiSCR$_{25}$ 及び HiSCR$_{100}$ 達成率（RS-MI-MCMC／単調回帰法）をそれぞれ HS0004 CSR Table 6.3.1.25 及び Table 6.3.1.20 に要約した。HiSCR$_{100}$ 達成率の経時的変化のプロット図（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を HS0004 CSR Figure 1.5.1 に示した。

2.1.2.3.3　Week 16 に HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$、HiSCR$_{90}$ 及び HiSCR$_{100}$ を達成した被験者の維持期間における HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$、HiSCR$_{90}$ 及び HiSCR$_{100}$ 達成率

Week 16 に HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ を達成した被験者の維持期間における HiSCR$_{50}$、HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成率の経時的変化（MS-LOCF）を図 2-11 に示した。

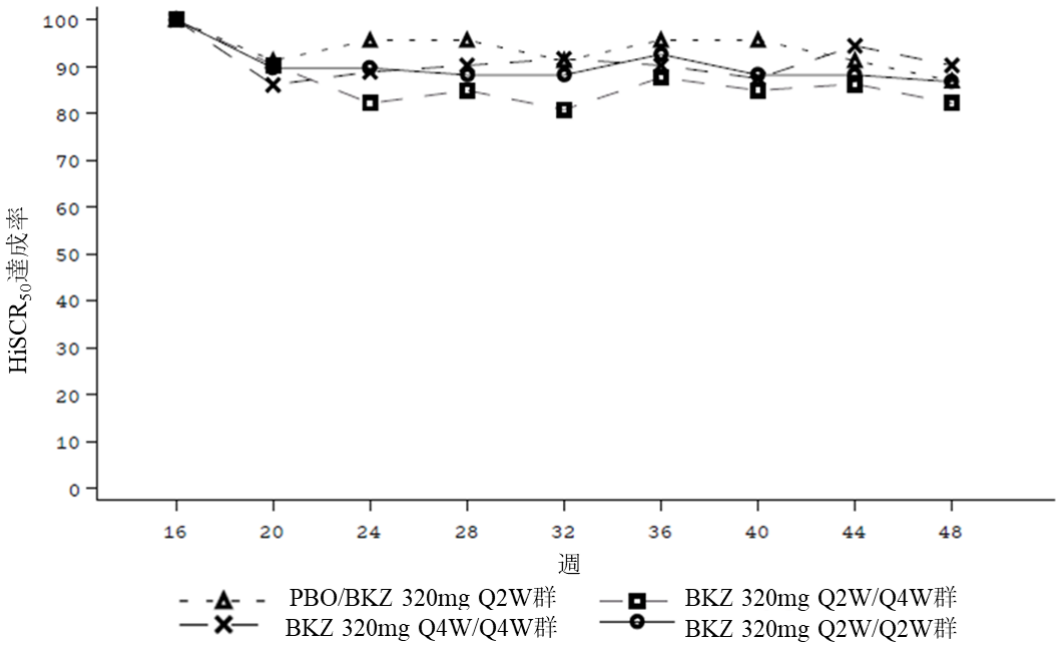
Week 16 に HiSCR$_{50}$ を達成した被験者の HiSCR$_{50}$ 達成率の経時的変化はいずれの投与群でもおおむね同様であり、Week 16～48 にかけて維持された（HS0004 CSR Table 6.3.1.7）。Week 16 に HiSCR$_{75}$

を達成した被験者の $HiSCR_{75}$ 達成率の経時的変化はいずれの投与群でも同様であり、Week 16～48 の各来院時にやや変動がみられたものの、おおむね維持された（HS0004 CSR Table 6.3.1.14）。Week 16 に $HiSCR_{90}$ を達成した被験者の $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群でおおむね同様であった（HS0004 CSR Table 6.3.1.19）。PBO/BKZ 320mg Q2W 群で Week 16 に $HiSCR_{90}$ を達成した被験者は 4 例のみであったものの、$HiSCR_{90}$ 達成率は Week 48 にかけて高く維持された。

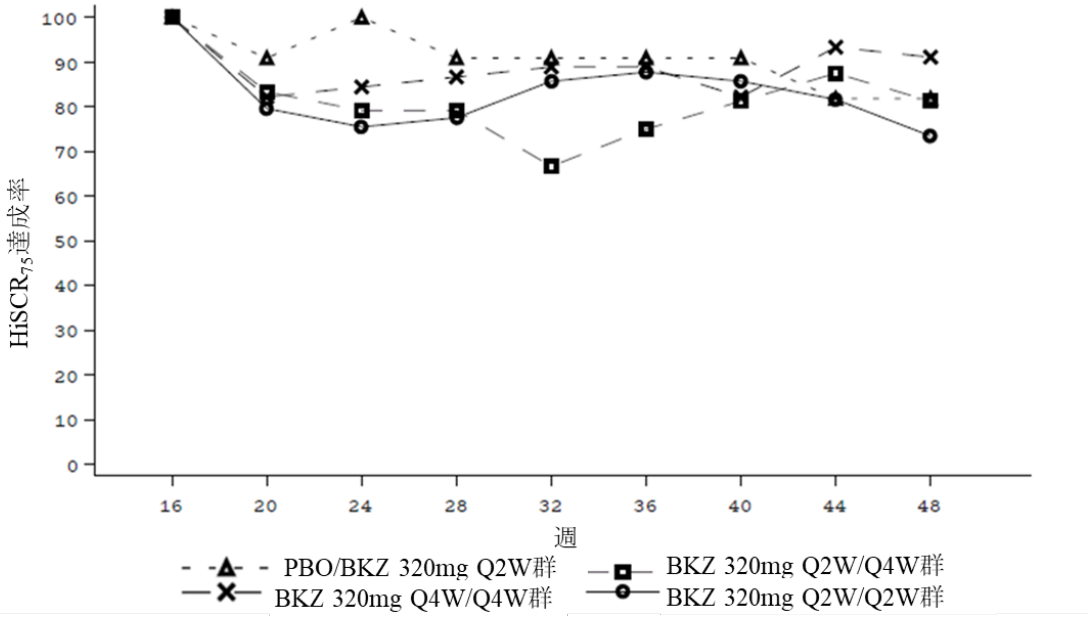
Week 16 に $HiSCR_{100}$ を達成した被験者の $HiSCR_{100}$ 達成率（MS-LOCF）を HS0004 CSR Table 6.3.1.24 に要約し、$HiSCR_{100}$ 達成率の経時的変化のプロット図（MS-LOCF）を HS0004 CSR Figure 1.5.5 に示した。

図 2-11　Week 16 に $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ を達成した被験者の維持期間における $HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の経時的変化−HS0004 試験［MS（LOCF）］

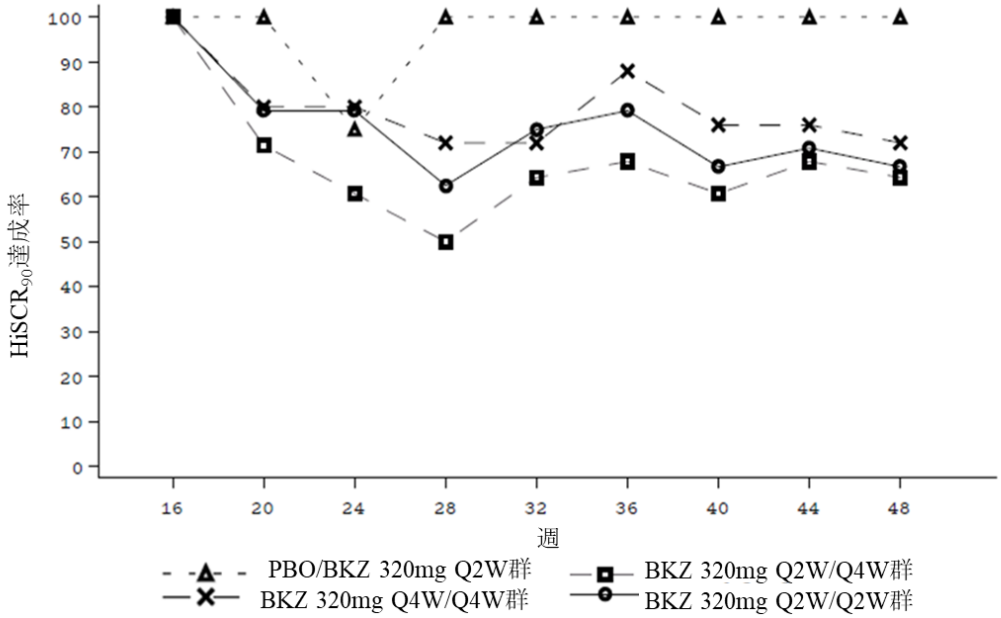
$HiSCR_{50}$ 達成率



HiSCR$_{75}$ 達成率



HiSCR$_{90}$ 達成率



AB : 膿瘍、AN : 膿瘍及び炎症性結節、BKZ : ビメキズマブ、DT : 排膿性瘻孔、ITP : 導入期間、LOCF : last observation carried forward、MS : 維持期間解析対象集団、PBO : プラセボ

Note: A HiSCRxx (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 AB or DT count.

Note: LOCF was used here as the model for multiple imputation does not converge.

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: The number of Week 16 responders (N) included in the summaries for each variable (Placebo/BKZ 320mg Q2W, BKZ 320mg Q4W/Q4W, BKZ 320mg Q2W/Q4W, BKZ 320mg Q2W/Q2W, respectively) are as follows: HiSCR$_{50}$ – N=23, N=72, N=73, N=68; HiSCR$_{75}$ – N=11, N=45, N=48, N=49; HiSCR$_{90}$ – N=4, N=25, N=28, N=24.

Data sources: HS0004 CSR Figure 1.1.7, HS0004 CSR Figure 1.3.7, and HS0004 CSR Figure 1.4.5

2.1.2.3.4 IHS4 スコアのベースラインからの変化量

IHS4 スコアのベースラインからの絶対変化量（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-20 に示した。

BKZ 投与群では投与開始早期に IHS4 スコアの臨床的に意義のある減少が認められ、Week 48 にかけて維持又は改善した。各投与群のベースラインの IHS4 スコアの平均値の範囲は 30.4～35.5 であり、「重症」に該当するスコア（11 以上）であった。

全体的に、IHS4 スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で Week 2 から顕著に大きく減少し、Week 16 までの各来院時で一貫して大きく減少した。用量反応性は認められなかった。Week 48 に BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群の多くの被験者で IHS4 スコアが「重症」カテゴリー未満に減少し、用量反応性は認められなかった（HS0004 CSR Table 6.3.17.3）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 16～20 に IHS4 スコアの平均値がベースラインから速やかに減少し、Week 48 に他の BKZ 群と同様の IHS4 スコアの変化が認められた。

いずれの投与群でも、IHS4 スコアのベースラインからの継続的な改善（50%を超える減少）が Week 48 にかけて認められ、用量反応性は認められなかった。

表 2-20　IHS4 スコアのベースラインからの絶対変化量−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

		PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=74	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=145	全 BKZ Q2W 群 N=291
ベースライン	平均値 (標準誤差)	30.4 (2.2)	32.3 (2.1)	35.5 (2.9)	33.2 (1.9)	34.4 (1.7)
Week 2	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−1.4 (0.9)	−6.7 (1.0)	−7.6 (1.2)	−7.2 (0.9)	−7.3 (0.8)
Week 4	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−3.5 (1.1)	−9.5 (1.1)	−12.6 (1.4)	−9.7 (1.3)	−11.1 (0.9)
Week 12	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−6.7 (1.6)	−12.4 (1.6)	−17.3 (2.0)	−12.8 (1.6)	−15.2 (1.3)
Week 16	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−6.8 (1.9)	−14.7 (1.6)	−19.8 (1.9)	−15.4 (1.7)	−17.7 (1.3)
Week 20	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−13.5 (2.0)	−14.8 (1.7)	−20.9 (2.0)	−16.7 (1.9)	NA
Week 24	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−16.3 (2.1)	−15.1 (1.9)	−21.3 (2.1)	−17.7 (1.9)	NA
Week 32	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−18.9 (2.3)	−18.7 (1.8)	−22.5 (2.1)	−20.5 (2.0)	NA
Week 48	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−20.9 (2.3)	−19.5 (1.8)	−23.2 (2.1)	−21.6 (2.0)	NA

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、NA：該当せず、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event ware treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

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: HS0004 CSR Table 6.3.17.1

2.1.2.3.5 HS-PGA のベースラインからの変化

全体的に、Week 16 に HS-PGA が「極めて重症」から「重症」未満のカテゴリーに変化した被験者数は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で多かった（HS0004 CSR Table 6.3.18.2）。用量反応性は認められなかった。

BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群では、Week 48 に HS-PGA が「重症」未満のカテゴリーに変化した被験者の割合が高く、用量反応性は認められなかった（HS0004 CSR Table 6.3.18.2）。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 48 に他の BKZ 群と同様の変化が認められた。

2.1.2.3.6 病変数のベースラインからの変化量及び変化率

病変数の平均値のベースラインからの減少率の経時的変化（RS）を図 2-12 に示した。

全体的に、ベースラインの病変数の分布は投与群間で同程度であった（HS0004 CSR Table 6.3.6.1、Table 6.3.7.1、Table 6.3.8.1、Table 6.3.9.1）。

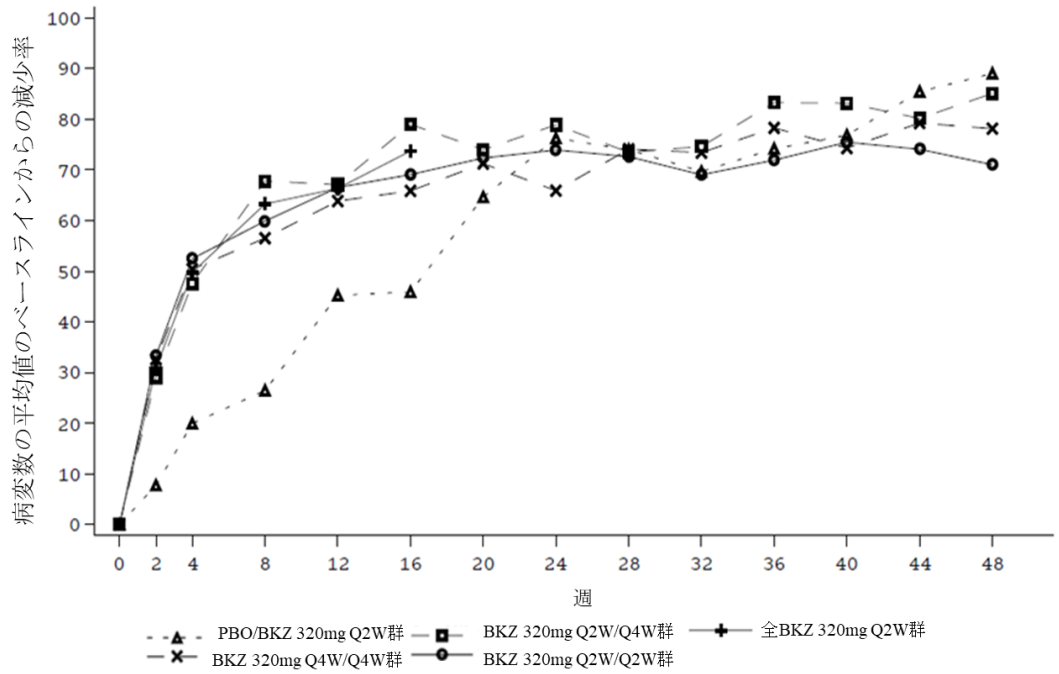
$HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率の結果と一致して、HiSCR を構成する病変数（膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔）の平均値のベースラインからの減少率は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で大きかった（HS0004 CSR Table 6.3.6.1、Table 6.3.7.1、Table 6.3.8.1、Table 6.3.9.1）。病変数の減少に対する BKZ の効果は、Week 2 から速やかに認められ、Week 16 にかけて一貫して増加した。Week 16 の炎症性結節の総数の改善率は BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で大きかった。

Week 48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群で膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔の総数の改善は持続し、病変数の減少の持続性が認められた。

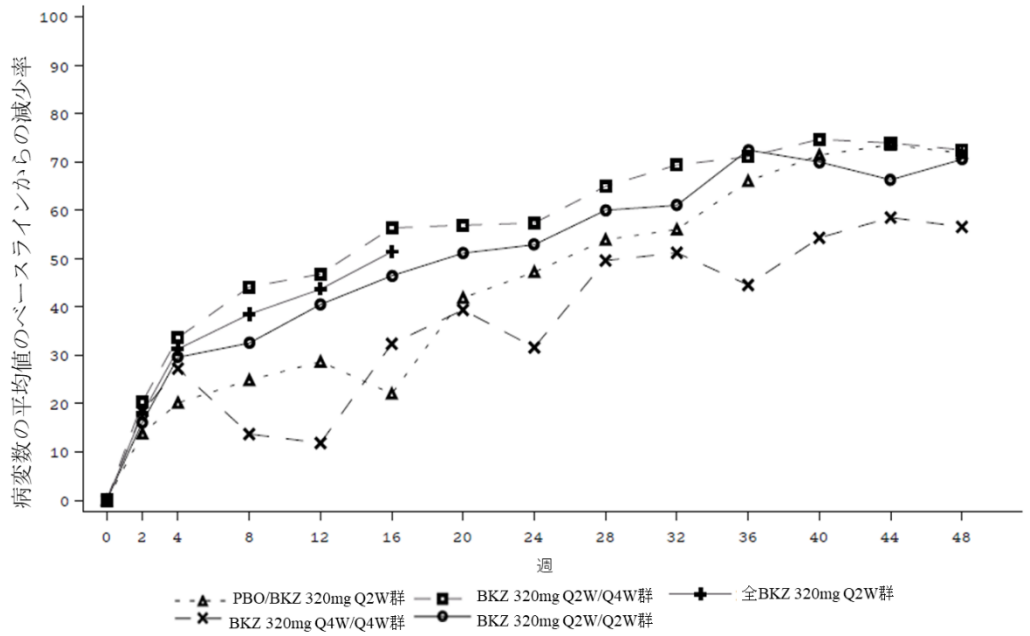
Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 20 から膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔の総数の平均値の減少量及び減少率が顕著に大きくなり、Week 48 にかけて改善の持続が認められた（HS0004 CSR Table 6.3.6.1、Table 6.3.7.1、Table 6.3.8.1、Table 6.3.9.1）。

図 2-12　病変数のベースラインからの減少率の経時的変化–HS0004 試験（RS）

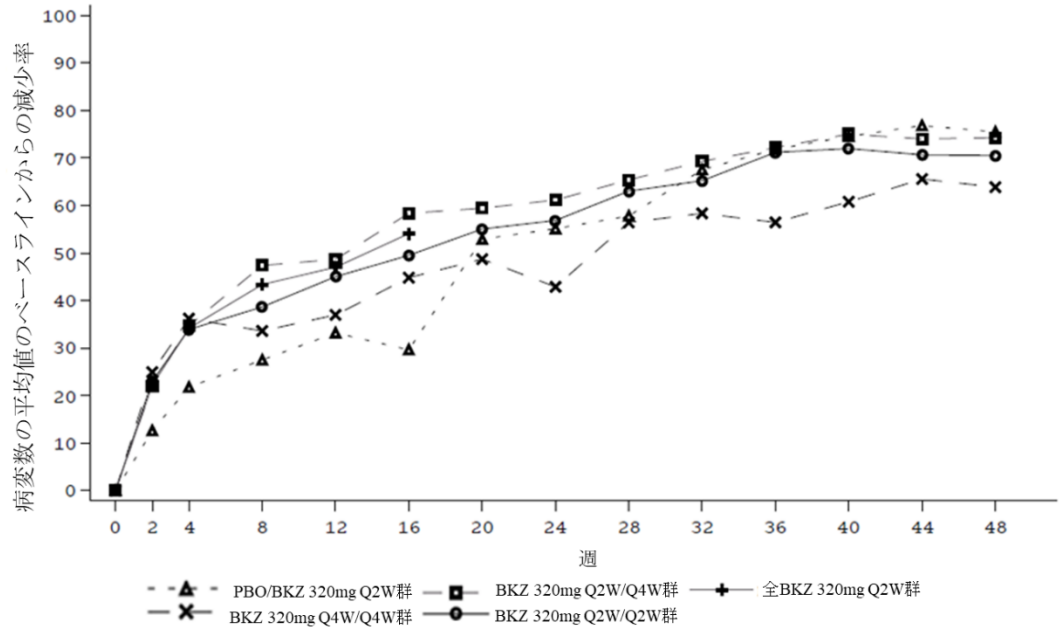
膿瘍



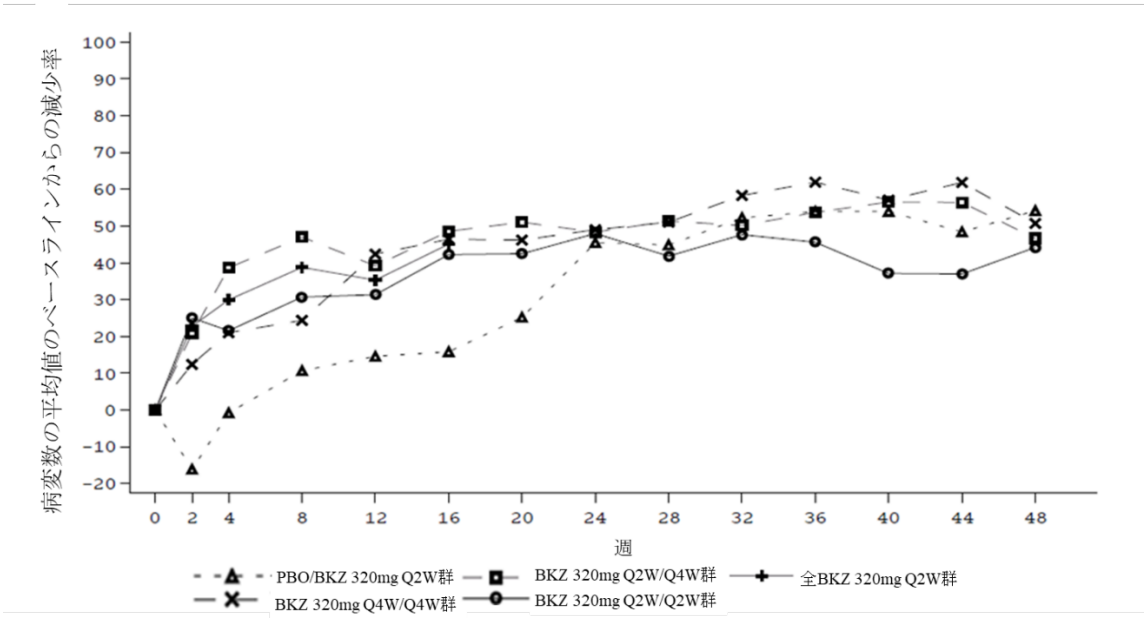
炎症性結節



膿瘍及び炎症性結節



排膿性瘻孔



BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

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 sources: HS0004 CSR Figure 1.2.3, HS0004 CSR Figure 1.2.7, HS0004 CSR Figure 1.2.5, and HS0004 CSR Figure 1.2.1

2.1.2.3.7 膿瘍及び炎症性結節の総数が 0、1 又は 2 となった被験者の割合

$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の結果と一致して、Week 2～16 に膿瘍及び炎症性結節の総数が 0、1 又は 2 となった被験者の割合は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg

Q2W 群で高かった（HS0004 CSR Table 6.3.13.1）。BKZ の効果は Week 2 から速やかに認められ、用量反応性は認められなかった。

Week 16～48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で膿瘍及び炎症性結節の総数が 0、1 又は 2 となった被験者の割合の改善は持続し、効果の持続性が認められた（HS0004 CSR Table 6.3.13.1）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 16～28 に膿瘍及び炎症性結節の総数が 0、1 又は 2 となった被験者の割合が顕著に増加し、Week 48 にかけて維持された（HS0004 CSR Table 6.3.13.1）。

2.1.2.3.8 AN_{25}、AN_{50}、AN_{75}、AN_{90}、AN_{100} 達成率

$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率の結果と一致して、AN_{50}、AN_{75}、AN_{90} 達成率は、Week 12 にかけて経時的に上昇し、Week 4～16 に PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で高かった（HS0004 CSR Table 6.3.14.2、Table 6.3.14.3、Table 6.3.14.4）。BKZ の効果は、Week 4 から速やかに認められ、用量反応性は認められなかった。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、Week 16～32 に AN_{50}、AN_{75}、AN_{90} 達成率が顕著に上昇した（HS0004 CSR Table 6.3.14.2、Table 6.3.14.3、Table 6.3.14.4）。

Week 32～48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群で AN_{50}、AN_{75}、AN_{90} 達成率は維持され、効果の持続性が認められた（HS0004 CSR Table 6.3.14.2、Table 6.3.14.3、Table 6.3.14.4）。

2.1.2.3.9 Week 48 までの病変の再燃

導入期間及び維持期間の病変が再燃した被験者の割合は、Week 16 までの PBO 群も含め、すべての投与群で同程度であった。導入期間及び維持期間のいずれかの時点で病変が再燃した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 43.6%、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で 51.2%、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で 48.6%、PBO/BKZ 320mg Q2W 群で 37.9%であった（HS0004 CSR Table 6.3.15.1）。

Week 16 までの病変の再燃については 2.1.2.2.2 項に示した。

2.1.2.3.10 導入期間の皮膚疼痛（HSSDD）の改善

HSSDD を完了した被験者の割合は投与群間で同程度であった（HS0004 CSR Table 6.3.21.17）。

最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）は、ベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者において、HSSDD で評価する最も強い皮膚疼痛スコアがベースラインから 3 以上減少した場合と定義した。

最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）を解析した結果、BKZ 初回投与後、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群共に投与開始早期の Week 2 に治療効果が認められた。改善率はその後も継続して上昇し、いずれの投与群でも Week 16 まで維持された（HS0004 CSR Table 6.3.21.5）。

また、HS を対象とした試験（Kimball et al, 2016）で従来及び近年用いられている改善の定義を用いて、HSSDD で評価する最も強い皮膚疼痛スコア及び平均的な皮膚疼痛スコアのデータに基づく

補助解析を行った。導入期間の皮膚疼痛の改善（ベースラインの皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者において 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 30%以上かつ 1 ポイント以上減少した場合と定義）の解析結果は、最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）の結果と一致し、それを支持するものであり、皮膚疼痛に対する BKZ の効果が確認された（HS0004 CSR Table 6.3.21.10）。平均的な皮膚疼痛（HSSDD）の変化を評価した同様の解析結果も、最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善の解析結果と一致し、それを支持するものであり、皮膚疼痛に対する BKZ の効果が確認された（HS0004 CSR Table 6.3.21.12）。

2.1.2.3.11 維持期間の皮膚疼痛（HSSQ）の改善

皮膚疼痛（HSSQ）の改善は、ベースラインの皮膚疼痛スコアが 3 以上の被験者において HSSQ で評価する皮膚疼痛スコアがベースラインから 30%以上かつ 1 ポイント以上減少した場合と定義した。

皮膚疼痛（HSSQ）の改善の解析結果は、最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善（臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準に基づく）の解析結果（2.1.2.3.10 項）と一致し、皮膚疼痛に対する BKZ の効果を支持するものであった。

皮膚疼痛（HSSQ）の改善の解析では、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で、Week 16～48 にかけて改善率が十分に維持された（HS0004 CSR Table 6.3.22.2）。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、切替え後 2 週間（Week 18）以内に改善率が速やかに上昇し、Week 18 までに他の BKZ 群と同程度となった。

2.1.2.3.12 化膿性汗腺炎のその他の症状のベースラインからの絶対変化

HSSDD の臭気スコア、排膿又は毛細血管性出血スコア及びそう痒スコアを解析した結果、BKZ 初回投与後（投与開始早期の Week 2）に治療効果が認められ、ベースラインからの改善が Week 16 にかけて継続した（HS0004 CSR Table 6.3.21.13、Table 6.3.21.14、Table 6.3.21.16）。HSSQ の臭気スコア、排膿又は毛細血管性出血スコア及びそう痒スコアの解析結果では、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で、Week 16～48 にかけてベースラインからの改善が維持された（HS0004 CSR Table 6.3.22.1）。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、切替え後にベースラインからの改善が認められ、Week 18 までに他の BKZ 群と同程度になった。

2.1.2.3.13 HiSQOL 総スコア及び下位尺度スコアのベースラインからの絶対変化量

HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量（RS-MI-MCMC／単調回帰法）を表 2-21 に示した。

Week 16 の HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−5.8（1.3）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−10.3（1.1）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−10.9（0.7）］で大きく減少（すなわち改善）した。

HiSQOL 総スコアの臨床的に意義のある改善は投与開始早期の Week 4 から認められ、Week 4 の HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、BKZ 320mg Q4W 群で −6.9（0.9）及び BKZ 320mg Q2W 群で−7.2（0.6）であった。改善は Week 48 にかけて持続し、Week 48

の HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で−13.4（1.1）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で−13.4（1.2）、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で−12.5（1.2）であり、HiSQOL 総スコアの約 2 倍の減少が認められた。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、BKZ 投与開始 16 週後（Week 32）に HiSQOL 総スコアの改善が認められた。HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、Week 32 に−13.4（1.6）及び Week 48 に−15.6（1.6）であり、減少の程度は他の BKZ 群と同程度であった。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）についても同様の改善が認められた（HS0004 CSR Table 6.3.26.2）。なお、導入期間では HiSQOL を Week 4 及び 16 に評価したが、PBO 投与から BKZ 投与に切り替えた被験者では Week 16 の BKZ 投与時に評価した。

表 2-21 HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量−HS0004 試験（RS、MI-MCMC／単調回帰法）

		PBO/BKZ 320mg Q2W 群 N=74	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=144	BKZ 320mg Q2W/Q4W 群 N=146	BKZ 320mg Q2W/Q2W 群 N=145	全 BKZ Q2W 群 N=291
ベースライン	平均値 (標準誤差)	27.0 (1.6)	23.4 (1.1)	24.5 (1.1)	24.0 (1.0)	24.3 (0.8)
Week 4	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−2.6 (1.2)	−6.9 (0.9)	−7.6 (0.8)	−6.9 (0.9)	−7.2 (0.6)
Week 16	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−5.8 (1.3)	−10.3 (1.1)	−10.3 (1.0)	−11.3 (0.9)	−10.9 (0.7)
Week 32	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−13.4 (1.6)	−11.6 (1.1)	−11.7 (1.1)	−12.8 (1.1)	NA
Week 48	ベースラインからの平均変化量 (標準誤差)	−15.6 (1.6)	−13.4 (1.1)	−13.4 (1.2)	−12.5 (1.2)	NA

BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、NA：該当せず、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Intermittent missing data were imputed using MI with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event ware treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

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: HS0004 CSR Table 6.3.26.1

2.1.2.3.14 DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量

Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量を 2.1.2.2.3 項に示した。

BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群では、Week 16 にかけて PBO 群と比較して DLQI 総スコアがベースラインから大きく減少（すなわち改善）した（HS0004 CSR Table 6.3.23.1）。

DLQI 総スコアの改善は投与開始早期の Week 4 から認められ、Week 4 の DLQI 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、BKZ 320mg Q4W 群で−3.2（0.4）及び BKZ 320mg Q2W 群で−3.0（0.3）であった（HS0004 CSR Table 6.3.23.1）。DLQI 総スコアの臨床的に意義のある改善は Week 32 にかけて認められ、Week 48 まで維持された。DLQI 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、Week 32 に BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で−5.8（0.5）、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で−4.8（0.6）及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で−5.7（0.5）であり、Week 48 にそれぞれ−6.1（0.5）、−5.4（0.6）及び−5.3（0.6）であった。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、BKZ 投与開始早期の Week 20 に DLQI 総スコアの改善［ベースラインからの平均変化量（標準誤差）：−4.9（0.8）］が認められ、Week 20 までに他の BKZ 群と同程度となり、改善が Week 48［−6.7（0.8）］まで維持された。

2.1.2.3.15 DLQI 改善率

DLQI 改善率は、Week 16 にかけて PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で大きかった（HS0004 CSR Table 6.3.24）。DLQI 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q2W 群で、Week 48 にかけて改善が持続した。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、DLQI 改善率が BKZ 投与開始 4 週後（Week 20）に上昇し、Week 20 までに他の BKZ 群と同程度になり、Week 48 にかけて改善が持続した（HS0004 CSR Table 6.3.24）。

2.1.2.3.16 DLQI 総スコアで臨床的に意味のある最小の差を達成した被験者の割合

DLQI 総スコアで MCID を達成した被験者の割合は、DLQI 改善率と一致する結果であった（HS0004 CSR Table 6.3.25、2.1.2.3.15 項）。

2.1.2.4 部分集団解析

導入期間及び維持期間の評価時点別の $HiSCR_{50}$ 達成率（HS0004 CSR Table 6.4.7.1）、$HiSCR_{75}$ 達成率（HS0004 CSR Table 6.4.7.2）、病変の再燃（HS0004 CSR Table 6.4.7.3）及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率（HS0004 CSR Table 6.4.7.4）について、以下の部分集団で部分集団解析を行った。

- 年齢（40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 罹病期間（中央値未満、中央値以上）
- 地域［北米（カナダ、米国）、西欧（フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、スペイン、英国）、中欧／東欧（ブルガリア、チェコ、ハンガリー、ポーランド）、アジア／オーストラリア（オーストラリア、イスラエル、日本）］

- 体重（100kg 以下、100kg 超）
- BMI（25kg/m^2 未満、25～30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上）
- 人種［黒人又はアフリカ系アメリカ人、白人、その他のすべての人種（アメリカ先住民／アラスカ先住民、アジア人、ハワイ先住民／その他太平洋諸島系住民、その他／混血）］
- 無作為化時の全身性抗生物質の使用（あり、なし）
- 過去の生物学的製剤の使用（適応症を問わない）（あり、なし）
- HS に対する過去の生物学的製剤の使用（あり、なし）
- ベースラインの Hurley 病期分類（病期 II、病期 III）
- 鎮痛薬の使用（あり、なし）
- 病変への治療介入（あり、なし）
- 抗 BKZ 抗体発現状況（確認アッセイ：陰性、陽性）
- 導入期間の抗ヒスタミン薬の使用（あり、なし）

また、Week 16 までの最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）及び DLQI 総スコアのベースラインからの変化量（HS0004 CSR Table 6.4.4.1、Table 6.4.5.1）について、追加で部分集団解析を行った。

部分集団解析のすべての結果については HS0004 CSR Section 8.4（subgroup analyses）に示した。

2.1.2.4.1 Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率

Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率について、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（HS0004 CSR Figure 1.9.1、Table 6.4.7.1）。

Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成率について、注目すべき部分集団解析の結果を以下に示した。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（HS0004 CSR Table 3.1.1.1、Table 3.2.1.1、Table 6.4.7.1）。

- 年齢：BKZ 320mg Q2W 群では、40～65 歳未満の被験者（57.7%）と比較して 40 歳未満の被験者（47.3%）で低かった
- 罹病期間：BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で、罹病期間 4.63 年以上の被験者（BKZ 320mg Q4W 群 44.1%及び BKZ 320mg Q2W 群 44.5%、以下同順）と比較して 4.63 年未満の被験者（60.2%及び 57.7%）で高かった
- 地域：BKZ 320mg Q4W 群では、北米及び中欧／東欧の被験者（52.6%及び 48.1%）と比較して西欧の被験者（60.1%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、北米及び西欧の被験者（38.3%及び 49.3%）と比較して中欧／東欧の被験者（61.8%）で高かった
- 体重：BKZ 320mg Q2W 群では、体重 100kg 超の被験者（43.3%）と比較して体重 100kg 以下の被験者（55.0%）で高かった
- BMI：BKZ 320mg Q4W 群では、BMI 25～30kg/m^2 未満及び 30kg/m^2 以上の被験者（46.1%及び 49.1%）と比較して 25kg/m^2 未満の被験者（74.1%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、BMI

30kg/m^{2}以上の被験者（45.3%）と比較して25kg/m^{2}未満及び25～30kg/m^{2}未満の被験者（53.4%及び59.7%）で高かった

- 人種：BKZ 320mg Q4W群では、白人及びその他のすべての人種（50.7%及び50.2%）と比較して黒人又はアフリカ系アメリカ人（69.6%）で高かった。BKZ 320mg Q2W群では、その他のすべての人種(39.4%)と比較して白人及び黒人又はアフリカ系アメリカ人(52.6%及び46.8%)で高かった
- Hurley病期分類：BKZ 320mg Q2W群では、Hurley病期分類で病期IIIの被験者（42.4%）と比較して病期IIの被験者（58.1%）で高かった
- 病変への治療介入：BKZ 320mg Q4W群及びBKZ 320mg Q2W群で、病変への治療介入なしの被験者（BKZ 320mg Q4W群 53.7%及びBKZ 320mg Q2W群 51.3%、以下同順）と比較して治療介入ありの被験者（36.5%及び32.2%）で低かった

2.1.2.4.2 Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率について、抗BKZ抗体陽性の被験者を除く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（HS0004 CSR Figure 1.9.2、Table 6.4.7.2）。

Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率について、注目すべき部分集団解析の結果を以下に示した。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（HS0004 CSR Table 3.1.1.1、Table 3.2.1.1、Table 6.4.7.2）。

- 年齢：BKZ 320mg Q2W群では、40～65歳未満の被験者（42.8%）と比較して40歳未満の被験者（30.2%）で低かった
- 罹病期間：BKZ 320mg Q4W群では、罹病期間4.63年以上の被験者（25.5%）と比較して4.63年未満の被験者（38.7%）で高かった
- 地域：BKZ 320mg Q4W群では、西欧及び中欧／東欧の被験者（32.7%及び27.0%）と比較して北米の被験者（40.6%）で高かった
- 体重：BKZ 320mg Q4W群では、体重100kg超の被験者（25.7%）と比較して体重100kg以下の被験者（37.3%）で高かった
- BMI：BKZ 320mg Q4W群では、BMI 25～30kg/m^{2}未満及び30kg/m^{2}以上の被験者（35.3%及び28.1%）と比較して25kg/m^{2}未満の被験者（44.1%）で高かった
- 人種：BKZ 320mg Q4W群では、白人及びその他のすべての人種（31.9%及び25.3%）と比較して黒人又はアフリカ系アメリカ人（39.8%）で高かった。BKZ 320mg Q2W群では、白人及びその他のすべての人種(35.7%及び33.2%)と比較して黒人又はアフリカ系アメリカ人(22.8%)で低かった
- Hurley病期分類：BKZ 320mg Q2W群では、Hurley病期分類で病期IIIの被験者（29.2%）と比較して病期IIの被験者（39.9%）で高かった

2.1.2.4.3 Week 16 の病変の再燃

Week 16 の病変が再燃した被験者の割合は、黒人又はアフリカ系アメリカ人を除くすべての部分集団で BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群と PBO 群で同程度であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人では、病変が再燃した被験者の割合は PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で低かった（HS0004 CSR Figure 1.9.3、Table 6.4.7.3）。

2.1.2.4.4 DLQI 総スコア

DLQI 総スコアについて、鎮痛薬を使用した被験者を除く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 群で一貫した改善が認められた。鎮痛薬を使用した被験者では、DLQI 総スコアの改善の程度は BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群と PBO 群で同程度であった（HS0004 CSR Table 6.4.4.1、Table 6.4.4.2、Table 6.4.4.3）。

2.1.2.4.5 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

最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）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 群で一貫した改善が認められた（HS0004 CSR Table 6.4.5.1、Table 6.4.5.2、Table 6.4.5.3）。

2.1.2.4.6 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に基づく）

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に基づく）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 群で一貫した改善が認められた（HS0004 CSR Figure 1.9.4、Table 6.4.7.4）。

2.1.2.5 有効性の結論

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（$HiSCR_{50}$ 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。

また、本試験では、いずれの BKZ 群でも順位付けされた副次有効性評価項目（Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率）について統計学的有意性が達成された。より厳しい HiSCR の評価基準である $HiSCR_{75}$ 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有効性評価項目の 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 DLQI 総スコア、Week 16 の最も強い皮膚疼痛スコア（HSSDD）、及び 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に基づく）について、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。DLQI 総スコア及び最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率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。重要なこととして、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。

BKZ 投与後、HS の徴候及び症状に関連する有効性評価項目の PBO を上回る改善が示され、被験者の生活への影響が速やか（おおむね 2～4 週間以内）に認められた。これらの改善は Week 16 まで持続し、Week 48 にかけて改善の維持又は更なる改善が認められた。いずれの有効性評価項目についても、BKZ 320mg の Q4W 投与と Q2W 投与で用量反応性は認められなかった。実臨床での HS 患者への全身性抗生物質治療を反映した補助解析では、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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で、BKZ 投与時の改善の程度がより高くなった。

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の顕著な改善が、Week 18（HSSQ）～Week 24 にかけて速やかに認められた。Week 24～32 の改善は、試験全体を通じて BKZ を投与された被験者で認められた改善の程度と一致し、Week 48 まで維持された。

HS は患者の生活に深刻な影響を及ぼす。被験者の健康関連 QOL（HS に特異的な HiSQOL スコア、DLQI 総スコア及び EQ-5D-3L スコア）、仕事の生産性（WPAI-SHP）及び治療薬の満足度（TSQM-9 スコア）の指標となる評価項目について、Week 16 に PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で大きな改善が認められ、いずれの投与群でも改善が Week 48 まで持続した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者では、改善が BKZ 投与開始早期の Week 20～32 から認められ、Week 48 にかけて改善が持続した。

全体的に、IHS4 スコアのベースラインからの平均変化量は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で Week 2 から顕著に大きく減少し、、Week 16 までの各来院時点で一貫して大きく減少した。用量反応性は認められなかった。いずれの投与群でもベースラインから Week 48 にかけて IHS4 スコアの改善の持続（ベースラインから 50%超の減少）が認められた。用量反応性は認められなかった。

病変数（膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔）の平均値のベースラインからの減少率は、多くの場合で Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q2W 群で大きく、Week 16 にかけても一貫して大きかった。これらの減少は持続して認められ、膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔の病変数について、Week 48 にかけて BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び PBO/BKZ 320mg Q2W 群で改善の持続が認められた。

Week 16 の HiSQOL 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−5.8（1.3）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−10.3（1.1）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−10.9（0.7）］で大きく減少（すなわち改善）した。これらは臨床的に意義のある改善であった。Week 48 にかけて、すべての投与群で改善の持続が認められた。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）についても同様の改善が認められ、EQ-5D-3L の結果も HiSQOL の結果と一致した。

2.2 その他の有効性試験

2.2.1 HS0001 試験［HS0001 CSR］

第 II 相臨床試験である HS0001 試験では、中等度～重度の HS を有する被験者（90 例）を、BKZ 皮下投与（ベースラインに負荷用量として 640mg を投与し、以降は Week 10 まで 320mg を Q2W で投与）、アダリムマブ皮下投与（ベースラインに負荷用量として 160mg を投与し、以降は Week 2 に 80mg、Week 4～10 に 40mg を 1 週間隔で投与）、又は PBO 皮下投与のいずれかに無作為に割り付けた。

主要評価項目の結果（Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率）

- 主解析から本試験の主要目的が達成された。Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率が PBO 群と比較して BKZ 群で高くなる事後確率は 99.8%であった
- その他のすべての補助解析及び感度分析で、主要評価項目（Week 12 の $HiSCR_{50}$ 達成率）の主解析と一致する結果が得られ、主解析の結果が支持された

その他の探索的評価項目の結果

皮膚疼痛の患者による全般的評価（PGA）スコア

- Week 12 に皮膚疼痛の PGA スコアがベースラインから 30%以上減少し、かつ 1 単位以上減少した被験者の割合は、PBO 群（36.8%）と比較して BKZ 群（64.3%）で高かった

病変数

- HiSCR を構成する病変数の平均値は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群でベースラインから大きく減少し、Week 12 にかけても一貫して BKZ 群で大きく減少した

病変の再燃

- 治療期間中のいずれかの時点で病変の再燃が認められた被験者の割合は、PBO 群の 52.4%（11 例）と比較して BKZ 群では 8.7%（4 例）と低かった。病変の再燃が認められた被験者の割合は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群で低く、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で低かった

IHS4 スコア

- IHS4 スコアの平均値は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群で著しく大きく減少し、Week 12 までの各評価時点でも一貫して BKZ 群で著しく大きく減少した

HS-PGA

- Week 12 の HS-PGA がベースラインの「極めて重症」から「重症」未満のカテゴリーに改善した被験者は、PBO 群と比較して BKZ 群で多かった。Week 12 の HS-PGA が「なし」、「ごく軽症」及び「軽症」に該当する被験者も、PBO 群と比較して BKZ 群で多かった

DLQI 総スコア

- DLQI 総スコアの平均値は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群でベースラインから大きく減少（すなわち健康関連 QOL が改善）し、Week 12 にかけても一貫して BKZ 群で大きく減少した

BKZ の臨床反応の深さ

- HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成率は、Week 2 に PBO 群と比較して BKZ 群で高く、Week 12 にかけても一貫して BKZ 群で高かった。また、アダリムマブ群と比較して BKZ 群でより深い臨床反応が認められ、HiSCR$_{75}$ 及び HiSCR$_{90}$ 達成率は Week 4～12 までのすべての評価時点で一貫して BKZ 群で高かった

本試験のすべての結果については HS0001 CSR に示した。本試験の結果の概要については ISE Section 3.2.1 に示した。

2.3 長期試験

2.3.1 HS0005 試験（日本人被験者の結果）［HS0005 Week 16 Japan CSR］

HS0005 試験は、HS0003 試験又は HS0004 試験のいずれかを完了した HS を有する成人被験者を対象に、BKZ の長期投与（100 週間まで）を評価する進行中の非盲検継続投与試験である。本試験では、先行試験の Week 36、40 及び 44 の平均病変数を先行試験のベースラインの病変数と比較して算出した HiSCR$_{90}$ 達成状況に基づき、被験者は BKZ 320mg Q2W 又は Q4W の投与を受けた。先行試験における最終投与（Week 44）を終えてからは、被験者は BKZ 自己注射を選択可能とした。

本邦における承認申請のため、すべての日本人被験者（先行試験で PBO 群に割り付けられた被験者を含む）で先行試験（HS0004 試験）及び本試験の通算で BKZ の曝露期間が少なくとも 1 年に達した時点で、入手可能なデータ（長期安全性及び忍容性、長期有効性データを含む）に基づく解析を実施した（HS0005 Week 16 Japan CSR Section 6.2.2.1）。これらの有効性解析には、データカットオフ日（2022 年 11 月 15 日）までに得られた、すべての日本人被験者の本試験の Week 16 来院までのデータが含まれた。また、BKZ の投与方法（自己注射及び非自己注射）別の有効性解析も行った。

2.3.1.1 被験者の内訳及びベースライン特性

試験参加の文書同意が得られた日本人被験者 25 例が非盲検下で本試験の投与を開始した。投与群別の内訳を以下に示した。

- BKZ 320mg Q4W 群 7 例（データカットオフまで同用量での投与を維持）
- BKZ 320mg Q2W 群 15 例（データカットオフまで同用量での投与を維持）
- BKZ 320mg Q4W/Q2W 切替え群 3 例（Week 16、24 及び 32 に各 1 例が BKZ 320mg Q4W 投与から BKZ 320mg Q2W 投与へ用量を切替え）

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間で均衡していた（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 7-2）。

すべての日本人被験者のベースライン特性は、中等度～重度の HS 患者集団の特性を反映していた（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 7-3）。HS に関連する疾患特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 7-3）。投与群間で認められたベースラインの疾患特性の注目すべき差については HS0005 Week 16 Japan CSR Section 7.4.2 に要約した。

2.3.1.2 有効性の結果

有効性副次解析

中等度～重度の HS を有する日本人被験者を対象に、病変、症状及び健康関連 QOL に関する臨床評価指標を用いて有効性副次解析を行った結果、非盲検継続投与期間（Week 16 まで）において先行試験（HS0004 試験）で認められた改善の持続性を支持する結果が得られた。

BKZ 320mg Q4W 投与で本試験を開始した日本人被験者では、先行試験（HS0004 試験）で BKZ 320mg Q4W 群に割り付けられたか本試験開始時に BKZ 320mg Q2W 投与から BKZ 320mg Q4W 投与へ切り替えたかに関わらず、全体的に $HiSCR_{50}$ 達成率及びより厳しい評価基準である $HiSCR_{75}$ 達成率の維持が認められた。BKZ 320mg Q2W 投与で本試験を開始した日本人被験者、又は本試験開始時に BKZ 320mg Q4W 投与から BKZ 320mg Q2W 投与へ切り替えた日本人被験者では、Week 0～16 にかけて $HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率が経時的に更に上昇した。

BKZ の継続投与により、$HiSCR_{90}$ 及び $HiSCR_{100}$ 達成率が経時的に上昇し、BKZ による深い改善がもたらされた。

BKZ の継続投与により、健康関連 QOL（DLQI 総スコア）、疾患症状（HSSQ）及び病変（病変並びに膿瘍及び炎症性結節の総数）に関する評価指標の改善が維持された。

投与方法別の有効性

1 回以上自己注射をした被験者及び自己注射をしなかった被験者の $HiSCR_{50}$ 達成率、$HiSCR_{75}$ 達成率、皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率及び DLQI 総スコアのベースラインからの変化量を解析した。投与方法別の有効性の結果を以下に要約した。

- 全体を通じて、投与方法別の $HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率は本試験の Week 16 までおおむね維持された（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.26.J、Table 6.3.1.27.J）。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率は、投与方法に関わらず、いずれも 100%であった。BKZ 320mg Q2W 群の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率は、自己注射をしなかった被験者で 85.7%（7 例中 6 例）及び 1 回以上自己注射をした被験者で 75.0%（8 例中 6 例）であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.26.J）。BKZ 320mg Q2W 群の Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率は、自己注射をしなかった被験者で 71.4%（7 例中 5 例）及び 1 回以上自己注射をした被験者で 37.5%（8 例中 3 例）であった（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.1.27.J）
- 全体を通じて、投与方法別の皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率は本試験の Week 16 までおおむね維持された（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.22.8.J）。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率は、自己注射をしなかった被験者で 50.0%（2 例中 1 例）、1 回以上自己注射をした被験者で 80.0%（5 例中 4 例）であった。BKZ 320mg Q2W 群の Week 16 の皮膚疼痛スコア（HSSQ）の改善率は、自己注射をしなかった被験者で 71.4%（7 例中 5 例）、1 回以上自己注射をした被験者で 100%（5 例中 5 例）であった
- 全体を通じて、投与方法別の DLQI 総スコアの改善は本試験の Week 16 までおおむね維持された（HS0005 Week 16 Japan CSR Table 6.3.23.9.J）。BKZ 320mg Q4W 群の Week 16 の平均変化量（標準誤差）は、1 回以上自己注射をした被験者では−5.8（2.4）であった。自己注射をしなかった被験者については十分なデータが得られなかったため、DLQI 総スコアのベースラインからの平均変化量を算出しなかった。BKZ 320mg Q2W 群の Week 16 の平均値（標準誤差）は、自己注射をしなかった被験者で−3.1（1.6）、1 回以上自己注射をした被験者で−1.4（0.5）であった

- 投与方法別の有効性データの解析から、投与方法は中等度～重度の HS を有する日本人被験者における BKZ の有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないという結論が支持された

本試験の結果の詳細については、HS0005 Week 16 Japan CSR 及び M2.7.6 に示し、本邦における一部変更承認申請資料に含めた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

Pool E1 及び主要な第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）から得られたデータを本項で検討した。Pool E2 から得られたデータについては 3.2.3 項で検討した。

本項に示した併合解析は事前に ISAP に規定されているが、個々の第 III 相臨床試験と異なり、統計学的比較及び対応する p 値について多重性の制御はしなかった。そのため、併合解析の p 値は多重性を調整していない投与群間の差の程度を示す名目上の値である。

3.1 試験対象集団

3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

3.1.1.1 人口統計学的特性

Pool E1 の人口統計学的特性を表 3-1 に示した。

Pool E1 の人口統計学的特性は、以下に示す項目を除き、全体的に投与群間で均衡していた。

- 40 歳未満の被験者の割合は、BKZ 320mg Q2W 群（61.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（66.0%）で高かった
- 男性の割合は、PBO 群（48.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（39.2%）で低かった。BKZ 320mg Q2W 群の男性の割合は 43.8%であった。女性の割合は、PBO 群（51.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（60.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（56.2%）で高かった
- 体重の中央値は PBO 群（91.9kg）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（98.0kg）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群の体重の中央値は 93.3kg であった
- 体重カテゴリー120kg 以上の被験者及び BMI カテゴリー40kg/m^2 以上の被験者の割合は、PBO 群（それぞれ 21.2%及び 22.6%）と比較して BKZ 320mg Q2W 群（それぞれ 16.2%及び 17.1%）で低かった。BKZ 320mg Q4W 群では、それぞれ 18.1%及び 22.2%であった
- BMI の平均値は、投与群間で同程度であった（範囲：32.68～33.80kg/m^2）
- 北米から参加した被験者の割合は、PBO 群（37.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（42.0%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、北米から参加した被験者の割合は 36.2%であった
- 西欧から参加した被験者の割合は、PBO 群（32.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（26.7%）で低かった。BKZ 320mg Q2W 群では、西欧から参加した被験者の割合は 29.0%であった
- 非喫煙者の割合は、PBO 群（36.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（41.3%）で高かった。BKZ 320mg Q2W 群では、非喫煙者の割合は 37.4%であった。喫煙者の割合は、PBO 群（51.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（43.8%）及び BKZ 320mg Q2W 群（45.0%）で低かった

全被験者の平均年齢は 36.6 歳（範囲：18～78 歳）であった。半数超が女性（56.8%）であり、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。喫煙者は 45.6%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。

Pool E1 の人口統計学的特性は、個々の第 III 相臨床試験で報告された人口統計学的特性と同様であった（HS0003 Week 48 CSR Table 3.1.1.1、HS0004 CSR Table 3.1.1.1）。

個々の第 III 相臨床試験間で違いが認められた項目は、性別（HS0003 試験：女性 63.0%及び男性 37.0%、HS0004 試験：女性 50.7%及び男性 49.3%）、地理的地域（HS0003 試験：北米 46.7%、中欧／東欧 8.9%及び西欧 36.0%、HS0004 試験：北米 29.3%、中欧／東欧 42.2%及び西欧 21.8%）及び BMI カテゴリー30kg/m^2 以上（HS0003 試験 64.2%、HS0004 試験 54.2%）であった（HS0003 Week 48 CSR Table 3.1.1.1、HS0004 CSR Table 3.1.1.1）。

表 3-1　人口統計学的特性−Pool E1

人口統計学的特性の値/ 統計量	PBO 群 N=146 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=288 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=580 n (%)	全 BKZ 群 N=868 n (%)	全被験者 N=1014 n (%)
年齢 (歳)					
平均値	37.3	35.8	36.9	36.5	36.6
中央値 (最小値, 最大値)	35.0 (18, 69)	34.0 (18, 78)	35.5 (18, 72)	35.0 (18, 78)	35.0 (18, 78)
年齢カテゴリー, n (%)					
40 歳未満	91 (62.3)	190 (66.0)	354 (61.0)	544 (62.7)	635 (62.6)
40～65 歳未満	50 (34.2)	95 (33.0)	216 (37.2)	311 (35.8)	361 (35.6)
65 歳以上	5 (3.4)	3 (1.0)	10 (1.7)	13 (1.5)	18 (1.8)
性別, n (%)					
男性	71 (48.6)	113 (39.2)	254 (43.8)	367 (42.3)	438 (43.2)
女性	75 (51.4)	175 (60.8)	326 (56.2)	501 (57.7)	576 (56.8)
体重 (kg), n (%)					
平均値 (標準偏差)	97.5 (24.3)	99.0 (23.6)	96.3 (24.8)	97.2 (24.4)	97.2 (24.4)
中央値 (最小値, 最大値)	91.9 (52, 172)	98.0 (54, 196)	93.3 (48, 189)	95.0 (48, 196)	94.6 (48, 196)
体重カテゴリー, n (%)					
70kg 未満	11 (7.5)	24 (8.3)	68 (11.7)	92 (10.6)	103 (10.2)
70～95kg 未満	68 (46.6)	105 (36.5)	231 (39.8)	336 (38.7)	404 (39.8)
95～120kg 未満	36 (24.7)	106 (36.8)	184 (31.7)	290 (33.4)	326 (32.1)
120kg 以上	31 (21.2)	52 (18.1)	94 (16.2)	146 (16.8)	177 (17.5)
欠測	0	1 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.5)	4 (0.4)
BMI (kg/m^2)					
平均値 (標準偏差)	33.10 (8.25)	33.80 (7.91)	32.68 (8.20)	33.05 (8.12)	33.06 (8.13)
中央値 (最小値, 最大値)	31.29 (17.3, 54.9)	32.94 (19.3, 65.7)	31.18 (17.2, 65.5)	31.96 (17.2, 65.7)	31.80 (17.2, 65.7)
BMI カテゴリー, n (%)					
25kg/m^2 未満	26 (17.8)	35 (12.2)	96 (16.6)	131 (15.1)	157 (15.5)
25～30kg/m^2 未満	41 (28.1)	69 (24.0)	143 (24.7)	212 (24.4)	253 (25.0)
30～35kg/m^2 未満	23 (15.8)	66 (22.9)	138 (23.8)	204 (23.5)	227 (22.4)
35～40kg/m^2 未満	23 (15.8)	53 (18.4)	101 (17.4)	154 (17.7)	177 (17.5)
40kg/m^2 以上	33 (22.6)	64 (22.2)	99 (17.1)	163 (18.8)	196 (19.3)
欠測	0	1 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.5)	4 (0.4)
人種, n (%)					
アメリカ先住民/ アラスカ先住民	0	0	3 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)
アジア人	8 (5.5)	10 (3.5)	24 (4.1)	34 (3.9)	42 (4.1)
黒人	13 (8.9)	34 (11.8)	63 (10.9)	97 (11.2)	110 (10.8)

人口統計学的特性の値/統計量	PBO 群 N=146 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=288 n (%)	BKZ 320mg Q2W 群 N=580 n (%)	全 BKZ 群 N=868 n (%)	全被験者 N=1014 n (%)
ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
白人	119 (81.5)	224 (77.8)	465 (80.2)	689 (79.4)	808 (79.7)
その他/混血	5 (3.4)	17 (5.9)	22 (3.8)	39 (4.5)	44 (4.3)
不明	1 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.5)	5 (0.5)
民族, n (%)					
ヒスパニック又はラテン系	9 (6.2)	23 (8.0)	35 (6.0)	58 (6.7)	67 (6.6)
非ヒスパニック又は非ラテン系	136 (93.2)	265 (92.0)	542 (93.4)	807 (93.0)	943 (93.0)
不明	1 (0.7)	0	3 (0.5)	3 (0.3)	4 (0.4)
地理的地域, n (%)					
北米	54 (37.0)	121 (42.0)	210 (36.2)	331 (38.1)	385 (38.0)
中欧/東欧	33 (22.6)	74 (25.7)	153 (26.4)	227 (26.2)	260 (25.6)
西欧	48 (32.9)	77 (26.7)	168 (29.0)	245 (28.2)	293 (28.9)
アジア/オーストラリア [a]	11 (7.5)	16 (5.6)	49 (8.4)	65 (7.5)	76 (7.5)
喫煙状況, n (%)					
非喫煙者	53 (36.3)	119 (41.3)	217 (37.4)	336 (38.7)	389 (38.4)
喫煙者	75 (51.4)	126 (43.8)	261 (45.0)	387 (44.6)	462 (45.6)
元喫煙者	17 (11.6)	42 (14.6)	92 (15.9)	134 (15.4)	151 (14.9)
欠測	1 (0.7)	1 (0.3)	10 (1.7)	11 (1.3)	12 (1.2)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: No participants were younger than 18 years at date of informed consent.
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.
Note: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
a Asia/Australia also includes Israel, Turkey, and Japan
Data source: ISE Table 2.1.1.1

3.1.1.1.1　Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成状況別の人口統計学的特性

治療反応を示した被験者と示さなかった被験者の間で人口統計学的特性に違いがあるかを評価するため、Week 16 の HiSCR$_{50}$ 達成状況別に人口統計学的特性を要約し、結果を ISE Table 2.1.1.2 に示した。併合データの部分集団別の有効性の結果については 3.3 項に示した。

3.1.1.2　ベースライン疾患特性

Pool E1 のベースライン疾患特性を表 3-2 に示した。

ベースラインの疾患特性は、全体的に中等度～重度の HS の患者集団の特性を反映していた。

HS に関連する疾患特性及びベースラインのその他の疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた。全被験者の罹病期間の平均値は 8.00 年（範囲：0.5～51.3 年）、ベースラインの hs-CRP の平均値は 17.52mg/L であった。全被験者のベースラインの 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。全被験者のうち、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。全被験者の 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。

Pool E1 のベースラインの疾患特性は、個々の第 III 相臨床試験で報告されたベースラインの疾患特性とおおむね同様であった（HS0003 Week 48 CSR Table 3.2.1.1、HS0004 CSR Table 3.2.1.1）。個々の第 III 相臨床試験間で違いが認められた項目は、Hurley 病期分類の病期 II に該当する被験者の割合（HS0003 試験 50.3%、HS0004 試験 61.1%）であった（HS0003 Week 48 CSR Table 3.2.1.1、HS0004 CSR Table 3.2.1.1）。

表 3-2　ベースライン疾患特性−Pool E1

	PBO 群 N=146	BKZ 320mg Q4W 群 N=288	BKZ 320mg Q2W 群 N=580	全 BKZ 群 N=868	全被験者 N=1014
罹病期間 (年)					
平均値	9.75	7.27	7.93	7.71	8.00
中央値 (最小値, 最大値)	6.88 (0.5, 51.3)	4.76 (0.5, 38.5)	5.30 (0.5, 41.3)	5.09 (0.5, 41.3)	5.30 (0.5, 51.3)
罹病期間カテゴリー, n (%) [a]					
中央値 (5.30) 未満	62 (42.5)	155 (53.8)	290 (50.0)	445 (51.3)	507 (50.0)
中央値 (5.30) 以上	84 (57.5)	133 (46.2)	290 (50.0)	423 (48.7)	507 (50.0)
hs-CRP (mg/L)					
n	146	286	573	859	1005
平均値 (標準偏差)	18.82 (26.26)	16.73 (24.64)	17.57 (25.27)	17.29 (25.05)	17.52 (25.22)
中央値 (最小値, 最大値)	10.16 (0.3, 167.5)	8.97 (0.1, 203.5)	8.73 (0.1, 177.3)	8.84 (0.1, 203.5)	8.95 (0.1, 203.5)
IHS4 スコア					
平均値 (標準偏差)	30.6 (21.8)	35.0 (34.0)	34.7 (30.0)	34.8 (31.4)	34.2 (30.2)
中央値 (最小値, 最大値)	25.0 (5, 132)	25.5 (2, 290)	26.0 (4, 293)	26.0 (2, 293)	26.0 (2, 293)
DLQI 総スコア					
n	143	285	568	853	996
平均値 (標準偏差)	12.2 (7.1)	11.7 (7.4)	11.0 (6.6)	11.2 (6.9)	11.4 (6.9)
中央値 (最小値, 最大値)	12.0 (1, 30)	11.0 (0, 30)	11.0 (0, 30)	11.0 (0, 30)	11.0 (0, 30)
HS-PGA, n (%)					
なし	0	0	0	0	0
ごく軽症	0	0	0	0	0
軽症	0	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
中等症	66 (45.2)	131 (45.5)	252 (43.4)	383 (44.1)	449 (44.3)
重症	21 (14.4)	26 (9.0)	62 (10.7)	88 (10.1)	109 (10.7)
極めて重症	59 (40.4)	130 (45.1)	265 (45.7)	395 (45.5)	454 (44.8)
Hurley 病期分類, n (%) [b]					
病期 II	79 (54.1)	160 (55.6)	326 (56.2)	486 (56.0)	565 (55.7)
病期 III	67 (45.9)	128 (44.4)	254 (43.8)	382 (44.0)	449 (44.3)
ベースライン時の抗生物質の使用, n (%)					
あり	11 (7.5)	18 (6.3)	57 (9.8)	75 (8.6)	86 (8.5)
なし	135 (92.5)	270 (93.8)	523 (90.2)	793 (91.4)	928 (91.5)
最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD)					
n	116	250	482	732	848
平均値 (標準偏差)	5.43 (2.50)	5.61 (2.54)	5.41 (2.48)	5.48 (2.50)	5.47 (2.50)
中央値 (最小値, 最大値)	6.00 (0.0, 10.0)	5.93 (0.0, 10.0)	5.57 (0.0, 10.0)	5.69 (0.0, 10.0)	5.71 (0.0, 10.0)
HiSQOL 総スコア					
n	144	285	569	854	998
平均値 (標準偏差)	26.4 (14.1)	25.8 (13.9)	24.6 (12.9)	25.0 (13.3)	25.2 (13.4)
中央値 (最小値, 最大値)	25.5 (1, 59)	25.0 (0, 65)	23.0 (0, 66)	24.0 (0, 66)	24.0 (0, 66)

BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ

Note: Daily scores from the HSSDD were converted to weekly averages. Baseline was computed as the average of the first 7 consecutive days with at least 4 nonmissing daily scores in the 2 weeks prior to the Baseline Visit, not including the Baseline Visit itself.

Note: Duration of disease (years) = (Date of randomization−date of HS diagnosis) / 365.25.

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.

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

	PBO 群 N=146	BKZ 320mg Q4W 群 N=288	BKZ 320mg Q2W 群 N=580	全 BKZ 群 N=868	全被験者 N=1014

Note: All summaries of, grouping by, and inclusion as effects in inferential models, made use of the derived versions of the stratification factors used in randomization. That is, the Hurley Stage at Baseline was derived based on lesion count data recorded in the eCRF at Baseline rather than the received status from the Interactive Response Technology used to assign treatment during randomization. The systemic antibiotic use at Baseline stratum was likewise derived from recorded concomitant medication data in the eCRF rather than from the Interactive Response Technology assigned status.
a Median is determined from all participants.
b Derived Hurley Stage for each participant was the worst overall Hurley Stage derived from the Hurley Stages recorded across all anatomical regions.
Data source: ISE Table 2.2.1.1

3.1.1.2.1 Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成状況別のベースライン疾患特性

治療反応を示した被験者と示さなかった被験者の間でベースラインの疾患特性に違いがあるかを評価するため、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成状況別にベースラインの疾患特性を要約し、結果を ISE Table 2.2.1.2 に示した。

3.1.1.2.2 Hurley 病期分類別のベースライン疾患特性

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。

解剖学的部位別のベースラインの Hurley 病期分類は、投与群間でおおむね同様であった（ISE Table 2.2.1.4）。解剖学的部位及び病変の種類別のベースラインの病変数は、投与群間でおおむね同様であった（ISE Table 4.3.7.1）。

3.2 主要な試験の有効性の比較

本項では Pool E1 並びに主要な第 III 相臨床試験である HS0003 試験及び HS0004 試験の有効性データについて検討した。

Pool E1 の主要評価項目及び副次評価項目の Week 16 の結果の概要を表 3-3 に示した。

有効性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（2.1.1.1 項、2.1.2.1 項）。これらの臨床的に意義のある改善は 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（2.1.1.2.1 項、2.1.2.2.1 項）。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、HS の様々な評価指標に渡って 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 3-3　主要評価項目及び副次評価項目の Week 16 の結果の概要–Pool E1

評価項目	欠測データの補完方法 [a]	BKZ 320mg Q4W 群		BKZ 320mg Q2W 群		評価項目区分
		点推定値 (97.5%信頼区間)	名目上の p 値	点推定値 (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

ABX：抗生物質、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、mNRI：modified non-responder imputation、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

3.2.1 主要評価項目

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率は、HS の 2 つの第 III 相臨床試験の有効性主要評価項目及び Pool E1 の注目すべき有効性主要評価項目であった。

3.2.1.1 Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率

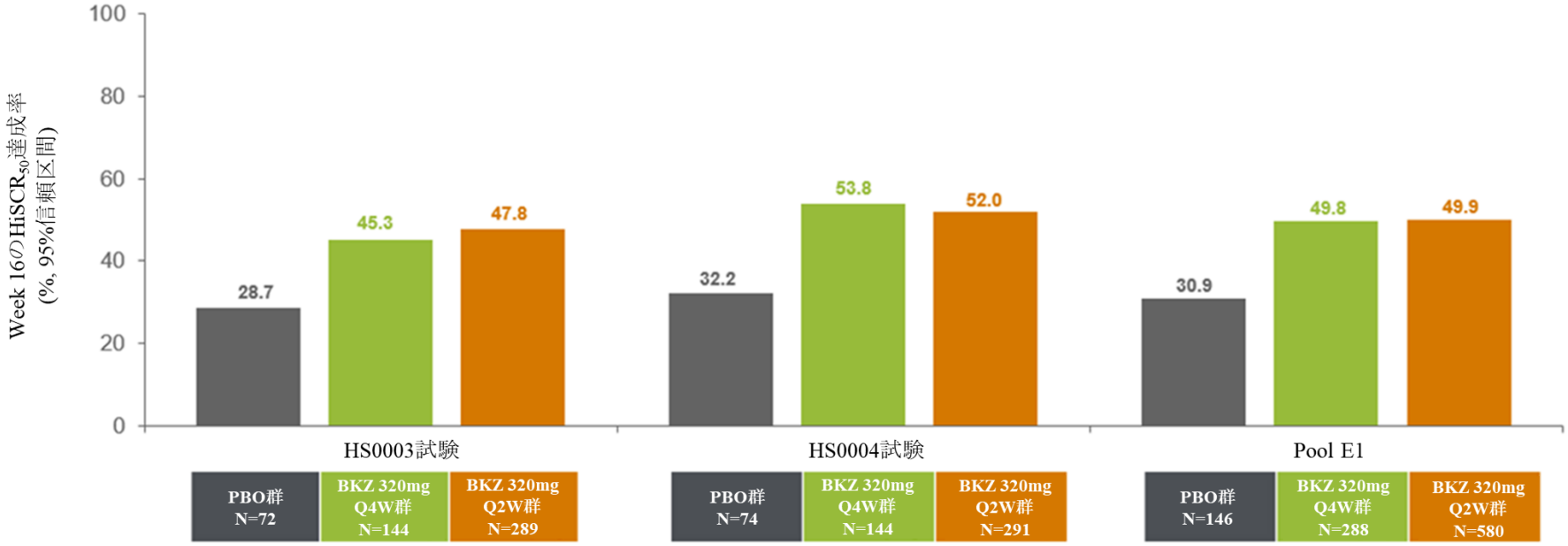
個々の第 III 相臨床試験における Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の結果については 2.1.1.1 項（HS0003 試験）及び 2.1.2.1 項（HS0004 試験）に示した。

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（MI-MCMC／単調回帰法）を表 3-4 に示した。HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率［RS-mNRI（All-ABX）］を図 3-1 に示した。

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%）で共に高かった。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 3-1　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 3-4　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.

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

a Denotes nominal p-value for Pool E1.

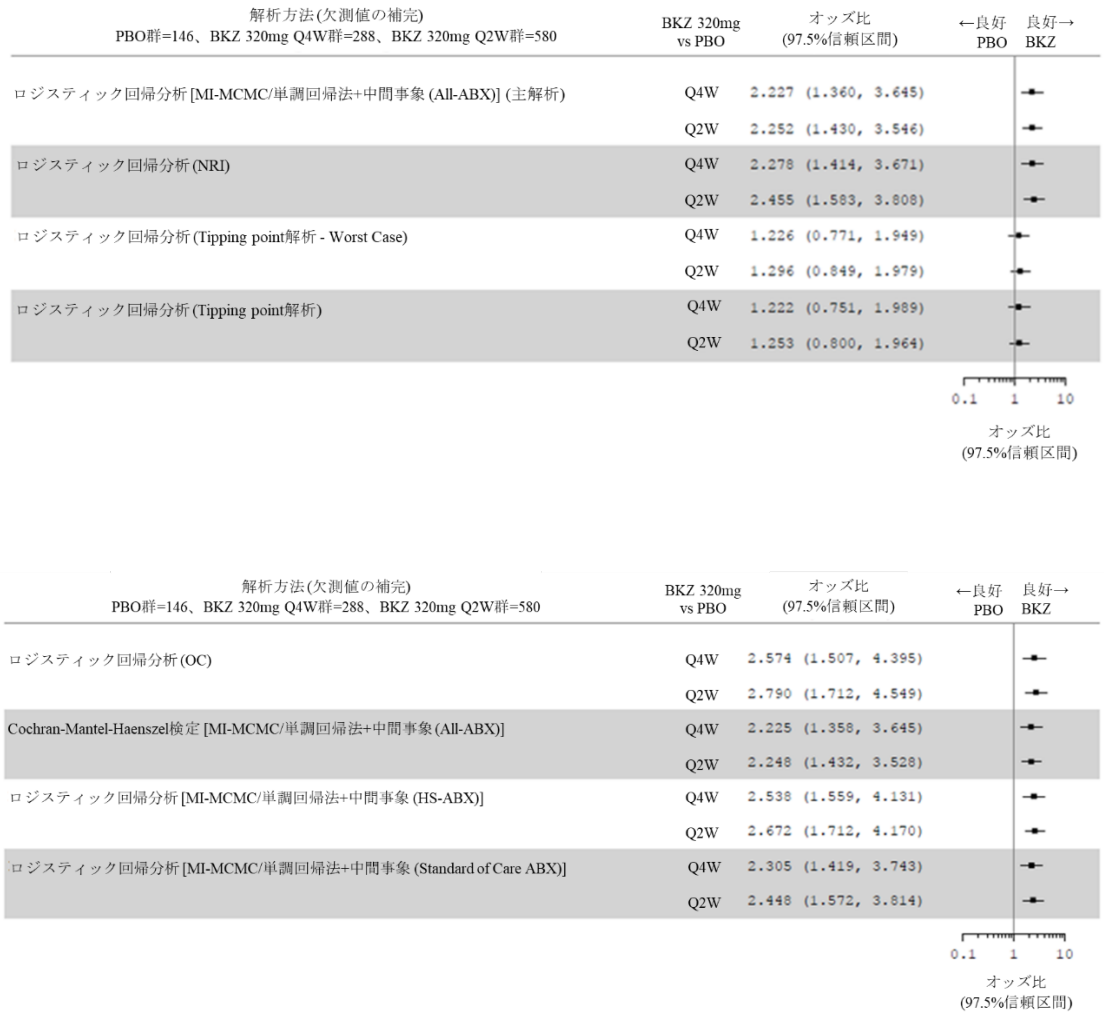
Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.1.1.2, HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.1, HS0004 CSR Table 6.1.1.2, HS0004 CSR Table 6.3.1.1, ISE Table 4.1.2, ISE Table 4.3.1.1

3.2.1.1.1　主要評価項目の感度分析

Pool E1 のフォレストプロットによる Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の補助解析及び感度分析を図 3-2 に示した。

Tipping point 解析を除く感度分析の結果から、Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の主解析の結果が支持された。Tipping point 解析は、欠測データに関して厳しい仮定を用いることで、重要な結果が「覆るかどうか」を評価するためにデザインされた解析である。

図 3-2　フォレストプロットによる Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の補助解析及び感度分析−Pool E1



ABX：抗生物質、AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PBO：プラセボ

Note: ALL-ABX: Participants who take any systemic antibiotic (new or increased dose relative to Baseline) or who discontinue due to AE or lack of efficacy are treated as nonresponders at all subsequent visits. Other missing data are imputed via multiple imputation. Primary analysis method.

Note: HS-ABX: Participants who take systemic antibiotics for HS as identified by the physician or who discontinue due to AE or lack of efficacy are treated as nonresponders at all subsequent visits. Other missing data are imputed via multiple imputation.

Note: Standard of Care ABX is referred to as Class-ABX in other sections of this document. Participants who take these systemic antibiotics at a new or increased dose relative to Baseline are treated as nonresponders at all subsequent visits. In addition, participants who discontinue due to AE or lack of efficacy are treated as nonresponders at all subsequent visits. Other missing data are imputed via multiple imputation.

Data source: ISE Figure 7.5

Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の感度分析について、各解析の結果の参照先を表 3-5 に示した。

表 3-5 主要評価項目の感度分析

解析方法	表番号
Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率–主要評価項目の感度分析	
NRI	ISE Table 4.1.3
Tipping point 解析 – worst case scenario	ISE Table 4.1.4.1
Tipping point 解析	ISE Table 4.1.4.2
MI-MCMC/単調回帰法 – 治療方針ストラテジー	ISE Table 4.1.6
OC	ISE Table 4.1.5
MI-MCMC/単調回帰法 – Cochran-Mantel-Haenszel 検定による解析	ISE Table 4.1.6

MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ

3.2.1.1.2 主要評価項目の補助解析

Pool E1 の Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の主解析［mNRI（All-ABX）］及び 2 つの補助解析［mNRI（HS-ABX）及び mNRI（Class-ABX）］の結果を投与群別に表 3-6 に示した。2 つの補助解析の詳細については 1.3.4.4 項に示した。

いずれの投与群でも、主解析と比較して、2 つの補助解析である 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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で $HiSCR_{50}$ 達成率が高かった。いずれの補助解析からも同様の結果が得られた。更なる詳細については ISE Section 2.6 に示した。

表 3-6　Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−Pool E1（mNRI）

	PBO 群			BKZ 320mg Q4W 群			BKZ 320mg Q2W 群		
	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)
	N=146			N=288			N=580		
$HiSCR_{50}$ 達成率 [% (95%信頼区間)]	30.9 (23.2, 38.5)	33.4 (25.6, 41.2)	33.9 (26.1, 41.7)	49.8 (43.8, 55.7)	56.1 (50.2, 62.0)	54.2 (48.2, 60.2)	49.9 (45.7, 54.0)	56.9 (52.8, 61.1)	55.4 (51.3, 59.6)

ABX：抗生物質、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、ITP：導入期間、mNRI：modified non-responder imputation、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: 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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

Note: All-ABX=any systemic antibiotic use treated as an intercurrent event: This was the primary analysis method defined in the study SAP. It counted all antibiotic use as an intercurrent event (treatment failure) and is designated as mNRI.

Note: Class-ABX=systemic antibiotic use based on standard of care for HS (Dermatology Association, European HS Foundation, European Academy of Dermatology and Venereology, Swiss Consensus Group, Brazilian Society of Dermatology) by drug class were treated as an intercurrent event: Drug coding was used to identify antibiotics used for HS based on international guidelines, and these were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: HS-ABX=systemic antibiotic use for HS rescue (as defined by the Investigator) treated as an intercurrent event: The Case Report Form allowed the Investigator to mark whether an antibiotic was given as rescue medication for HS. In this analysis, only those antibiotics marked as being given as rescue for HS were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Data sources: ISE Table 4.3.1.1, ISE Table 4.3.1.5, ISE Table 4.3.1.7

3.2.2 副次評価項目

HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 の Week 16 の副次評価項目の結果の概要を表 3-7 に示した。

Pool E1 を構成する個々の第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）では、順位付けさ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、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。併合解析でも PBO 投与に対する両 BKZ 投与の優越性が示され、個々の第 III 相臨床試験の結果が支持された。

表 3-7　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 (標準誤差)	−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

3.2.2.1 Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率

個々の第 III 相臨床試験における Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率の結果については 2.1.1.2.1 項（HS0003 試験）及び 2.1.2.2.1 項（HS0004 試験）に示した。

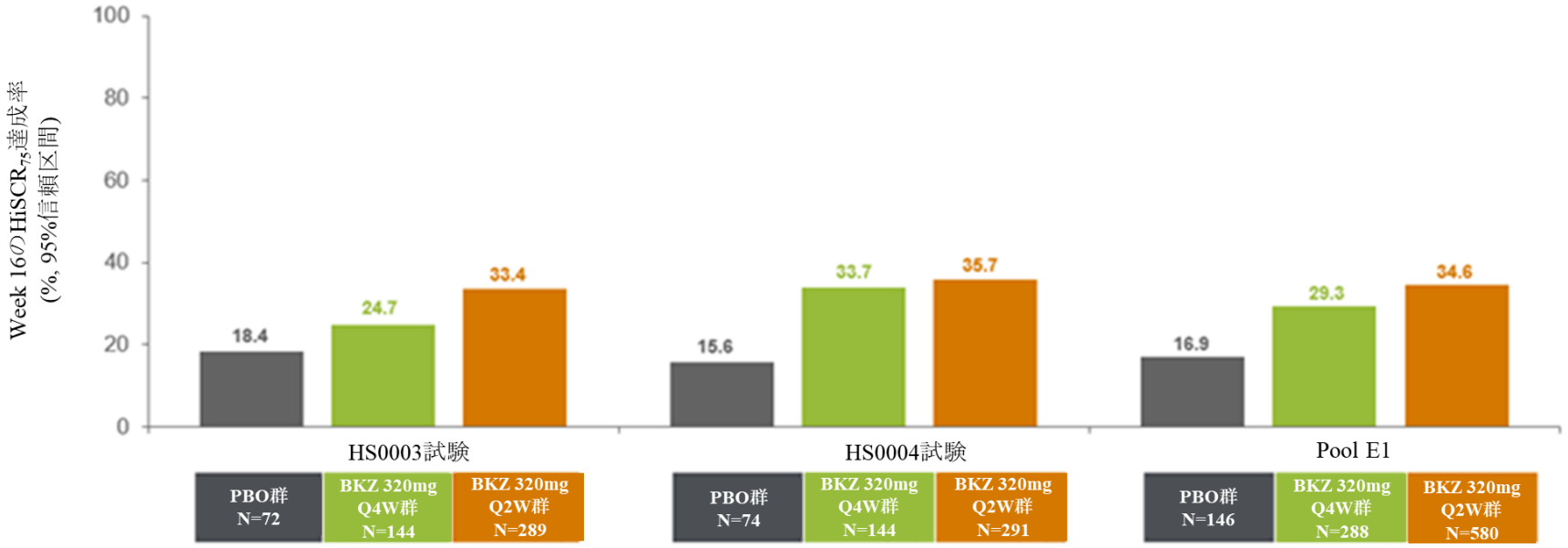
HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 の Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率（MI-MCMC／単調回帰法）を表 3-8 に示した。HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 の Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率［RS-mNRI（All-ABX）］を図 3-3 に示した。

副次評価項目（Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率）は、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（2.1.2.2.1 項、2.1.1.2.1 項）。

Pool E1 では、Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率は PBO 群（16.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（29.3%、名目上の p=0.007）及び BKZ 320mg Q2W 群（34.6%、名目上の p<0.001）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。

図 3-3　Week 16 の HiSCR$_{75}$ 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$_{75}$ 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.
Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.8, HS0004 CSR Table 6.3.1.8, ISE Table 4.3.2.1

表 3-8　Week 16 の HiSCR$_{75}$ 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$_{75}$ 達成率	18.4	24.7	33.4	15.6	33.7	35.7	16.9	29.3	34.6
(95%信頼区間)	(9.3, 27.5)	(17.3, 32.1)	(27.8, 39.1)	(7.2, 24.0)	(25.7, 41.7)	(30.1, 41.3)	(10.8, 23.1)	(23.9, 34.8)	(30.6, 38.6)
調整した達成率	20.3	26.5	35.7	16.3	34.6	36.8	18.2	31.2	36.4
(95%信頼区間)	(9.4, 31.2)	(16.7, 36.4)	(27.0, 44.4)	(6.8, 25.7)	(24.2, 44.9)	(28.4, 45.2)	(11.0, 25.3)	(23.8, 38.5)	(30.4, 42.5)
n/Nsub (%)	13/65 (20.0)	42/124 (33.9)	107/257 (41.6)	12/70 (17.1)	51/133 (38.3)	112/265 (42.3)	25/135 (18.5)	93/257 (36.2)	219/522 (42.0)
PBO に対するオッズ比	—	1.416	2.175	—	2.722	3.007	—	2.039	2.584
95%信頼区間	—	0.683, 2.936	1.123, 4.215	—	1.313, 5.644	1.516, 5.964	—	1.220, 3.408	1.608, 4.150
p 値	—	0.350[a]	0.021	—	0.007	0.002	—	0.007[a]	<0.001[a]
PBO との差	—	6.217	15.352	—	18.299	20.574	—	13.0	18.3
95%信頼区間	—	−6.437, 18.871	3.710, 26.995	—	6.181, 30.417	9.888, 31.260	—	4.2, 21.8	10.4, 26.1

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$_{75}$ 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: Intermittent missing data were imputed using multiple imputation 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.

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

a Denotes nominal p-value.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.1.1, HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.1.8, HS0004 CSR Table 6.2.1.1, HS0004 CSR Table 6.3.1.8, ISE Table 4.2.1, ISE Table 4.3.2.1

3.2.2.2 Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量

個々の第 III 相臨床試験における Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量の結果については 2.1.1.2.2 項（HS0003 試験）及び 2.1.2.2.3 項（HS0004 試験）に示した。

HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 の Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量（MI-MCMC／単調回帰法）を表 3-9 に示した。

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［最小二乗平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−2.476（0.502）、95%信頼区間：−3.461～−1.491］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−4.945（0.393）、95%信頼区間：−5.715～−4.175］及び BKZ 320mg Q2W 群［−4.955（0.314）、95%信頼区間：−5.570～−4.340］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（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。

感度分析

欠測データの補完に OC を用いた、Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量の補助解析から、主解析の結果が確認された（ISE Table 4.2.2.2）。

表 3-9 Week 16 の DLQI 総スコアのベースラインからの絶対変化量−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
記述統計量, n	64	124	250	68	131	264	132	255	514
平均値 (標準偏差)	−2.67 (6.15)	−5.51 (6.47)	−5.01 (6.05)	−3.07 (5.03)	−4.14 (5.35)	−4.49 (5.64)	−2.88 (5.59)	−4.80 (5.95)	−4.74 (5.84)
中央値	−2.00	−5.00	−4.00	−3.00	−3.00	−3.00	−2.00	−4.00	−4.00
Q1, Q3	−6.00, 1.00	−8.50, −2.00	−8.00, −1.00	−6.50, 0.00	−7.00, 0.00	−8.00, 0.00	−6.00, 0.00	−8.00, −1.00	−8.00, −1.00
最小値, 最大値	−20.0, 18.0	−28.0, 10.0	−26.0, 11.0	−17.0, 9.0	−22.0, 9.0	−25.0, 10.0	−20.0, 18.0	−28.0, 10.0	−26.0, 11.0
ANCOVA の結果									
最小二乗平均値 (標準誤差)	−2.532 (0.783)	−5.106 (0.603)	−5.214 (0.472)	−2.382 (0.640)	−4.776 (0.529)	−4.692 (0.405)	−2.476 (0.502)	−4.945 (0.393)	−4.955 (0.314)
95%信頼区間	−4.069, −0.996	−6.287, −3.924	−6.139, −4.289	−3.636, −1.128	−5.813, −3.738	−5.486, −3.897	−3.461, −1.491	−5.715, −4.175	−5.570, −4.340
PBO との差 [a]	—	−2.574	−2.682	—	−2.393	−2.309	—	−2.469	−2.480
95%信頼区間	—	−4.233, −0.914	−4.179, −1.186	—	−3.729, −1.058	−3.530, −1.089	—	−3.531, −1.407	−3.441, −1.518
p 値	—	0.002 [b]	<0.001	—	<0.001 [b]	<0.001 [b]	—	<0.001 [b]	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: Intermittent missing data were imputed using multiple imputation with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event were treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

Note: Least-square mean, difference in LS mean, 95% CI, and p-value were based on ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, and Baseline value as a covariate.

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.

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

a The differences presented were 'BKZ minus PBO'. Negative values indicate an improvement in symptoms.

b Denotes nominal p-value.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.3.1, HS0004 CSR Table 6.2.3.1, ISE Table 4.2.2.1

3.2.2.3 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絶対変化量

個々の第 III 相臨床試験における 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絶対変化量の結果については 2.1.1.2.3 項（HS0003 試験）及び 2.1.2.2.4 項（HS0004 試験）に示した。

HS0003 試験、HS0004 試験及び 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絶対変化量（MI-MCMC／単調回帰法）を表 3-10 に示した。

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［最小二乗平均値（標準誤差）］は PBO 群［−0.971（0.392）、95%信頼区間：−1.742～−0.200］と比較して BKZ 320mg Q2W 群［−2.157（0.225）、95%信頼区間：−2.598～−1.716］で大きく減少（すなわち改善）し、最小二乗平均値の差は統計学的に有意であった（−1.186、p=0.002）。BKZ 320mg Q4W 群［−1.523（0.297）、95%信頼区間：−2.106～−0.939］でも PBO 群と比較して大きく減少（すなわち改善）したが、最小二乗平均値の差の統計学的有意性については評価しなかった（−0.551、名目上の p=0.201）。HS0004 試験では、PBO 群［−0.299（0.334）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−1.197（0.272）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−1.564（0.228）］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［最小二乗平均値（標準誤差）］は、PBO 群［−0.702（0.254）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−1.339（0.204）］及び BKZ 320mg Q2W 群［−1.882（0.156）］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。

感度分析

欠測データの補完に OC を用いた、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絶対変化量の補助解析から、主解析の結果が確認された（ISE Table 4.2.3.2）。

表 3-10　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絶対変化量−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
記述統計量, n	33	72	174	52	94	192	85	166	366
平均値 (標準偏差)	−1.09 (2.02)	−1.68 (2.29)	−1.91 (2.59)	−0.44 (2.14)	−1.65 (2.60)	−1.90 (2.43)	−0.69 (2.11)	−1.67 (2.46)	−1.90 (2.50)
中央値	−0.47	−1.79	−1.73	−0.24	−1.68	−1.86	−0.43	−1.71	−1.77
Q1, Q3	−2.20, 0.43	−3.23, 0.00	−3.42, −0.14	−1.57, 0.63	−3.57, −0.14	−3.47, 0.00	−2.00, 0.57	−3.50, 0.00	−3.43, 0.00
最小値, 最大値	−6.9, 2.3	−7.1, 4.8	−7.8, 5.6	−7.7, 3.9	−7.2, 6.0	−9.3, 3.3	−7.7, 3.9	−7.2, 6.0	−9.3, 5.6
ANCOVA の結果									
最小二乗平均値 (標準誤差)	−0.971 (0.392)	−1.523 (0.297)	−2.157 (0.225)	−0.299 (0.334)	−1.197 (0.272)	−1.564 (0.228)	−0.702 (0.254)	−1.339 (0.204)	−1.882 (0.156)
95%信頼区間	−1.742, −0.200	−2.106, −0.939	−2.598, −1.716	−0.953, 0.355	−1.731, −0.664	−2.012, −1.116	−1.202, −0.203	−1.740, −0.939	−2.187, 1.577
PBO との差 [a]	—	−0.551	−1.186	—	−0.898	−1.265	—	−0.637	−1.179
95%信頼区間	—	−1.398, 0.296	−1.941, −0.431	—	−1.585, −0.211	−1.888, −0.641	—	−1.184, −0.089	−1.673, −0.686
p 値	—	0.201 [b]	0.002	—	0.010 [b]	<0.001 [b]	—	0.023 [b]	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: Least-square mean, difference in LS mean, 95% CI, and p-value were based on ANCOVA with fixed effects of treatment, Hurley Stage at Baseline, Baseline antibiotic use, analgesic use, and Baseline value as a covariate.

Note: Intermittent missing data were imputed using multiple imputation with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Participants who experienced an intercurrent event were treated as missing following the intercurrent event and imputed using the MI method for missing data.

Note: Worst skin pain score was assessed by the "worst skin 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 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.

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

a The differences presented were 'BKZ minus PBO'. Negative values indicate an improvement in symptoms.

b Denotes nominal p-value.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.4.1, HS0004 CSR Table 6.2.4.1, ISE Table 4.2.3.1

3.2.2.4 ベースラインのスコアが 3 以上の被験者における 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に基づく）

個々の第 III 相臨床試験における 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に基づく）の結果については 2.1.1.2.4 項（HS0003 試験）及び 2.1.2.2.5 項（HS0004 試験）に示した。

HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 の 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に基づく）（MI-MCMC／単調回帰法）を表 3-11 に示した。また、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の累積分布曲線（MI-MCMC／単調回帰法）を図 3-4 に示した。

個々の第 III 相臨床試験で認められたベースラインからの変化量と同様、Pool E1 の 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に基づく）は PBO 群（12.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（25.0%）及び BKZ 320mg Q2W 群（32.4%）で共に高く、PBO 群に対するオッズ比は BKZ 320mg Q4W 群で 2.268（95%信頼区間：1.064～4.837）、BKZ 320mg Q2W 群で 3.258（95%信頼区間：1.624～6.536）であった。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。

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、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。

HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 のいずれでも、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 群で高く、PBO 群と比較して両 BKZ 群共に高かった。Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率は、HS0003 試験の BKZ 320mg Q2W 群、BKZ 320mg Q4W 群及び PBO 群（以下同順）でそれぞれ 32.3%、22.1%及び 15.0%、HS0004 試験で 31.8%、28.6%及び 10.9%、並びに Pool E1 で 32.4%、25.0%及び 12.8%であった。

表 3-11　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に基づく）−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 Nresp=46	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 Nresp=103	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 Nresp=190	PBO 群 N=74 Nresp=49	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 Nresp=108	BKZ 320mg Q2W 群 N=291 Nresp=209	PBO 群 N=146 Nresp=95	BKZ 320mg Q4W 群 N=288 Nresp=211	BKZ 320mg Q2W 群 N=580 Nresp=399
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)
調整した改善率 (95%信頼区間)	16.7 (3.6, 29.8)	24.4 (12.3, 36.5)	35.4 (24.1, 46.6)	10.2 (0.7, 19.7)	27.0 (14.7, 39.3)	29.8 (18.9, 40.7)	13.2 (5.2, 21.3)	25.6 (17.0, 34.1)	33.0 (25.2, 40.8)
n/Nsub (%)	4/26 (15.4)	21/66 (31.8)	55/138 (39.9)	4/42 (9.5)	28/78 (35.9)	62/163 (38.0)	8/68 (11.8)	49/144 (34.0)	117/301 (38.9)
PBO に対するオッズ比	—	1.618	2.757	—	3.273	3.756	—	2.268	3.258
95%信頼区間	—	0.569, 4.606	1.045, 7.276	—	1.134, 9.445	1.373, 10.271	—	1.064, 4.837	1.624, 6.536
p 値	—	0.367[a]	0.041	—	0.028[a]	0.010[a]	—	0.034[a]	<0.001[a]
PBO との差	—	7.678	18.658	—	16.793	19.568	—	12.4	19.8
95%信頼区間	—	−8.359, 23.715	3.323, 33.994	—	3.362, 30.224	7.495, 31.640	—	1.9, 22.9	10.3, 29.3

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: Skin pain response status at Week 16, as assessed by the “worst skin pain” item in the HSSDD, was defined as at least a 3-point decrease from Baseline in HSSDD weekly worst skin pain score among study participants with a score of ≥3 at Baseline.

Note: Nresp was the number of participants with a score ≥3 at Baseline.

Note: Intermittent missing data were imputed using multiple imputation with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Weekly pain scores 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, Baseline antibiotic use, and Baseline analgesic use.

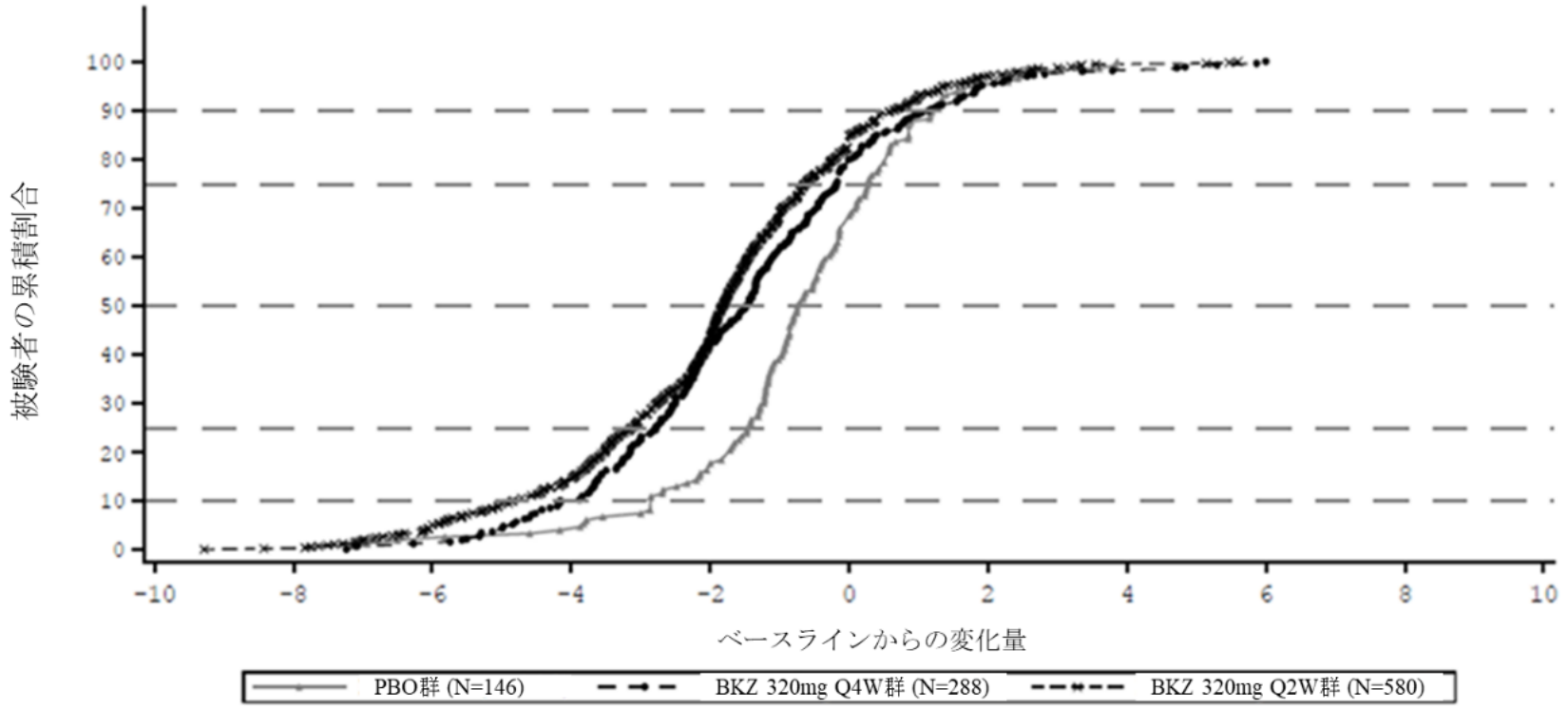
Note: Participants were randomized at Baseline to 1 of 4 treatment sequences, with treatment switched after the Initial Treatment Period for the PBO/BKZ 320mg Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups, starting at Week 16. Participants were summarized according to randomized treatment as allocated at Baseline.

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

a Denotes nominal p-value.

Data sources: HS0003 Week 48 CSR Table 6.2.5.1, HS0003 Week 48 CSR Table 6.3.21.5, HS0004 CSR Table 6.2.5.1, HS0004 CSR Table 6.3.21.5, ISE Table 4.2.4.1, ISE Table 4.4.1.3.1

図 3-4　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–Pool E1（MI-MCMC／単調回帰法）



BKZ：ビメキズマブ、ITP：導入期間、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、MI：多重代入、PBO：プラセボ
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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.
Data source: ISE Figure 6.8

3.2.2.4.1 感度分析

欠測データの補完に NRI 及び OC を用いた Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の感度分析から、主解析の結果が確認された（ISE Table 4.2.4.2、Table 4.2.4.3）。

3.2.2.4.2 副次評価項目の補助解析

HiSCR$_{75}$ 達成率

Pool E1 の Week 16 の HiSCR$_{75}$ 達成率の主解析［mNRI（All-ABX）］及び 2 つの補助解析［mNRI（HS-ABX）及び mNRI（Class-ABX）］の結果を投与群別に表 3-12 に示した。2 つの補助解析の詳細については 1.3.4.4 項に示した。

いずれの BKZ 群でも、主解析と比較して、2 つの補助解析である 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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で HiSCR$_{75}$ 達成率が高かった。一方、PBO 群では基本的に、解析方法に関わらず変化は認められなかった（又は最小限であった）。いずれの補助解析からも同様の結果が得られた。

最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率

Pool E1 の Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の主解析［mNRI（All-ABX）］及び 2 つの補助解析［mNRI（HS-ABX）及び mNRI（Class-ABX）］の結果を投与群別に表 3-13 に示した。2 つの補助解析の詳細については 1.3.4.4 項に示した。

いずれの BKZ 群でも、主解析と比較して、2 つの補助解析である 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）を中間事象とみなす方法［mNRI（HS-ABX）］及び現在の治療ガイドラインに基づく抗生物質の使用を中間事象とみなす方法［mNRI（Class-ABX）］で最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率が高かった。一方、PBO 群では基本的に、解析方法に関わらず変化は認められなかった（又は最小限であった）。いずれの補助解析からも同様の結果が得られた。

表 3-12 Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較−Pool E1（mNRI）

	PBO 群			BKZ 320mg Q4W 群			BKZ 320mg Q2W 群		
	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)
	N=146			N=288			N=580		
$HiSCR_{75}$ 達成率 (95%信頼区間)	16.9 (10.8, 23.1)	17.0 (10.8, 23.2)	17.7 (11.4, 23.9)	29.3 (23.9, 34.8)	34.0 (28.3, 39.7)	32.9 (27.3, 38.6)	34.6 (30.6, 38.6)	39.2 (35.2, 43.3)	38.9 (34.8, 43.0)

ABX：抗生物質、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、ITP：導入期間、mNRI：modified non-responder imputation、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: An intercurrent event was defined as meeting any of the following criteria: the use of standard of care systemic antibiotics or treatment discontinuation due to an adverse event or lack of efficacy. Standard of care antibiotics included the following: clindamycin, tetracyclines, metronidazole, rifampin, carbapenems, moxifloxacin, where the medication was initiated, or the dose increased, after receiving the first dose of investigational product.

Note: Intermittent missing data were imputed using multiple imputation with Markov-Chain Monte Carlo 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: 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: Bimekizumab 320mg Q2W participants were pooled from the BKZ 320mg Q2W/Q2W and BKZ 320mg Q2W/Q4W groups.

Note: All-ABX=any systemic antibiotic use treated as an intercurrent event: This was the primary analysis method defined in the study SAP. It counted all antibiotic use as an intercurrent event (treatment failure) and is designated as mNRI.

Note: Class-ABX=systemic antibiotic use based on standard of care for HS (Dermatology Association, European HS Foundation, European Academy of Dermatology and Venereology, Swiss Consensus Group, Brazilian Society of Dermatology) by drug class were treated as an intercurrent event: Drug coding was used to identify antibiotics used for HS based on international guidelines, and these were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: HS-ABX=systemic antibiotic use defined for HS rescue (as defined by the Investigator) treated as an intercurrent event: The Case Report Form allowed the Investigator to mark whether an antibiotic was given as rescue medication for HS. In this analysis, only those antibiotics marked as being given as rescue for HS were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Data sources: ISE Table 4.3.2.1, ISE Table 4.3.2.5, ISE Table 4.3.2.7

表 3-13 Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率の主解析及び補助解析（抗生物質の使用に関する中間事象の定義別の解析）の比較 −Pool E1（mNRI）

	PBO 群			BKZ 320mg Q4W 群			BKZ 320mg Q2W 群		
	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)	mNRI (All-ABX)	mNRI (HS-ABX)	mNRI (Class-ABX)
	N=146			N=288			N=580		
改善率 (95%信頼区間)	12.8 (5.4, 20.1)	13.3 (5.6, 21.0)	13.2 (5.6, 20.7)	25.0 (18.7, 31.4)	29.5 (22.8, 36.3)	29.0 (22.3, 35.7)	32.4 (27.6, 37.2)	36.8 (31.8, 41.8)	36.8 (31.8, 41.9)

ABX：抗生物質、BKZ：ビメキズマブ、HS：化膿性汗腺炎、MCMC：マルコフ連鎖モンテカルロ、mNRI：modified non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: All-ABX=any systemic antibiotic use treated as an intercurrent event: This was the primary analysis method defined in the study SAP. It counted all antibiotic use as an intercurrent event (treatment failure) and is designated as mNRI.

Note: Class-ABX=systemic antibiotic use based on standard of care for HS (Dermatology Association, European HS Foundation, European Academy of Dermatology and Venereology, Swiss Consensus Group, Brazilian Society of Dermatology) by drug class were treated as an intercurrent event: Drug coding was used to identify antibiotics used for HS based on international guidelines, and these were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: HS-ABX=systemic antibiotic use for HS rescue (as defined by the Investigator) treated as an intercurrent event: The Case Report Form allowed the Investigator to mark whether an antibiotic was given as rescue medication for HS. In this analysis, only those antibiotics marked as being given as rescue for HS were treated as intercurrent events. This analysis was described in the ISAP and is designated as mNRI.

Note: The worst skin pain score was assessed by the 'worst skin 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. A weekly average was only calculated if at least 4 non-missing values (not necessarily consecutive) were available. Otherwise, the HSSDD weekly average for the given question was set to missing.

Note: HSSDD response for worst skin pain was defined as at least 3-unit reduction from Baseline in HSSDD among study participants with a score of >=3 at Baseline.

Note: An intercurrent event was defined as meeting any of the following criteria: the use of antibiotic rescue therapy as identified by the treating physician, or treatment discontinuation due to an adverse event or lack of efficacy.

Note: Intermittent missing data were imputed using multiple imputation with MCMC method followed by monotone regression for monotone missing data. Weekly HSSDD scores 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: 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.

Data sources: ISE Table 4.4.1.3.1, ISE Table 4.4.1.13, ISE Table 4.4.1.15

3.2.2.4.3 探索的解析

ベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが 4 以上の被験者を対象に、臨床的に意義のある被験者ごとの変化の基準を「HSSDD で評価する最も強い皮膚疼痛スコア（1 週間あたりの平均スコアを使用）がベースラインから 4 以上減少した場合」と定義し、より厳しい基準に基づく最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率を探索した。

HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 の 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（皮膚疼痛スコアがベースラインから 4 以上減少した場合と定義）に基づく］（MI-MCMC／単調回帰法）を表 3-14 に示した。

個々の第 III 相臨床試験の結果と一致し、Pool E1 の 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（皮膚疼痛スコアがベースラインから 4 以上減少した場合と定義）に基づく］は PBO 群（9.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（16.2%）及び BKZ 320mg Q2W 群（23.5%）で共に高く、PBO 群に対するオッズ比は BKZ 320mg Q4W 群で 1.860（95%信頼区間：0.729～4.744）、BKZ 320mg Q2W 群で 2.979（95%信頼区間：1.243～7.140）であった。PBO 群に対する 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（名目上の p=0.014）。

HS0003 試験、HS0004 試験及び Pool E1 のいずれでも、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（皮膚疼痛スコアがベースラインから 4 以上減少した場合と定義）に基づく］は BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q2W 群で高く、PBO 群と比較して両 BKZ 群共に高かった。Week 16 の最も強い皮膚疼痛（HSSDD）の改善率は、HS0003 試験の BKZ 320mg Q2W 群、BKZ 320mg Q4W 群及び PBO 群（以下同順）でそれぞれ 23.3%、14.1%及び 12.6%、HS0004 試験で 23.0%、18.3%及び 7.4%、並びに Pool E1 で 23.5%、16.2%及び 9.2%であった。

表 3-14　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（皮膚疼痛スコアがベースラインから 4 以上減少した場合と定義）に基づく］−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 Nresp=43	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 Nresp=88	BKZ 320mg Q2W 群 N=289 Nresp=165	PBO 群 N=74 Nresp=49	BKZ 320mg Q4W 群 N=144 Nresp=108	BKZ 320mg Q2W 群 N=291 Nresp=209	PBO 群 N=95 Nresp=95	BKZ 320mg Q4W 群 N=211 Nresp=211	BKZ 320mg Q2W 群 N=399 Nresp=399
改善率 (95%信頼区間)	12.6 (1.9, 23.3)	14.1 (6.3, 21.9)	23.3 (16.4, 30.2)	7.4 (0.0, 15.9)	18.3 (9.7, 26.9)	23.0 (16.4, 29.5)	9.2 (2.4, 16.0)	16.2 (10.3, 22.0)	23.5 (18.7, 28.3)
調整した改善率 (95%信頼区間)	14.6 (1.8, 27.4)	16.5 (6.1, 27.0)	27.4 (16.4, 38.4)	8.0 (0.0, 18.3)	17.9 (5.6, 30.2)	22.2 (10.5, 33.9)	10.7 (2.4, 18.9)	18.1 (9.8, 26.3)	26.0 (17.9, 34.1)
n/Nsub (%)	3/24 (12.5)	14/59 (23.7)	35/118 (29.7)	2/35 (5.7)	17/67 (25.4)	35/134 (26.1)	5/59 (8.5)	31/126 (24.6)	70/252 (27.8)
PBO に対するオッズ比	—	1.168	2.239	—	2.557	3.363	—	1.860	2.979
95%信頼区間	—	0.354, 3.849	0.761, 6.586	—	0.615, 10.633	0.869, 13.012	—	0.729, 4.744	1.243, 7.140
名目上の p 値	—	0.799	0.143	—	0.197	0.079	—	0.194	0.014
PBO との差	—	1.941	12.854	—	9.867	14.181	—	7.384	15.365
95%信頼区間	—	−13.339, 17.220	−2.350, 28.058	—	−3.632, 23.366	1.507, 26.855	—	−3.050, 17.819	5.247, 25.484

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: Skin pain response status at Week 16, as assessed by the 'worst pain' item in the HSSDD, was defined as an improvement in the weekly worst pain score of at least 4 units versus Baseline among study participants with a Baseline score of 4 or greater.

Note: Nresp was the number of participants with a Baseline score of 4 or more.

Note: All missing data were imputed as non-response. Participants who experienced an intercurrent event were treated as nonresponders following the intercurrent event.

Note: The weekly 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: 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 nominal p-value (from Wald test) were obtained from logistic regression with factors for treatment, Hurley stage at Baseline, Baseline antibiotic use, and feeder study; analgesic use during Week 16 was included as a fixed effect.

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.

Data sources: ISE Table 4.2.4.4, ISE Table 4.4.1.3.2

3.2.3 その他の評価項目

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、Pool E2 を用いて、BKZ 320mg の Q2W 投与から Q4W 投与へ用量を下げた時の効果を検討すると共に、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評価した。

Pool E2 のデータ及び個々の第 III 相臨床試験（HS0003 試験及び HS0004 試験）のその他の評価項目の解析から、BKZ 320mg Q2W 群及び BKZ 320mg Q4W 群のベースラインから Week 48 までの長期有効性が示された。

Pool E2 では、BKZ 320mg Q2W 及び BKZ 320mg Q4W 投与により、以下に示す様々な有効性評価項目について改善が認められた。これらの改善は速やか（多くはベースライン後の最初の評価時点）に認められ、Week 48 まで持続した。

- 疾患活動性の徴候及び症状の指標である評価項目：HiSCR 達成率［$HiSCR_{50}$、$HiSCR_{75}$ 及び $HiSCR_{90}$ 達成率（ISE Section 5.2.3.1）］、病変並びに膿瘍及び炎症性結節の総数（ISE Section 5.2.3.2）、IHS4 スコア（ISE Section 5.2.3.4）、HS-PGA（ISE Section 5.2.3.5）、HSSDD 及び HSSQ（ISE Section 5.2.3.6、5.2.3.7）
- 健康関連 QOL［DLQI 総スコア（ISE Section 5.2.3.8）、HiSQOL 総スコア（ISE Section 5.2.3.9）］

また、Pool E2 及び個々の第 III 相臨床試験のデータから、Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q2W 投与に切り替えた被験者において、様々な有効性評価項目の改善が示された。BKZ 投与開始後の改善の経時的変化は、ベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者で認められたものと同様であった。これらの改善は Week 48 にかけて維持された［2.1.1.3 項（HS0003 試験）、2.1.2.3 項（HS0004 試験）、ISE Section 5.2.3］。

また、Pool E2 及び個々の第 III 相臨床試験のデータから、維持期間の有効性評価項目について、用量の低下（BKZ 320mg の Q2W 投与から Q4W 投与への切替え）に伴う改善の減少は認められなかった。Week 48 にかけて、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q2W/Q2W 群及び BKZ 320mg Q2W/Q4W 群で同程度の改善が認められた［2.1.1.3 項（HS0003 試験）、2.1.2.3 項（HS0004 試験）、ISE Section 5.2.3］。

Pool E2 で評価したその他の有効性評価項目のすべての結果については ISE Section 5.2.3 に示した。

3.3 部分集団における結果の比較

主要評価項目である Week 16 の $HiSCR_{50}$ 達成率及び副次評価項目である Week 16 の $HiSCR_{75}$ 達成率に加え、Week 32 並びに 48 の $HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率について部分集団解析を行った。本項の概要では Week 16 の $HiSCR_{50}$ 及び $HiSCR_{75}$ 達成率の部分集団解析に焦点を置いた。すべての部分集団解析の一覧については 1.4.6 項に示した。

部分集団解析には主解析の方法［mNRI（All-ABX）］、NRI 及び OC を用いた。以下に示す Week 16 の部分集団解析の結果は、主解析の方法［mNRI（All-ABX）］に基づくものである。ISAP に規定したとおり、治療効果との交互作用の解析で p 値が 0.10 未満となった部分集団については、更なる評価の対象とした。