

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ヒト化抗ヒト IL-17A/IL-17F モノクローナル抗体製剤

## ビンゼレックス®皮下注160mg シリンジ ビンゼレックス®皮下注160mg オートインジェクター

Bimzelx® Syringe for S.C injection

Bimzelx® Autoinjector for S.C injection

ビメキズマブ（遺伝子組換え）製剤

|                                 |                                                                                                                                   |                           |                                 |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 剤形                              | ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ：注射剤<br>ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター：注射剤                                                                    |                           |                                 |
| 製剤の規制区分                         | 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup><br>注）注意－医師等の処方箋により使用すること                                                                            |                           |                                 |
| 規格・含量                           | ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ：1.0mL 中ビメキズマブ（遺伝子組換え）160mg 含有<br>ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター：1.0mL 中ビメキズマブ（遺伝子組換え）160mg 含有                |                           |                                 |
| 一般名                             | 和 名：ビメキズマブ（遺伝子組換え）（JAN）<br>洋 名：Bimekizumab（Genetical Recombination）（JAN）                                                          |                           |                                 |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 |                                                                                                                                   | ビンゼレックス®皮下注<br>160mg シリンジ | ビンゼレックス®皮下注<br>160mg オートインジェクター |
|                                 | 製造販売承認年月日                                                                                                                         | 2022 年 1 月 20 日           | 2022 年 1 月 20 日                 |
|                                 | 薬価基準収載年月日                                                                                                                         | 2022 年 4 月 20 日           | 2022 年 4 月 20 日                 |
|                                 | 販売開始年月日                                                                                                                           | 2022 年 4 月 20 日           | 2022 年 4 月 20 日                 |
| 製造販売（輸入）・提携・<br>販売会社名           | 製造販売元：ユーシービージャパン株式会社                                                                                                              |                           |                                 |
| 医薬情報担当者の<br>連絡先                 |                                                                                                                                   |                           |                                 |
| 問い合わせ窓口                         | ユーシービージャパン株式会社<br>ユーシービーケアーズ コンタクトセンター<br>〒160-0023 東京都新宿区西新宿 8 丁目 17 番 1 号<br>TEL：0120-093-189<br>受付時間 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く） |                           |                                 |

本 IF は 2023 年 5 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

オートインジェクター

シリンジ



(01)14987700000185



(01)14987700000178

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

|                      |   |
|----------------------|---|
| 1. 開発の経緯             | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性         | 1 |
| 3. 製品の製剤学的特性         | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性   | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 |
| 6. RMPの概要            | 3 |

## II. 名称に関する項目

|                   |   |
|-------------------|---|
| 1. 販売名            | 4 |
| 2. 一般名            | 4 |
| 3. 構造式又は示性式       | 5 |
| 4. 分子式及び分子量       | 5 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質   | 6 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 6 |

## III. 有効成分に関する項目

|                      |   |
|----------------------|---|
| 1. 物理化学的性質           | 7 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 7 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法    | 7 |

## IV. 製剤に関する項目

|                      |    |
|----------------------|----|
| 1. 剤形                | 8  |
| 2. 製剤の組成             | 9  |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量      | 9  |
| 4. 力価                | 9  |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物     | 9  |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性   | 10 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性      | 10 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 10 |
| 9. 溶出性               | 10 |
| 10. 容器・包装            | 10 |
| 11. 別途提供される資材類       | 11 |
| 12. その他              | 11 |

## V. 治療に関する項目

|                  |    |
|------------------|----|
| 1. 効能又は効果        | 12 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 12 |
| 3. 用法及び用量        | 12 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 14 |
| 5. 臨床成績          | 15 |

## VI. 薬効薬理に関する項目

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 65 |
| 2. 薬理作用               | 65 |

## VII. 薬物動態に関する項目

|                    |    |
|--------------------|----|
| 1. 血中濃度の推移         | 70 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ     | 73 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 73 |
| 4. 吸収              | 74 |
| 5. 分布              | 74 |
| 6. 代謝              | 74 |
| 7. 排泄              | 75 |
| 8. トランスポーターに関する情報  | 75 |
| 9. 透析等による除去率       | 75 |
| 10. 特定の背景を有する患者    | 75 |
| 11. その他            | 75 |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1. 警告内容とその理由          | 76 |
| 2. 禁忌内容とその理由          | 77 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 77 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 77 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由      | 78 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意  | 79 |
| 7. 相互作用               | 81 |
| 8. 副作用                | 81 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響       | 86 |
| 10. 過量投与              | 86 |
| 11. 適用上の注意            | 87 |
| 12. その他の注意            | 88 |

## **Ⅸ．非臨床試験に関する項目**

- 1. 薬理試験…………… 90
- 2. 毒性試験…………… 91

## **X．管理的事項に関する項目**

- 1. 規制区分…………… 95
- 2. 有効期間…………… 95
- 3. 包装状態での貯法…………… 95
- 4. 取扱い上の注意…………… 95
- 5. 患者向け資材…………… 95
- 6. 同一成分・同効薬…………… 95
- 7. 国際誕生年月日…………… 96
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準  
収載年月日，販売開始年月日…………… 97
- 9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等  
の年月日及びその内容…………… 97
- 10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその  
内容…………… 97
- 11. 再審査期間…………… 97
- 12. 投薬期間制限に関する情報…………… 97
- 13. 各種コード…………… 97
- 14. 保険給付上の注意…………… 97

## **XI．文献**

- 1. 引用文献…………… 99
- 2. その他の参考文献…………… 100

## **XII．参考資料**

- 1. 主な外国での発売状況…………… 101
- 2. 海外における臨床支援情報…………… 102

## **XIII．備考**

- 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに  
あたったの参考情報…………… 104
- 2. その他の関連資料…………… 104

## 略 語 表

| 略語（略称）           | 内容                                                                                                  |                            |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| ADA              | adalimumab                                                                                          | アダリムマブ                     |
| ADCC             | antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity                                                       | 抗体依存性細胞傷害                  |
| AI               | auto-injector                                                                                       | オートインジェクター                 |
| AUC              | area under the plasma concentration time curve                                                      | 血漿中濃度時間曲線下面積               |
| BKZ              | Bimekizumab                                                                                         | ビメキズマブ                     |
| BSA              | body surface area                                                                                   | 体表面積                       |
| C <sub>max</sub> | maximum plasma concentration                                                                        | 最高血漿中濃度                    |
| CCDS             | company core data sheet                                                                             | 企業中核データシート                 |
| CDC              | complement-dependent cytotoxicity                                                                   | 補体依存性細胞傷害                  |
| CI               | confidence interval                                                                                 | 信頼区間                       |
| CL               | clearance                                                                                           | クリアランス                     |
| CL/F             | apparent total body clearance                                                                       | 見かけの全身クリアランス               |
| CMH              | Cochran-Mantel-Haenszel                                                                             | —                          |
| CXCL             | chemokine (C-X-C motif) ligand                                                                      | ケモカイン（C-X-C モチーフ）リガンド      |
| CYP450           | cytochrome P450                                                                                     | シトクロム P450                 |
| ePPND            | enhanced peri- and postnatal development                                                            | 拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験       |
| FAS              | Full Analysis Set                                                                                   | 最大の解析対象集団                  |
| Fc               | fragment crystallizable                                                                             | 結晶化可能フラグメント                |
| FITC             | fluorescein isothiocyanate                                                                          | フルオレセインイソチオシアネート           |
| h                | human                                                                                               | ヒト                         |
| ICH              | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議                |
| IGA              | Investigator's Global Assessment                                                                    | 医師による全般的評価                 |
| Ig               | immunoglobulin                                                                                      | 免疫グロブリン                    |
| IL               | interleukin                                                                                         | インターロイキン                   |
| JDA              | Japanese Dermatological Association                                                                 | 日本皮膚科学会                    |
| K <sub>d</sub>   | dissociation constant                                                                               | 解離定数                       |
| NA               | not applicable                                                                                      | 該当せず                       |
| NHDF             | normal human dermal fibroblast                                                                      | 正常ヒト皮膚線維芽細胞                |
| NHEK             | normal human epidermal keratinocyte                                                                 | 正常ヒト表皮ケラチノサイト              |
| NK               | natural killer                                                                                      | ナチュラルキラー                   |
| NRI              | non-responder imputation                                                                            | —                          |
| OC               | observed case                                                                                       | 欠測値の補完を行わないデータ             |
| PASI             | Psoriasis Area and Severity Index                                                                   | 乾癬面積・重症度指標                 |
| PASI X           | Achievement of $\geq X\%$ reduction from baseline PASI score                                        | PASI スコアの X%以上のベースラインからの減少 |
| PBMC             | peripheral blood mononuclear cells                                                                  | 末梢血単核細胞                    |
| PBO              | placebo                                                                                             | プラセボ                       |
| PD               | pharmacodynamics                                                                                    | 薬力学                        |
| PFS              | prefilled syringe                                                                                   | プレフィルドシリンジ                 |
| PHQ-9            | Patient Health Questionnaire 9                                                                      | こころとからだの質問票                |
| PK               | pharmacokinetics                                                                                    | 薬物動態                       |
| PPS              | Per Protocol Set                                                                                    | 治験実施計画書に適合した解析対象集団         |
| PSD              | Patient Symptom Diary                                                                               | 患者症状日誌                     |

| 略語（略称）    | 内容                                              |                 |
|-----------|-------------------------------------------------|-----------------|
| PT        | preferred term                                  | 基本語             |
| Q4W       | every 4 weeks                                   | 4 週間隔           |
| Q8W       | every 8 weeks                                   | 8 週間隔           |
| QOL       | quality of life                                 | 生活の質            |
| RNS       | rigid needle shield                             | 硬質注射針シールド       |
| RS        | Randomized Set                                  | 無作為化解析対象集団      |
| scalp-IGA | scalp-specific Investigator's Global Assessment | 医師による頭皮乾癬の全般的評価 |
| SOC       | system organ class                              | 器官別大分類          |
| SS        | safety syringe                                  | 安全機能付シリンジ       |
| $t_{1/2}$ | terminal elimination half-life                  | 終末相の半減期         |
| $t_{max}$ | time to maximum plasma concentration            | 最高血漿中濃度到達時間     |
| Th        | helper T                                        | ヘルパーT           |
| TNF       | tumor necrosis factor                           | 腫瘍壊死因子          |
| Uste      | ustekinumab                                     | ウステキヌマブ         |
| V/F       | apparent volume of distribution                 | 見かけの終末相の分布容積    |





# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ビンゼレックス®皮下注〔一般名：ビメキズマブ（BKZ、以下本剤）〕は、インターロイキン（IL）-17A、IL-17F 及び IL-17A/F サイトカインに対し、選択的かつ強力に結合して中和する、2 つの同一の抗原結合領域を持つ、免疫グロブリン（Ig）G1 サブクラスのヒト化完全長モノクローナル抗体である。IL-17A と IL-17F は密接に関連した炎症性サイトカインであり、自己免疫疾患や炎症性疾患において重要な役割を果たすと考えられている。両サイトカインの発現レベルの上昇は、乾癬を含む免疫介在性炎症性疾患の主要なドライバーであり、それぞれが独立して他の炎症誘発性サイトカインと協力し炎症を増幅する<sup>1)</sup>。抗 IL-17A 抗体医薬品では、乾癬、関節症性乾癬及び強直性脊椎炎に対する有効性が示されているが、これまでのところ、IL-17A 及び IL-17F の両サイトカインを選択的かつ強力に阻害する抗体医薬品は承認されていない。

本剤は米国及び欧州において、申請適応を尋常性乾癬とした初回承認申請を行い（米国：2020 年 7 月、欧州：2020 年 7 月）、欧州では 2021 年 8 月に製造販売承認を取得した。

本邦においては、第Ⅱ相試験の PS0010 試験<sup>2)</sup>とその継続投与試験（PS0011 試験<sup>3)</sup>）に参加するとともに、日本人及び白人健康成人を対象とした臨床薬理試験（UP0042 試験<sup>4)</sup>）を実施し、その後、3 つの主要な第Ⅲ相有効性試験（PS0008 試験<sup>5)</sup>、PS0009 試験<sup>6)</sup> 及び PS0013 試験<sup>7)</sup>）のうちのひとつである PS0009 試験<sup>6)</sup> と、第Ⅲ相試験の長期継続投与試験（PS0014 試験<sup>8)</sup>）に参加した。また、PS0014 試験のサブスタディとして実施された自己投与試験（DV0006 試験<sup>9)</sup>）にも参加した。なお、本邦での PS0014 試験実施にあたっては、日本人症例のみを対象としたコホートを設け、新たに尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を組み入れることにより、日本人尋常性乾癬の長期曝露例の更なる集積、並びに膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症での適応取得を目的とした有効性／安全性データの集積を行った。これらの臨床試験において、本剤の有効性及び安全性について検討した結果、2022 年 1 月に「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は IL-17A 及び IL-17F に選択的に結合し、中和する<sup>10)、11)</sup>。（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
2. 本剤は、国際共同第Ⅲ相試験〔PS0009 試験<sup>6)</sup> 及び PS0014 試験<sup>8)</sup>（日本人コホート）〕、海外第Ⅲ相試験（PS0008 試験<sup>5)</sup> 及び PS0013 試験<sup>7)</sup>）において、中等度～重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬患者〔局面型皮疹が体表面積の 10%以上、かつ Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアが 12 以上〕に対し、投与開始後 16 週、48 週時及び 52 週時の PASI90、PASI100、IGA0/1（医師による全般的評価が「消失」又は「ほぼ消失」となった患者の割合）が評価された。（「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照）

## I. 概要に関する項目

3. 本剤は、国際共同第Ⅲ相試験〔PS0014 試験<sup>8)</sup>（日本人コホート）〕において、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に対し、投与開始後 16 週、48 週時の IGA0/1 が評価された。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照）
4. 通常、成人には BKZ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。  
なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。（「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量 (1) 用法及び用量の解説」の項参照）
5. 重大な副作用として、重篤な感染症、好中球数減少、炎症性腸疾患、重篤な過敏症反応が報告されている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

効能又は効果に関連する注意

以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

- ・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者。
- ・難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。

（「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

ビンゼレックス<sup>®</sup>皮下注 160mg シリンジとオートインジェクターがある。（「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形 (1) 剤形の区別」の項参照）

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有<br>無 | タイトル<br>参照先                                                                                                                                  |
|-----------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RMP                         | 有      | （「I. 6. RMP の概要」の項参照）                                                                                                                        |
| 追加のリスク最小化活動として<br>作成されている資料 | 有      | ・医療従事者向け資料：<br>「適正使用ガイド」<br>（「XⅢ. 備考」の項参照）<br>・患者向け資料：<br>「ビンゼレックスによる乾癬治療を受けられる方へ」<br>「ビンゼレックスによる治療を受けられる方へ<br>自己注射ガイドブック」<br>（「XⅢ. 備考」の項参照） |
| 最適使用推進ガイドライン                | 無      |                                                                                                                                              |
| 保険適用上の留意事項通知                | 有      | 医薬品医療用機器法上の効能・効果等の変更に伴う<br>留意事項の一部改正について（保医発 0 4 2 8<br>第 3 号 令和 5 年 4 月 28 日）<br>（「X. 14. 「保険給付上の注意」の項参照）                                   |

（2023 年 5 月 1 日時点）

# I. 概要に関する項目

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| 通常の医薬品安全性監視活動<br>・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 |
| 追加の医薬品安全性監視活動<br>・製造販売後データベース調査〔重篤な感染症、悪性腫瘍〕<br>・市販直後調査    |
| 有効性に関する調査・試験<br>該当なし                                       |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

|                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| リスク最小化計画                                                                                                                                                        |
| 通常のリスク最小化活動<br>・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供                                                                                                                          |
| 追加のリスク最小化活動<br>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供<br>・患者向け資材（ビンゼレックスによる乾癬治療を受けられる方へ）の作成と提供<br>・自己注射に関する資材（ビンゼレックスによる治療を受けられる方へ 自己注射ガイドブック）の作成と提供<br>・適正使用に関する納入前の確実な情報提供 |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ．名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ

ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター

#### (2) 洋名

Bimzelx® Syringe for S.C injection

Bimzelx® Autoinjector for S.C injection

#### (3) 名称の由来

Bimekizumab と Excellent に由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ビメキズマブ（遺伝子組換え）（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Bimekizumab（Genetical Recombination）（JAN）

bimekizumab（INN）

#### (3) ステム（stem）

インターロイキン：-ki-

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 3. 構造式又は示性式

#### ビメキズマブのアミノ酸配列

L鎖 AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRADESVR TLMHWYQQKP GKAPKLLIYL  
VSNSEIGVPD RFSGSGSGTD FRLTISSLQP EDFATYYCQQ TWSDPWTFGQ  
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYNMAWVRQA PGKGLEWVAT  
ITYEGRNTYY RDSVKGRTI SRDIAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASPP  
QYYEGSIYRL WFAHWGQGTI VTVSSASTKG PSVFPLAPSS KSTSGGTAAL  
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSST  
LGTQTYICNV NHKPSNTKVD KKVEPKSCDK THTCPPCPAP ELLGGPSVFL  
FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR  
EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ  
PREPQVYTLF PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK  
TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEAL HNHYTQKSLS  
LSPGK

H鎖 N305 : 糖鎖結合 ; H鎖 K455 : プロセシング

L鎖 C214-H鎖 C228、H鎖 C234-H鎖 C234、H鎖 C237-H鎖 C237 : ジスルフィド結合

### 4. 分子式及び分子量

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

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

L鎖 ( $C_{1040}H_{1615}N_{281}O_{335}S_6$ )

分子量 : 約 150,000

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名（命名法）又は本質

日本名：ビメキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒトインターロイキン-17A (IL-17A) 及び IL-17F 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなる。ビメキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ビメキズマブは、455 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である（分子量：約 150,000）。

英 名：Bimekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rat anti-human interleukin-17A (IL-17A) and IL-17F monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. Bimekizumab is produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells. Bimekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.150,000) composed of 2 Heavy (H) chains (γ1-chains) consisting of 455 amino acid residues each, and 2 Light (L) chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

会社又は研究所コード：UCB4940（CDP4940）

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

無色～淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液

#### (2) 溶解性

該当しない

#### (3) 吸湿性

該当しない

#### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当しない

#### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

#### (6) 分配係数

該当しない

#### (7) その他の主な示性値

pH : 5.1±0.2

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験     | 保存条件                          | 保存形態        | 保存期間                                                        | 結果                      |
|--------|-------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 長期保存試験 | -70℃                          | ポリカーボネート製の瓶 | 60 箇月                                                       | 規格内                     |
| 加速試験   | 5±3℃                          |             | 12 箇月                                                       | 規格内                     |
| 苛酷試験   | 25℃±2℃/<br>60%±5%RH           |             | 6 箇月                                                        | 純度試験は規格外<br>それ以外の項目は規格内 |
| 凍結融解試験 | -70℃及び<br>25℃±2℃<br>/60%±5%RH |             | -70℃で2日間以上保存した後に<br>25℃±2℃/60%±5%RH で2日間以上保存するサイクルを<br>2～3回 | 最大2回の凍結融解<br>サイクルで規格内   |

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、微生物限度試験\*、エンドトキシン\*、力価、含量

\*：凍結融解試験では未実施

### 3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

＜ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ＞

本剤は、採取容量が 1.0mL 以上となるように薬液を充填した 1mL ガラス製シリンジ（プレフィルドシリンジ：PFS）と安全機能付シリンジ（SS）装置部品からなる単回使用シリンジ機器製品（コンビネーション製品）である。

＜ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター＞

本剤は、採取容量が 1.0mL 以上となるように薬液を充填した 1mL ガラス製シリンジ（PFS）とオートインジェクター（AI）装置部品からなる単回使用 AI 機器製品（コンビネーション製品）である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名      ビンゼレックス®皮下注 160mg  
                 シリンジ

ビンゼレックス®皮下注 160mg  
オートインジェクター

外観



色・性状    淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：5.1±0.2

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

#### (5) その他

該当しない



## IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

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

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

重合体、切断体、製造工程由来不純物、等

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ/オートインジェクター

| 試験      | 保存条件                              | 保存形態 | 保存期間                                                            | 試験結果                              |
|---------|-----------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 長期保存試験  | 5±3℃                              | PFS  | 36 箇月                                                           | 規格内                               |
| 加速試験    | 25±2℃/<br>60±5%RH                 |      | 12 箇月                                                           | 純度試験は規格外<br>その他の項目は規格内            |
| 苛酷試験    | 40±2℃/<br>75±5%RH                 |      | 6 箇月                                                            | 純度試験、不溶性微粒子は<br>規格外<br>その他の項目は規格内 |
| 熱サイクル試験 | 5±3℃及び<br>-5±3℃                   |      | 5±3℃で少なくとも2日間、<br>-5±3℃で3日間のサイクル<br>を3回                         | 規格内                               |
| 光苛酷試験   | 25±2℃/<br>60±5%RH<br>可視光及び<br>紫外光 |      | 総照度 120 万 lux・hr 以上、<br>総近紫外放射エネルギー<br>200W・h/m <sup>2</sup> 以上 | 純度試験は規格外<br>その他の項目は規格内            |

試験項目：性状、確認試験\*、浸透圧、pH、純度試験、エンドトキシン\*、無菌試験\*、不溶性異物、不溶性微粒子\*、  
採取容量、力価、含量

\*：光苛酷試験では未実施

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

### 9. 溶出性

該当しない

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

<ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ>

1.0mL [1 本]

<ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター>

1.0mL [1 本]

## IV. 製剤に関する項目

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

#### ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ

| 名称  |                | 原材料                                    |
|-----|----------------|----------------------------------------|
| 本体  |                | ポリプロピレン、ポリカーボネート、ステンレススチール、熱可塑性エラストマー等 |
| PFS | バレル            | ガラス                                    |
|     | ニードル           | ステンレススチール                              |
|     | プランジャーストッパー    | プロモブチルゴム                               |
|     | RNS（硬質注射針シールド） | 注射シールド：熱可塑性エラストマー<br>硬質シールド：ポリプロピレン    |

#### ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター

| 名称  |             | 原材料                                   |
|-----|-------------|---------------------------------------|
| 本体  |             | ABS 樹脂、ポリカーボネート、ステンレススチール、熱可塑性エラストマー等 |
| PFS | バレル         | ガラス                                   |
|     | ニードル        | ステンレススチール                             |
|     | プランジャーストッパー | プロモブチルゴム                              |
|     | RNS         | 注射シールド：熱可塑性エラストマー<br>硬質シールド：ポリプロピレン   |

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

＜解説＞

尋常性乾癬については、第Ⅱ相試験（PS0010 試験）<sup>2)</sup> 及びその継続投与試験（PS0011 試験）<sup>3)</sup> 並びに 3 つの主要な第Ⅲ相有効性試験（PS0008 試験<sup>5)</sup>、PS0009 試験<sup>6)</sup> 及び PS0013 試験<sup>7)</sup>）及び第Ⅲ相試験の継続投与試験（PS0014 試験）<sup>8)</sup> より尋常性乾癬に対する本剤の有効性、安全性を評価した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症については、上記 PS0014 試験に新たに日本人コホートを設け膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者も組み入れることで、有効性／安全性（長期安全性を含む）を評価した。

（「5. 臨床成績 （3）用量反応探索試験」、「5. 臨床成績 （4）検証的試験」の項参照）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3 参照]

- ・ 光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者。
- ・ 難治性の皮疹又は膿疱を有する患者。

＜解説＞

「効能又は効果」に設定している「既存治療で効果不十分な」乾癬患者をより具体的に示すため、日本皮膚科学会の「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）」及び類薬での記載状況を参考に設定した。

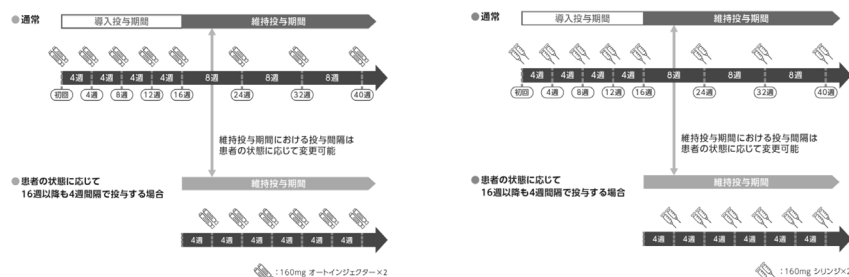
（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 1. 警告内容とその理由」の項参照）

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。



### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

#### <尋常性乾癬>

2つの第Ⅱ相臨床試験（PS0010 試験<sup>2)</sup> 及び PS0016 試験<sup>12)</sup>）から入手したデータ及び第Ⅱ相臨床試験終了時に実施した母集団 PK/PD 解析のデータを用いて、第Ⅲ相臨床試験の導入期間及び維持期間の用法・用量を選択した。3つの主要な第Ⅲ相試験（PS0008 試験<sup>5)</sup>、PS0009 試験<sup>6)</sup> 及び PS0013 試験<sup>7)</sup>）では、導入期間（すなわち Week16 まで）に BKZ 320mg 4週間隔（Q4W）投与について評価した。維持期間（Week16～52 又は 56）では、BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg 8週間隔（Q8W）の2つの用法・用量について評価した。

3つの主要な第Ⅲ相有効性試験のすべてで、導入期間（Week0～16）のデータから皮膚症状の改善、乾癬症状の改善及び QOL に対する広範なベネフィットが示された。概して BKZ 320mg Q4W 群で Week16 に改善が認められなかった被験者は少なかった。なお、Week16 に改善が認められなかった被験者の多くは、それ以降の評価時点で改善を達成し、Week52 まで改善が維持された。維持期間の Week52 までの有効性の結果は、いずれの維持期間の用法・用量（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）でも同程度であった。

母集団 PK/PD 解析では、一部の体重 120kg 以上の被験者を除き、これらの知見を支持する結果が認められた。母集団 PK/PD 解析では、体重 87kg の典型的な被験者と比較して体重 120kg の被験者で平均血漿中濃度が約 30%低くなることが示された。母集団 PK/PD モデルのシミュレーションでは、体重 120kg を境に、2つの維持用量の臨床反応に差が認められ、体重 120kg 以上の一部の患者では維持期間においても BKZ 320 mg Q4W を継続投与することでベネフィットを得られる可能性が示された。

維持期間のいずれの用法・用量（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）も忍容性は良好であり、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬と関連ありの有害事象及び重度の有害事象の発現率は同程度であったが、BKZ 320 mg Q4W 群では作用機序に関連した有害事象（口腔カンジダ症、皮膚炎／湿疹及び細菌感染）の発現率が高かった。

PS0009 試験<sup>6)</sup> [導入期間（Week0～16）及び維持期間（Week16～52）ともに BKZ 320mg Q4W 投与] では、解析した主要評価項目及び順位付けした副次評価項目の有効性解析において、日本人集団と全体集団で一貫した結果が得られた。また、日本人尋常性乾癬患者対象の PS0014 試験<sup>8)</sup> のコホート B で認められた有効性の結果の傾向は、3つの主要な第Ⅲ相有効性試験の結果と一致していた。PS0009 試験<sup>6)</sup> 及び PS0014 試験<sup>8)</sup> の日本人集団で認められた安全性の所見も全体集団の結果とおおむね一致していた。

#### <膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症>

尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第Ⅱ相臨床試験の結果に基づき、第Ⅲ相臨床試験である PS0014 試験<sup>8)</sup> [非盲検コホート（コホート B）] の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者に対しても同じ用法・用量を選択した。

## V. 治療に関する項目

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の血漿中 BKZ 濃度は、尋常性乾癬の全体的なプロファイルから予想された範囲内であった。

BKZ 320mg Q4W を初回投与後、臨床的に意義のある有効性が認められた。Week16 に BKZ 320mg Q8W 投与へ切り替えた被験者では、有効性がおおむね維持された。一方、維持用量として BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者では、症状の改善がおおむね持続（膿疱性乾癬）又は更に改善（乾癬性紅皮症）した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者における BKZ の安全性プロファイルは、尋常性乾癬を有する被験者と同じ BKZ の用量範囲で評価した結果、BKZ の既知の安全性プロファイルから予想されたとおりであった。

以上のことを踏まえ、投与 16 週までの本剤の用法・用量は、いずれの病型についても 320mg を 4 週間隔で皮下投与とすること、投与 16 週以降は、いずれの病型についても 320mg を 8 週間隔で皮下投与することを通常の用法・用量とし、高体重（体重 120kg 以上）の尋常性乾癬患者の一部、膿疱性乾癬や乾癬性紅皮症患者など、患者の背景や症状等の状態に応じて 4 週間隔でも皮下投与できるとすることが適切と考え、当該用法・用量「通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。」とした。

（「5. 臨床成績 （4）検証的試験」、「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項参照）

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
- 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

<解説>

- 7.1 他の生物製剤と併用した場合の安全性・有効性に関するデータは得られていないことから、類薬での記載状況を参考に設定した。
- 7.2 16 週間の治療後に治療反応が得られなかった患者において本剤での不必要な曝露を避けるために設定した。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

| 試験の種類<br>(実施国)          |                                                | 試験の<br>主要目的                                  | 対象、症例数                                                                                                                                                             | 試験デザイン<br>及び<br>対照の種類                              | 評価資料／<br>参考資料 |
|-------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|
| 第 I 相                   | UP0008 <sup>13)</sup><br>英国                    | 安全性、PK 及び<br>PD の評価                          | 軽度～中等度の尋常性乾癬患者<br>39 例<br>無作為化例数<br>・BKZ 8mg 群 4 例<br>・BKZ 40mg 群 4 例<br>・BKZ 160mg 群 6 例<br>・BKZ 480mg 群 6 例<br>・BKZ 640mg 群 6 例<br>・PBO 群 13 例                   | 無作為化、<br>被験者／<br>医師盲検、<br>PBO 対照、<br>単回投与、<br>用量漸増 | 参考            |
|                         | PA0007 <sup>14)</sup><br>モルドバ、<br>英国、<br>ブルガリア | 安全性、忍容性、<br>PK 及び<br>PD の評価                  | 関節症性乾癬患者 53 例<br>無作為化例数<br>・BKZ 80mg/40mg/40mg 群 6 例<br>・BKZ 160mg/80mg/80mg 群 6 例<br>・BKZ 240mg/160mg/160mg 群 21 例<br>・BKZ 560mg/320mg/320mg 群 6 例<br>・PBO 群 14 例 | 無作為化、<br>被験者／<br>医師盲検、<br>PBO 対照、<br>反復投与          | 参考            |
| バイオアベイラビリティ／<br>生物学的同等性 | RA0124 <sup>15)</sup><br>オランダ                  | 絶対的バイオアベ<br>イラビリティ、用<br>量比例性、安全性<br>及び忍容性の評価 | 健康成人 30 例<br>登録例数<br>・BKZ 80mg 皮下投与群 10 例<br>・BKZ 160mg 皮下投与群 10 例<br>・BKZ 160mg 静脈内投与群 10 例                                                                       | 非盲検、<br>並行群間、<br>単回投与                              | 参考            |
|                         | UP0031 <sup>16)</sup><br>英国                    | 相対的バイオアベ<br>イラビリティ、安<br>全性及び忍容性の<br>評価       | 健康成人 12 例<br>無作為化例数<br>・BKZ 80mg×2 回群 6 例<br>・BKZ 160mg×1 回群 6 例                                                                                                   | 無作為化、<br>非盲検、<br>並行群間、<br>単回投与                     | 参考            |
|                         | UP0033 <sup>17)</sup><br>ドイツ、<br>米国            | 生物学的同等性の<br>評価                               | 健康成人 189 例<br>無作為化例数<br>・BKZ-TN 群 63 例<br>・BKZ-SS-1mL 群 63 例<br>・BKZ-AI-1mL 群 63 例                                                                                 | 無作為化、<br>非盲検、<br>並行群間、<br>3 群、<br>単回投与             | 評価            |

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

| 試験の種類<br>(実施国) |                                                                            | 試験の<br>主要目的                           | 対象、症例数                                                                                                                                                                                                                          | 試験デザイン<br>及び<br>対照の種類      | 評価資料／<br>参考資料 |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|
| 臨床薬理           | UP0034 <sup>18)</sup><br>米国                                                | BKZ がインフルエンザワクチン投与に与える影響の評価           | 健康成人 56 例<br>無作為化例数<br>・BKZ 320mg 群 28 例<br>・BKZ 非投与群 28 例                                                                                                                                                                      | 無作為化、非盲検、並行群間、単回投与         | 参考            |
|                | UP0042 <sup>4)</sup><br>日本                                                 | 安全性、忍容性及び PK の評価                      | 健康成人 48 例<br>無作為化例数<br>・BKZ 80mg 群 12 例<br>・BKZ 160mg 群 12 例<br>・BKZ 320mg 群 12 例<br>・PBO 群 12 例<br>(各投与群に白人成人 6 例、日本人成人 6 例)                                                                                                   | 無作為化、二重盲検、PBO 対照、単回投与、並行群間 | 評価            |
| 第 II 相         | PS0010 <sup>2)</sup><br>カナダ、チェコ共和国、ハンガリー、日本、ポーランド、米国                       | 安全性、有効性、PK 及び PD の評価並びに用量反応の検討        | 中等度～重度の尋常性乾癬患者 250 例<br>(日本人 12 例)<br>無作為化例数<br>・BKZ 64mg 群 39 例<br>・BKZ 160mg 群 43 例<br>・BKZ 320mg 群 43 例<br>・BKZ 480mg 群 43 例<br>・BKZ 320mg+160mg 群 40 例<br>・PBO 群 42 例                                                       | 無作為化、二重盲検、PBO 対照、並行群間、用量設定 | 評価            |
|                | PS0016 <sup>12)</sup><br>オーストラリア、カナダ、モルドバ、米国                               | PD 反応の経時的推移、安全性及び PK の評価              | 中等度～重度の尋常性乾癬患者 49 例<br>無作為化例数<br>・BKZ 320mg+PBO 群 32 例<br>・BKZ 320mg 群 17 例                                                                                                                                                     | 無作為化、被験者/医師盲検              | 評価            |
| 第 III 相        | PS0008 <sup>5)</sup><br>オーストラリア、カナダ、ドイツ、ハンガリー、韓国、ポーランド、ロシア、台湾、米国           | BKZ の有効性及び安全性をアダリムマブと比較して評価する         | 中等度～重度の尋常性乾癬患者 478 例<br>無作為化例数<br>導入期間 (16 週)<br>・BKZ 320mg Q4W 群 158 例<br>・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 161 例<br>・アダリムマブ群 159 例<br>維持期間 (40 週)<br>・BKZ 320mg Q4W 群 152 例<br>・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 149 例<br>・アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群 149 例 | 無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間        | 評価            |
|                | PS0009 <sup>6)</sup><br>オーストラリア、ベルギー、カナダ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、英国、米国 | BKZ の有効性及び安全性を PBO 及びウステクヌマブと比較して評価する | 中等度～重度の尋常性乾癬患者 567 例<br>(日本人 108 例)<br>無作為化例数<br>導入期間 (16 週)<br>・BKZ 320mg Q4W 群 321 例<br>・ウステクヌマブ群 163 例<br>・PBO 群 83 例<br>維持期間 (36 週)<br>・BKZ 320mg Q4W 群 306 例<br>・ウステクヌマブ群 157 例<br>・PBO+BKZ 320mg Q4W 群 74 例               | 無作為化、二重盲検、PBO 及び実薬対照、並行群間  | 評価            |

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照



## V. 治療に関する項目

| 試験の種類<br>(実施国) |                                                                              | 試験の<br>主要目的                       | 対象、症例数                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 試験デザイン<br>及び<br>対照の種類 | 評価資料／<br>参考資料 |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|
| 第Ⅲ相            | PS0013 <sup>7)</sup><br>米国、カナダ、ドイツ、英国、ハンガリー、ポーランド、ロシア、オーストラリア、韓国             | BKZ の有効性、安全性及び PK を PBO と比較して評価する | 中等度～重度の尋常性乾癬患者 435 例<br>無作為化例数<br>導入期間 (16 週)<br>・ BKZ 320mg Q4W 群 349 例<br>・ PBO 群 86 例<br>無作為化離脱期間 (40 週)<br>・ BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 106 例<br>・ BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 100 例<br>・ BKZ 320mg Q4W/PBO 群 105 例<br>・ PBO/PBO 群 1 例<br>Escape 投与<br>Week16 レスポンダー：<br>・ BKZ 320mg Q4W/PBO 群 67 例<br>・ BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 4 例<br>・ BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 7 例<br>Week16 非レスポンダー：<br>・ BKZ 320mg Q4W 群 23 例<br>・ PBO 群 81 例 | 無作為化、二重盲検、PBO 対照      | 評価            |
|                | PS0015 <sup>19)</sup><br>カナダ、米国、ベルギー、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、英国、ポーランド、オーストラリア、トルコ | BKZ の有効性及び安全性をセクキヌマブと比較して評価する     | 中等度～重度の尋常性乾癬患者 743 例<br>無作為化例数<br>導入期間 (16 週)<br>・ BKZ 320mg Q4W 群 373 例<br>・ セクキヌマブ群 370 例<br>維持期間 (32 週)<br>・ BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 147 例<br>・ BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 215 例<br>・ セクキヌマブ群 354 例<br>非盲検期間 (96 週)<br>・ 全被験者 652 例                                                                                                                                                                                     | 無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間   | 参考            |
| 長期継続投与         | PS0011 <sup>3)</sup><br>カナダ、チェコ共和国、ハンガリー、日本、ポーランド、米国                         | 長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価           | PS0010 試験を完了した被験者 217 例<br>(日本人 11 例)<br>登録例数<br>・ BKZ 64mg 群 15 例<br>・ BKZ 160mg 群 111 例<br>・ BKZ 320mg 群 91 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 二重盲検、PBO 対照、並行群間、継続投与 | 評価            |
|                | PS0018 <sup>20)</sup><br>オーストラリア、カナダ、モルドバ、米国                                 | 長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価           | PS0016 試験を完了した被験者 43 例<br>登録例数<br>・ BKZ 320mg+PBO Q4W 群 28 例<br>・ BKZ 320mg Q4W 群 15 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 非盲検、継続投与              | 参考            |

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

| 試験の種類<br>(実施国)                                                                                                                 | 試験の<br>主要目的                | 対象、症例数                                                                                                                                                                                                               | 試験デザイン<br>及び<br>対照の種類                             | 評価資料／<br>参考資料 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------|
| 長期継続投与<br>PS0014 <sup>8)</sup><br>オーストラリア、<br>ベルギー、<br>カナダ、<br>ドイツ、<br>ハンガリー、<br>イタリア、<br>日本、<br>ポーランド、韓国、<br>ロシア、台湾、<br>英国、米国 | 長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価    | コホート A<br>第Ⅲ相先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）のうち、いずれか 1 試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬患者 1289 例<br>登録例数<br>コホート B<br>中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者（日本人のみ）66 例<br>登録例数<br>（中等度～重度の尋常性乾癬患者 45 例、膿疱性乾癬患者 10 例、乾癬性紅皮症患者 11 例） | コホート A<br>非盲検、<br>継続投与<br>コホート B<br>非盲検           | 評価            |
| デバイス<br>DV0002 <sup>21)</sup><br>カナダ、<br>米国                                                                                    | BKZ の自己注射用製剤の安全かつ効果的な使用の評価 | 中等度～重度の尋常性乾癬患者 134 例<br>無作為化例数<br>・BKZ 320mg Q4W (BKZ-AI-1mL) 群 47 例<br>・BKZ 320mg Q4W (BKZ-SS-1mL) 群 46 例<br>・BKZ 320mg Q8W (BKZ-AI-1mL) 群 21 例<br>・BKZ 320mg Q8W (BKZ-SS-1mL) 群 20 例                               | 非盲検、<br>2 群、<br>無作為化<br>（PS0014<br>試験のサブ<br>スタディ） | 参考            |
| DV0006 <sup>9)</sup><br>ドイツ、<br>ハンガリー、<br>ポーランド、<br>日本                                                                         | BKZ の自己注射用製剤の安全かつ効果的な使用の評価 | 中等度～重度の尋常性乾癬患者 88 例<br>（日本人 18 例）<br>無作為化例数<br>・BKZ 320mg Q4W (BKZ-AI-1mL) 群 32 例<br>・BKZ 320mg Q4W (BKZ-SS-1mL) 群 36 例<br>・BKZ 320mg Q8W (BKZ-AI-1mL) 群 11 例<br>・BKZ 320mg Q8W (BKZ-SS-1mL) 群 9 例                   | 非盲検、<br>2 群、<br>無作為化<br>（PS0014<br>試験のサブ<br>スタディ） | 評価            |

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、PFS：プレフィルドシリンジ、SFU：安全性追跡調査、SS：安全機能付シリンジ [針刺し防止機能付（針刺し損傷を防止するため、使用前・使用後の針が覆われている）プレフィルドシリンジ]

BKZ-TN：BKZ 1mL を内包するプレフィルドシリンジ製剤

BKZ-AI-1mL：単回使用のオートインジェクター製剤（機能的な一次包装形態となる BKZ 1mL 含有プレフィルドシリンジは BKZ-TN と同じ）

BKZ-SS-1mL：単回使用の安全機能付シリンジ製剤（機能的な一次包装形態となる BKZ 1mL 含有プレフィルドシリンジは BKZ-TN と同じ）

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 第Ⅰ相単回投与試験（UP0042 試験）<sup>4)</sup>（外国人データを含む）

日本人健康成人（各用量に BKZ 群 6 例及び PBO 群 2 例、計 24 例）及び白人健康成人（各用量に BKZ 群 6 例及び PBO 群 2 例、計 24 例）に BKZ（80、160 又は 320mg）を単回皮下投与した。

PK プロファイルは、日本人及び白人成人共に用量比例的な増加がみられ、検討したいずれの用量群でも線形の消失相が認められた。日本人成人と白人成人でおおむね同様であった。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

抗 BKZ 抗体陽性と判定された被験者は日本人 17 例中 3 例、白人 18 例中 2 例であった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は全 BKZ 群で 6 例（日本人被験者 3 例、白人被験者 3 例）に発現した。

本試験では重篤な有害事象、死亡、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図についても臨床的に重要な変化は認められなかった。

### 2) 第 I 相単回投与試験（UP0033 試験）<sup>17)</sup>（外国人データ）

外国人健康成人にビメキズマブ（BKZ）320mg を安全機能付シリンジ<sup>注)</sup> 1mL（BKZ-SS-1mL 群）（63 例）、オートインジェクター 1mL（BKZ-AI-1mL 群）（63 例）、プレフィルドシリンジ（BKZ-TN 群）（対照薬、63 例）を用いて単回皮下投与した。

BKZ-SS-1mL 群及び BKZ-AI-1mL 群の BKZ-TN 群に対する生物学的同等性が示された。抗 BKZ 抗体の発現率は低く、投与群間で同程度であった [BKZ-TN 群 12.7% (8/63 例)、BKZ-SS-1mL 群 9.5% (6/63 例)、BKZ-AI-1mL 群 23.8% (15/63 例)]。

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、BKZ-TN 群 39.7% (25/63 例)、BKZ-SS-1mL 群 30.2% (19/63 例) 及び BKZ-AI-1mL 群 30.2% (19/63 例) であった。

BKZ-AI-1mL 群の 1 例に重篤な有害事象が 2 件（筋骨格系胸痛及び急性腎障害）認められ、それぞれ Day64 及び Day66 に発現した。いずれも重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。

死亡、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図についても臨床的に重要な変化は認められなかった。

注) 針刺し防止機能付（針刺し損傷を防止するため、使用前・使用後の針が覆われている）プレフィルドシリンジ

### 3) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

BKZ はモノクローナル抗体であり、human ether-a-go-go-related gene (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。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 第Ⅱ相用量設定試験（PS0010 試験）<sup>2)</sup>（外国人データを含む）

| 項目        | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要目的      | 中等度～重度の尋常性乾癬患者の治療において、BKZ を 4 週間隔（Q4W）で 12 週間皮下投与した時の用量反応を検討する                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 試験デザイン    | 多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 試験方法      | <p>被験者は、盲検下で BKZ 群（64mg 群、160mg 群、320mg+160mg 群、320mg 群、480mg 群）あるいは PBO 群のいずれかの群に 1：1：1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。治療薬はベースライン、Week4 及び 8 に投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 64mg 群：Week0～12 に BKZ 64mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・BKZ 160mg 群：Week0～12 に BKZ 160mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・BKZ 320mg+160mg 群：ベースラインに BKZ 320mg を負荷投与後、BKZ 160mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・BKZ 320mg 群：Week0～12 に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・BKZ 480mg 群：Week0～12 に BKZ 480mg を Q4W で皮下投与</li> <li>・PBO 群：Week0～12 に生理食塩水を Q4W で皮下投与</li> </ul> <p>治療期間（12 週間）終了後、適格な被験者は継続投与試験（PS0011 試験）への組入れを可とした。継続投与試験に組み入れられた被験者は、PS0010 試験の安全性追跡調査来院は不要とした。</p> |
| 試験期間      | <p>最長試験期間 32 週間</p> <p>スクリーニング期間：2～4 週間、治療期間：12 週間、安全性追跡調査期間：治療薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 対象        | 中等度～重度の尋常性乾癬患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 被験者数      | <p>中等度～重度の尋常性乾癬患者 250 例（日本人 12 例）</p> <p>無作為化例数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 64mg 群 39 例</li> <li>・BKZ 160mg 群 43 例</li> <li>・BKZ 320mg 群 43 例</li> <li>・BKZ 480mg 群 43 例</li> <li>・BKZ 320mg+160mg 群 40 例</li> <li>・PBO 群 42 例</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 主な選択／除外基準 | <p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 年齢 18 歳以上の男性又は女性</li> <li>2) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者</li> <li>3) PASI スコアが 12 以上の者</li> <li>4) 体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 10%以上の者</li> <li>5) 医師による全般的評価（IGA）スコアが 3 以上（5 ポイントスケール）の者</li> <li>6) 乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となり得る者</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

| 項目                |     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主な選択／除外基準<br>(続き) |     | 除外基準<br>1) 乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬又は薬剤誘発性乾癬の患者<br>2) 活動性の感染が疑われる徴候若しくは症状を有する者（一般感冒を除く）、又はベースライン前 2 週間以内に抗生物質の全身投与が必要な感染症に罹患した者<br>3) スクリーニング前 6 ヶ月間に入院又は抗生物質の静脈内投与を要する重度の感染症に罹患した者<br>4) 急性若しくは慢性の B 型若しくは C 型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染を合併している者<br>5) スクリーニング時に結核感染の既往歴若しくは高リスク、結核を疑う徴候、又は潜状結核を有する者<br>6) 悪性腫瘍の既往歴、リンパ球増殖性疾患又は原発性免疫抑制状態を有する者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 評価項目              | 有効性 | 主要評価項目：<br>・ Week12 の PASI90 達成率（PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合）<br>副次評価項目：<br>・ Week12 の IGA0/1 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合]<br>・ Week8 の IGA0/1 及び PASI90 達成率<br>・ Week12 の PASI75 及び PASI100 達成率                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                   | 安全性 | 有害事象 等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 統計解析方法            |     | <p>主要評価項目は、最大の解析対象集団 (FAS) を対象として Week12 に PASI90 改善を達成したレスポンドー数及びその割合を定量化するため記述統計量を用いて解析した。</p> <p>主要解析では線形の用量反応性を評価するため、予め規定したロジスティック回帰モデルで、投与群、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を固定効果と定義していた。しかし、PBO 群で PASI90 を達成した被験者がいなかったことから本モデルは収束不可能であった。したがって投与をクラス変数ではなく線形の予測変数としてモデルで特定し、PBO、BKZ 64mg、160mg、320mg 及び 480mg Q4W をそれぞれ -2、-1、0、1 及び 2 の数値にあてはめた。PBO 群に対する BKZ 群の対比較は、PBO 群でレスポンドーが認められず、主要評価項目の PASI90 にロジスティック回帰モデルが収束不可能であったことから、フィッシャーの正確検定を行った。用量反応性及び対比較の主要解析は、治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) を対象に再解析し、治験実施計画書からの重大な逸脱が解析に及ぼす影響を評価した。</p> <p>有効性の副次評価項目は、記述統計量及び主要評価項目と同様のモデルを用いて解析した。主要評価項目及び副次評価項目のすべてで、欠測値の補完に non-responder imputation (NRI) 法を用いた。</p> <p>第 1 種の過誤を制御するため、PBO 群に対する BKZ 群の対比較では、主要解析において両側 5%の有意水準で統計学的有意差が認められた場合に限り、副次解析で統計学的有意の評価を行うこととした。更に、PBO 群に対する BKZ 群の対比較は、階層的逐次検定により、高用量 (BKZ 480mg Q4W) から低用量 (BKZ 64mg Q4W) の順に、先行する対比較において両側 5%の有意水準で統計学的有意差が認められた場合に限り、次の検定を行った。</p> |

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

(有効性)

### <主要評価項目>

#### Week12 の PASI90 達成率

BKZ の各投与群で、Week12 の PASI90 達成率に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある用量反応性が認められた ( $p<0.0001$ )。Week12 の PASI90 達成率の範囲は 46.2% (BKZ 64mg 群) ~ 79.1% (BKZ 320mg 群) であり、BKZ 320mg まで線形の用量反応性が認められた。

BKZ の各投与群では、Week12 の PASI90 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差が認められた (すべての BKZ 群で  $p<0.0001$ )。

BKZ 160mg 群と BKZ 320mg+160mg 群では、Week12 の PASI90 達成率に臨床的に意味のある差は認められなかった ( $p=0.4778$ )。

主要有効性評価項目の主要解析及び副次解析の結果は、すべての感度分析で同様の結果が認められた。

### <副次評価項目>

#### ・ IGA0/1 達成率

BKZ の各投与群では、Week12 の IGA0/1 達成率の PBO 群に対するオッズ比は、いずれも統計学的に有意であった (すべての BKZ 群で  $p\leq 0.0001$ )。BKZ 320mg+160mg 群では、Week12 の IGA0/1 達成率の BKZ 160mg 群に対するオッズ比 (95%信頼区間) が 0.99 (0.36~2.67) であり、臨床的に意味のある差は認められなかった ( $p=0.9784$ )。

BKZ の各投与群では、Week8 の IGA0/1 達成率の PBO 群に対するオッズ比は、いずれも統計学的に有意であった ( $p\leq 0.0003$ )。BKZ 320mg+160mg 群では、Week8 の IGA0/1 達成率の BKZ 160mg 群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 1.95 (0.73~5.19) であり、臨床的に意味のある差は認められなかった ( $p=0.1804$ )。

#### ・ PASI 達成率

Week12 の PASI100 達成率は BKZ 群で 27.9%~60.0%、PBO 群で 0%であり、臨床的に意義のある差が認められた ( $p\leq 0.0002$ )。Week12 の PASI100 達成率は BKZ 320mg+160mg 群 60.0%、BKZ 320mg 群 55.8%であった。なお、BKZ 160mg 群と BKZ 320mg+160mg 群の間で臨床的に意義のある差が認められた (名目上の  $p=0.0041$ )。

Week12 の PASI75 達成率は BKZ 群で 61.5%~93.0%、PBO 群で 4.8%であり、臨床的に意義のある差が認められた ( $p<0.0001$ )。BKZ 群では、Week12 の PASI75 達成率は BKZ 320mg まで用量依存的に上昇した。BKZ 160mg 群と BKZ 320mg+160mg 群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった ( $p=0.7122$ )。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

Week8 の PASI90 達成率は BKZ 群で 41.0%～86.0%、PBO 群で 0%であり、臨床的に意義のある差が認められた ( $p<0.0001$ )。BKZ 群では、Week8 の PASI90 達成率は BKZ 320mg まで用量依存的に上昇した。BKZ 160mg 群と BKZ 320mg+160mg 群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった ( $p=0.4963$ )。

### (安全性)

治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、全 BKZ 群 14.4% (30/208 例)、PBO 群 7.1% (3/42 例) であった。全 BKZ 群でよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症 (各 1.9%、各 4/208 例)、白血球減少症及び好中球減少症 (各 1.4%、各 3/208 例) であった。

治療期間中、重篤な有害事象が 2 例に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治療期間終了後に BKZ 64mg 群で重篤な有害事象が 1 件 (心筋梗塞) 報告されたが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

全 BKZ 群の 10 例 (4.8%) 及び PBO 群の 1 例 (2.4%) が有害事象により治験薬の投与を中止した。全 BKZ 群では、10 例中 9 例が SOC「臨床検査」により治験薬の投与を中止し、更に 9 例中 6 例は治験実施計画書で規定された中止基準 [有害事象共通用語規準 (CTCAE) グレード 3 又は持続性のグレード 2 の臨床検査結果に相当] に該当した。

なお、死亡の報告はなかった。

## 2) 第Ⅱ相 (PS0016 試験) (外国人データ) <sup>12)</sup>

| 項目     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要目的   | 中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、ベースライン及び Week4 にビメキズマブ (BKZ) を投与した後、28 週間にわたり PASI スコアの経時的推移を評価する                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 試験デザイン | 多施設共同、被験者／医師盲検、無作為化                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 試験方法   | 治療期間中、被験者は盲検下で BKZ 320mg+PBO 群又は BKZ 320mg 群のいずれかの群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付け、以下のとおり投与した。<br>・BKZ 320mg+PBO 群：ベースライン及び Week4 に BKZ 320mg を皮下投与し、Week16 に PBO を投与<br>・BKZ 320mg 群：ベースライン、Week4 及び 16 に BKZ 320mg を皮下投与<br>Week20 から 28 週間の治療期間の最終日までの間に、適格と判断された被験者は継続試験 (PS0018 試験) への登録が認められた。<br>継続試験への参加が適格であると判断された被験者は、継続試験に移行する前に安全性追跡調査で評価を受けた。 |
| 試験期間   | 最長試験期間 40 週間<br>スクリーニング期間：最長 4 週間、治療期間：28 週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 対象     | 中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

| 項目        |     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 被験者数      |     | 中等度～重度の尋常性乾癬患者 49 例<br>無作為化例数<br>・BKZ 320mg+PBO 群 32 例<br>・BKZ 320mg 群 17 例                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 主な選択／除外基準 |     | 選択基準：<br>1) 18 歳以上の男性及び女性<br>2) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者<br>3) PASI スコアが 12 以上、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 10%以上、医師による全般的評価（IGA）スコアが 5 段階中 3 以上の者<br>4) 乾癬の全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となり得る者<br>除外基準：<br>1) 乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬又は薬剤性乾癬を有する者<br>2) 活動性感染症（感冒以外）が疑われる徴候若しくは症状が認められる者、又は治験薬投与開始前 2 週間以内に抗生物質の全身投与が必要な感染症に罹患した者<br>3) 慢性若しくは再発性感染症の既往歴を有する者、又はベースライン来院前 6 ヶ月以内に生命を脅かす感染症（带状疱疹を含む）に罹患した者<br>4) 活動性感染症の既往歴がある者又は現在臨床的に活動性の感染症に罹患している者<br>5) 急性若しくは慢性の B 型若しくは C 型肝炎、又は HIV 感染を合併している者<br>6) スクリーニング時に結核感染の既往歴若しくは高リスクを有する者、結核感染を疑うエビデンスを有する者、又は潜伏結核を有する者<br>7) 過去に自殺企図歴がある者、最近自殺念慮を有していた者又は中等度～重度のうつ病に罹患した者<br>8) リンパ増殖性疾患を有する者、免疫抑制状態の者又は悪性腫瘍の既往歴を有する者 |
| 評価項目      | 有効性 | 主要評価項目：<br>・Week28 の PASI スコアのベースラインからの変化量<br>副次評価項目：<br>・Week16 の PASI75、PASI90 及び PASI100 達成率（PASI スコアがベースラインから 75%以上、90%以上及び 100%改善した被験者の割合）<br>・Week16 の IGA0/1 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|           | 安全性 | 有害事象 等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 統計解析方法    |     | 主要評価項目は FAS を対象に解析した。主要評価項目については、Week28 の PASI スコアの測定値、ベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量を用いて要約した。主要評価項目では、試験を早期中止した被験者又は Week20 若しくは 24 に継続試験に移行した被験者に関して、欠測値の補完に last observation carried forward（LOCF）法を用いた。副次評価項目（PASI 達成率及び IGA0/1 達成率）では、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照



## V. 治療に関する項目

(有効性)

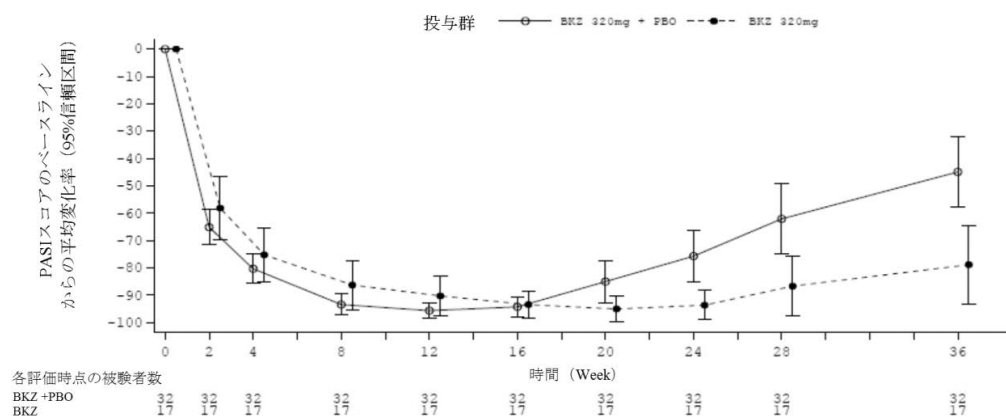
### <主要評価項目>

#### Week28 の PASI スコアのベースラインからの変化量

Week28 の PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率の平均値は、BKZ 320mg+PBO 群で各-10.76 及び-62.07%、BKZ 320mg 群で各-19.74 及び-86.68%であった。

LOCF での結果は、欠測値の補完を行わないデータ (OC) での結果とおおむね同程度であった。

PASI スコアの平均変化率の経時的推移-FAS (LOCF)



### <副次評価項目>

#### Week16 の PASI75、PASI90、PASI100、IGA0/1 達成率

Week16 の PASI75、PASI90、PASI100、IGA0/1 達成率を以下に示す。NRI での結果は OC での結果とおおむね同様であった。

Week16 の PASI 達成率-FAS (NRI)

|             | BKZ 320mg+PBO 群 N=32 |            | BKZ 320mg 群 N=17 |            |
|-------------|----------------------|------------|------------------|------------|
|             | n (%)                | 95%信頼区間    | n (%)            | 95%信頼区間    |
| PASI75 達成率  | 30 (93.8)            | 79.9, 98.3 | 15 (88.2)        | 65.7, 96.7 |
| PASI90 達成率  | 27 (84.4)            | 68.2, 93.1 | 12 (70.6)        | 46.9, 86.7 |
| PASI100 達成率 | 15 (46.9)            | 30.9, 63.6 | 9 (52.9)         | 31.0, 73.8 |

Week16 の IGA0/1 達成率-FAS (NRI)

|            | BKZ 320mg+PBO 群 N=32 |            | BKZ 320mg 群 N=17 |            |
|------------|----------------------|------------|------------------|------------|
|            | n (%)                | 95%信頼区間    | n (%)            | 95%信頼区間    |
| IGA0/1 達成率 | 26 (81.3)            | 64.7, 91.1 | 11 (64.7)        | 41.3, 82.7 |

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

---

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治療期間に、治験薬と関連ありと判断された有害事象が全被験者で49例中19例(38.8%)に認められ、BKZ 320mg+PBO 群 31.3% (10/32 例) 及び BKZ 320mg 群 52.9% (9/17 例) であった。治験薬と関連ありと判断された SOC「臨床検査」の有害事象発現率は、BKZ 320mg+PBO 群 12.5% (4/32 例)、BKZ 320mg 群 35.3% (6/17 例) であった。いずれかの投与群で2例以上発現した PT は尿路感染 (BKZ 320mg+PBO 群 3 例、BKZ 320mg 群 0 例、以下同順)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (2 例、1 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (2 例、2 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (1 例、2 例)、白血球数減少 (1 例、3 例)、好中球数減少 (0 例、2 例)、高カリウム血症 (2 例、1 例) であった。その他に、治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率に投与群間で特筆すべき違いはなかった。

### 重篤な有害事象

治療期間に、BKZ 320mg+PBO 群及び BKZ 320mg 群の各 1 例に重篤な有害事象 (それぞれ末梢性感覚運動ニューロパチー、膵炎及び急性胆嚢炎) が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

治療期間後 (治験薬の最終投与 114 日後) に、BKZ 320mg+PBO 群の 1 例に重篤な有害事象 (失神) が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。

### 投与中止に至った有害事象

BKZ 320mg 群の 2 例が有害事象のため治験薬の投与を中止した。このうち、1 例はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (2 回) により試験を中止し、1 例はリンパ球数減少により試験を中止した。いずれの事象も非重篤であり、リンパ球数減少以外は治験薬と関連なしと判断された。

### 死亡に至った有害事象

死亡の報告はなかった。

|                                             |
|---------------------------------------------|
| 本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照 |
|---------------------------------------------|

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### ① 海外第Ⅲ相実薬対照試験（PS0008 試験）（外国人データ）（継続中）<sup>5)</sup>

| 項目     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要目的   | 中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象にビメキズマブ（BKZ）を 16 週間皮下投与した時の有効性をアダリムマブ（ADA）と比較する                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 試験方法   | <p>本試験への参加が適格と判断された被験者は、盲検下で BKZ 320mg Q4W 群、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、ADA/BKZ 320mg Q4W 群のいずれかの群に 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付け、以下のとおり投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群：Week0～52 に BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で皮下投与</li> <li>・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群：BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を、導入期間は Q4W（Week0、4、8、12 及び 16）、維持期間は Q8W（Week24、32、40 及び 48）で皮下投与</li> <li>・ADA/BKZ 320mg Q4W 群：Week0 に ADA 80mg（40mg 用量で 2 本）、Week1～23 に ADA 40mg（40mg 用量で 1 本）を 2 週間隔で皮下投与し、Week24～52 に BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で皮下投与</li> </ul> <p>維持期間終了後、適格と判断された被験者は非盲検試験（PS0014 試験）への参加を可とした。PS0014 試験に参加する被験者は、PS0008 試験の安全性追跡調査来院は不要とした。</p> |
| 試験期間   | <p>最長試験期間 77 週間</p> <p>スクリーニング期間：2～5 週間、実薬対照導入期間：16 週間、二重盲検維持期間：40 週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 対象     | 中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 被験者数   | <p>中等度～重度の尋常性乾癬患者 478 例</p> <p>無作為化例数</p> <p>導入期間（16 週）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群 158 例</li> <li>・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 161 例</li> <li>・ADA 群 159 例</li> </ul> <p>維持期間（40 週）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群 152 例</li> <li>・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 149 例</li> <li>・ADA/BKZ 320mg Q4W 群 149 例</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上の男性及び女性</li> <li>2) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者</li> <li>3) PASI スコアが 12 以上、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 10%以上、医師による全般的評価（IGA）スコアが 5 段階中 3 以上の者</li> <li>4) 乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法の対象となり得る者</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## V. 治療に関する項目

| 項目     |     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目   | 有効性 | <p>複合主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Week16 の PASI90 達成率（PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合）</li> <li>・ Week16 の IGA0/1 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合]</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Week24 の PASI90 達成率</li> <li>・ Week24 の IGA0/1 達成率</li> <li>・ Week4 の PASI75 達成率</li> <li>・ Week16 及び 24 の PASI100 達成率</li> <li>・ Week56 の PASI90 達成率</li> <li>・ Week56 の IGA0/1 達成率</li> </ul> <p>その他の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PASI50、PASI75、PASI100 達成率 等</li> </ul>                                                                                                        |
|        | 安全性 | <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象</li> <li>・ 曝露期間で補正した重篤な有害事象</li> <li>・ 曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 統計解析方法 |     | <p>複合主要評価項目及び特定の副次評価項目の統計解析は、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールし、多重性を考慮した。</p> <p>BKZ と ADA の比較に関するすべての仮説を、両側有意水準 0.05 で検定した。</p> <p><u>複合主要評価項目：</u></p> <p>本試験の複合主要評価項目は、Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率であり、RS を対象に同じ解析を行った。主要解析は、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定に基づき実施した。Wald 検定に基づくオッズ比及びその信頼区間を示した。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation (NRI) 法を用いた。</p> <p><u>副次評価項目：</u></p> <p>2 値変数（レスポnder及び非レスポnder）は、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。副次評価項目の主要解析では、特に記載がない限り欠測値の補完に NRI 法を用いた。</p> <p>Week16 及び 24 の PASI100 達成率、Week4 の PASI75 達成率、Week24 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率について、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いて ADA に対する BKZ の優越性を検定した。</p> |

## V. 治療に関する項目

(有効性)

### <複合主要評価項目>

#### Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率

Week16 の PASI90 達成率は全 BKZ 群 (BKZ 320mg Q4W 投与) 86.2%及び ADA 群 47.2%であり、Week16 の IGA0/1 達成率はそれぞれ 85.3%及び 57.2%であった。PASI90 及び IGA0/1 達成率において、ADA 群に対する全 BKZ 群のリスク差の 95%信頼区間の下限値が、予め設定した非劣性限界値 (-10%) を上回ったことから、ADA 群に対する本剤の非劣性が検証された。

Week16 の PASI90 達成率-RS (NRI)

|               | 全 BKZ 群<br>N=319 | ADA 群<br>N=159 |
|---------------|------------------|----------------|
| PASI90 達成率    |                  |                |
| n (%)         | 275 (86.2)       | 75 (47.2)      |
| n/Nsub (%)    | 275/303 (90.8)   | 75/148 (50.7)  |
| ADA 群に対するオッズ比 | 7.459            | -              |
| 95%信頼区間       | 4.709, 11.816    | -              |
| p 値           | <0.001           | -              |
| リスク差          | 39.3             | -              |
| 95%信頼区間       | 30.9, 47.7       | -              |

Nsub: 評価時点で欠測のない被験者数

片側有意水準 0.025 で検定を行い、片側 97.5%信頼区間及び非劣性マージン 10%に基づき非劣性を評価

Week16 の IGA0/1 達成率-RS (NRI)

|               | 全 BKZ 群<br>N=319 | ADA 群<br>N=159 |
|---------------|------------------|----------------|
| IGA0/1 達成率    |                  |                |
| n (%)         | 272 (85.3)       | 91 (57.2)      |
| n/Nsub (%)    | 272/303 (89.8)   | 91/148 (61.5)  |
| ADA 群に対するオッズ比 | 4.341            | -              |
| 95%信頼区間       | 2.785, 6.765     | -              |
| p 値           | <0.001           | -              |
| リスク差          | 28.2             | -              |
| 95%信頼区間       | 19.7, 36.7       | -              |

Nsub: 評価時点で欠測のない被験者数

片側有意水準 0.025 で検定を行い、片側 97.5%信頼区間及び非劣性マージン 10%に基づき非劣性を評価

### <副次評価項目>

#### Week16 及び 24 の PASI100 達成率

Week16 の PASI100 達成率は、全 BKZ 群 60.8%及び ADA 群 23.9%であり、Week24 の PASI100 達成率は、全 BKZ 群 66.8%、BKZ 320mg Q4W 群 67.7%及び ADA 群 29.6%であった。いずれの評価時点でも、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり、ADA 群に対する全 BKZ 群の優越性が認められた (p<0.001)。

## V. 治療に関する項目

Week16 及び 24 の PASI100 達成率-RS (NRI)

|                      | BKZ 320mg<br>Q4W/Q8W 群<br>N=161 | BKZ 320mg<br>Q4W 群<br>N=158 | 全 BKZ 群<br>N=319 | ADA 群<br>N=159 |
|----------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|----------------|
| Week16               |                                 |                             |                  |                |
| PASI100 達成率<br>n (%) | —                               | —                           | 194 (60.8)       | 38 (23.9)      |
| n/Nsub (%)           | —                               | —                           | 194/303 (64.0)   | 38/148 (25.7)  |
| ADA 群に対するオッズ比        | —                               | —                           | 4.974            | —              |
| 95%信頼区間              | —                               | —                           | 3.230, 7.661     | —              |
| p 値                  | —                               | —                           | <0.001           | —              |
| リスク差                 | —                               | —                           | 37.0             | —              |
| 95%信頼区間              | —                               | —                           | 28.6, 45.3       | —              |
| Week24               |                                 |                             |                  |                |
| PASI100 達成率<br>n (%) | 106 (65.8)                      | 107 (67.7)                  | 213 (66.8)       | 47 (29.6)      |
| n/Nsub (%)           | 106/149 (71.1)                  | 107/149 (71.8)              | 213/298 (71.5)   | 47/147 (32.0)  |
| ADA 群に対するオッズ比        | 4.689                           | 5.249                       | 4.974            | —              |
| 95%信頼区間              | 2.904, 7.573                    | 3.207, 8.593                | 3.257, 7.594     | —              |
| p 値                  | <0.001 <sup>a</sup>             | <0.001                      | <0.001           | —              |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

a：名目上の p 値

### Week4 の PASI75 達成率、Week24 及び 56 の PASI90 及び IGA0/1 達成率

Week4 の PASI75 達成率は、全 BKZ 群 76.5%及び ADA 群 31.4%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week4 の PASI75 達成率-RS (NRI)

|                     | 全 BKZ 群<br>N=319 | ADA 群<br>N=159 |
|---------------------|------------------|----------------|
| PASI75 達成率<br>n (%) | 244 (76.5)       | 50 (31.4)      |
| n/Nsub (%)          | 244/309 (79.0)   | 50/152 (32.9)  |
| ADA 群に対するオッズ比       | 7.103            | —              |
| 95%信頼区間             | 4.637, 10.880    | —              |
| p 値                 | <0.001           | —              |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

Week24 の PASI90 達成率は、全 BKZ 群 85.6%及び ADA 群 51.6%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week56 の PASI90 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 84.8%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 82.6%で、いずれの投与群でも達成率の持続が認められた。

## V. 治療に関する項目

Week24 の PASI90 達成率-RS (NRI)

|                     | BKZ 320mg<br>Q4W/Q8W 群<br>N=161 | BKZ 320mg<br>Q4W 群<br>N=158 | 全 BKZ 群<br>N=319 | ADA 群<br>N=159 |
|---------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|----------------|
| PASI90 達成率<br>n (%) | 137 (85.1)                      | 136 (86.1)                  | 273 (85.6)       | 82 (51.6)      |
| n/Nsub (%)          | 137/149 (91.9)                  | 136/149 (91.3)              | 273/298 (91.6)   | 82/147 (55.8)  |
| ADA 群に対するオッズ比       | 5.284                           | 6.231                       | 5.750            | —              |
| 95%信頼区間             | 3.084, 9.054                    | 3.515, 11.046               | 3.657, 9.041     | —              |
| p 値                 | <0.001 <sup>a</sup>             | <0.001                      | <0.001           | —              |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

a : 名目上の p 値

Week56 の PASI90 達成率-RS (NRI)

|                     | BKZ 320mg<br>Q4W/Q8W 群<br>N=161 | BKZ 320mg<br>Q4W 群<br>N=158 | 全 BKZ 群<br>N=319 |
|---------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|
| PASI90 達成率<br>n (%) | 133 (82.6)                      | 134 (84.8)                  | 267 (83.7)       |
| n/Nsub (%)          | 133/143 (93.0)                  | 134/140 (95.7)              | 267/283 (94.3)   |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数.

Week24 の IGA0/1 達成率は、全 BKZ 群 86.5%及び ADA 群 57.9%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week56 の IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 82.3%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 83.2%で、いずれの投与群でも達成率の持続が認められた。

Week24 の IGA0/1 達成率-RS (NRI)

|                     | BKZ 320mg<br>Q4W/Q8W 群<br>N=161 | BKZ 320mg<br>Q4W 群<br>N=158 | 全 BKZ 群<br>N=319 | ADA 群<br>N=159 |
|---------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|----------------|
| IGA0/1 達成率<br>n (%) | 140 (87.0)                      | 136 (86.1)                  | 276 (86.5)       | 92 (57.9)      |
| n/Nsub (%)          | 140/149 (94.0)                  | 136/149 (91.3)              | 276/298 (92.6)   | 92/147 (62.6)  |
| ADA 群に対するオッズ比       | 4.779                           | 4.724                       | 4.762            | —              |
| 95%信頼区間             | 2.737, 8.345                    | 2.683, 8.318                | 3.014, 7.523     | —              |
| p 値                 | <0.001 <sup>a</sup>             | <0.001                      | <0.001           | —              |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

a : 名目上の p 値

## V. 治療に関する項目

Week56 の IGA0/1 達成率-RS (NRI)

|                     | BKZ 320mg<br>Q4W/Q8W 群<br>N=161 | BKZ 320mg<br>Q4W 群<br>N=158 | 全 BKZ 群<br>N=319 |
|---------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|
| IGA0/1 達成率<br>n (%) | 134 (83.2)                      | 130 (82.3)                  | 264 (82.8)       |
| n/Nsub (%)          | 134/143 (93.7)                  | 130/140 (92.9)              | 264/283 (93.3)   |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

### <その他の評価項目>

#### Week56 の PASI100 達成率

BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の Week56 の PASI100 達成率は、それぞれ 72.2% (114/158 例) 及び 70.2% (113/161 例) であった。

(安全性)

#### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

Week24 までの治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 28.6% (46/161 例)、BKZ 320mg Q4W 群 25.9% (41/158 例) 及び ADA 群 23.9% (38/159 例) であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症で、発現率は BKZ 320mg Q4W 群 8.9% (14/158 例)、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 11.2% (18/161 例) であり、ADA 群では認められなかった。次いで発現率の高かった PT は鼻咽頭炎 [BKZ 320mg Q4W 群 6.3% (10/158 例)、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 4.3% (7/161 例) 及び ADA 群 7.5% (12/159 例)、以下同順]、鼻炎 [1.9% (3/158 例)、1.9% (3/161 例) 及び 1.3% (2/159 例)] 及び毛包炎 [1.3% (2/158 例)、1.9% (3/161 例) 及び 0%] であった。

導入期間+維持期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、全 BKZ 投与で 35.7% (167/468 例) であり、BKZ 320mg Q4W 投与 30.3% (142/468 例) 及び BKZ 320mg Q8W 投与 29.9% (46/154 例) であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症 [BKZ 320mg Q4W 投与 12.4% (58/468 例)、BKZ 320mg Q8W 投与 10.4% (16/154 例) 及び全 BKZ 投与 14.3% (67/468 例)、以下同順] であり、次いで鼻咽頭炎 [4.3% (20/468 例)、4.5% (7/154 例) 及び 5.1% (24/468 例)] 及び口腔真菌感染 [1.7% (8/468 例)、0% 及び 1.7% (8/468 例)] であった。



## V. 治療に関する項目

---

### 重篤な有害事象

導入期間の重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 群 1.3% (4/319 例) 及び ADA 群 1.9% (3/159 例) であった。

Week24 までの重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 群 1.6% (5/319 例) 及び ADA 群 3.1% (5/159 例) であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の 1 例に蜂巣炎、ADA 群の 1 例に感染性皮膚嚢腫が報告された。

導入期間+維持期間の重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 投与 3.4% (16/468 例) 及び BKZ 320mg Q8W 投与 5.2% (8/154 例) であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、Week24 までに BKZ 320mg Q4W 投与の 1 例に認められた蜂巣炎に加え、BKZ 320mg Q4W 投与の 1 例に皮下組織膿瘍が報告された。

### 投与中止に至った有害事象

導入期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全 BKZ 群 1.6% (5/319 例) 及び ADA 群 2.5% (4/159 例) であった。

Week24 までに治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全 BKZ 群 2.8% (9 例) 及び ADA 群 3.1% (5 例) であった。全 BKZ 群の 0.6% (2 例) が肝酵素上昇の有害事象により治験薬の投与を中止した。

導入期間+維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 投与 3.0% (14 例) 及び BKZ 320mg Q8W 投与 3.2% (5 例) であった。BKZ 320mg Q4W 投与の 1 例及び BKZ 320mg Q8W 投与の 2 例が肝酵素上昇の有害事象により治験薬の投与を中止した。

### 死亡に至った有害事象

BKZ の投与を受けた被験者で死亡の報告はなかった。ADA 群の 1 例が有害事象 (舌扁平上皮癌) により死亡したが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

## V. 治療に関する項目

### ② 国際共同第Ⅲ相 PBO 及び実薬対照試験（PS0009 試験）（外国人データ含む）（継続中）<sup>6)</sup>

| 項目     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要目的   | 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 16 週間皮下投与した時の有効性を PBO と比較する                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 及び実薬対照、並行群間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 試験方法   | <p>本試験への参加が適格と判断された被験者は、盲検下で BKZ 320mg Q4W 群、ウステキヌマブ（Uste）群、PBO+BKZ 320mg Q4W 群のいずれかの群に 4 : 2 : 1 の割合で無作為に割り付け、以下のとおり投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群：導入期間及び維持期間（Week0～52）を通して BKZ 320mg を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与</li> <li>・Uste 群：ベースラインの体重に基づき、Uste 45mg（体重 100kg 以下の被験者）又は 90mg（体重 100kg 超の被験者）を、導入期間は Week0 及び 4 に、維持期間は 12 週間隔で皮下投与</li> <li>・PBO+BKZ 320mg Q4W 群：導入期間に PBO、維持期間に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与</li> </ul> <p>維持期間終了後、適格と判断された被験者は非盲検試験（PS0014 試験）への参加を可とした。PS0014 試験に参加する被験者は、PS0009 試験の安全性追跡調査来院は不要とした。</p> |
| 試験期間   | <p>最長試験期間 73 週間</p> <p>スクリーニング期間：2～5 週間、導入期間：16 週間、維持期間：36 週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 対象     | 中等度～重度の尋常性乾癬患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 被験者数   | <p>中等度～重度の尋常性乾癬患者 567 例（日本人 108 例）</p> <p>無作為化例数</p> <p>導入期間（16 週）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群 321 例</li> <li>・Uste 群 163 例</li> <li>・PBO 群 83 例</li> </ul> <p>維持期間（36 週）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群 306 例</li> <li>・Uste 群 157 例</li> <li>・PBO+BKZ 320mg Q4W 群 74 例</li> </ul>                                                                                                                                                                                                     |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上の男性及び女性</li> <li>2) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者</li> <li>3) PASI スコアが 12 以上、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 10%以上、医師による全般的評価（IGA）スコアが 5 段階中 3 以上の者</li> <li>4) 乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法の対象となり得る者</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## V. 治療に関する項目

| 項目     |     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目   | 有効性 | <p>複合主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Week16 の PASI90 達成率（PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合）</li> <li>・Week16 の IGA0/1 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合]</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Week16 の PASI100 達成率</li> <li>・Week16 の IGA0 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）となった被験者の割合]</li> <li>・Week4 の PASI75 達成率</li> <li>・Week16 の疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく患者症状日誌（patient symptom diary：PSD）改善率（以下、PSD 改善率）</li> <li>・Week16 の医師による頭皮乾癬の全般的評価（scalp-IGA）0/1 達成率（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ）</li> <li>・Week12 及び 52 の PASI90 達成率</li> <li>・Week12 及び 52 の IGA0/1 達成率</li> </ul> <p>その他の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・PASI100 達成率 等</li> </ul>                                                                                                                                             |
|        | 安全性 | <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象</li> <li>・曝露期間で補正した重篤な有害事象</li> <li>・曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 統計解析方法 |     | <p>複合主要評価項目及び特定の副次評価項目の統計解析は、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールし、多重性を考慮した。BKZ と PBO 又は Uste の比較に関するすべての仮説を、両側有意水準 0.05 で検定した。</p> <p><u>複合主要評価項目：</u></p> <p>本試験の複合主要評価項目は、Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率であり、RS を対象に同じ解析を行った。主要解析は、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定に基づき実施した。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation (NRI) 法を用いた。</p> <p><u>副次評価項目：</u></p> <p>副次評価項目は、導入期間の各評価時点では RS を対象に解析した。2 値変数（レスポnder）は、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。副次評価項目の主要解析では、欠測値の補完に NRI 法を用いた。Week16 の PASI100 達成率、Week16 の IGA0 達成率、Week4 の PASI75 達成率、Week12 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率について、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いて非劣性／優越性を検定した。Week16 の scalp-IGA0/1 達成率では、主要解析と同様の層別 CMH 検定を行った。</p> <p>患者症状日誌の 3 項目（掻痒、疼痛及び落屑）は、それぞれを主な副次評価項目として各項目に対する有効性を確認する目的で解析した。これらの各項目の PSD 改善率の解析には、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いた。掻痒、疼痛及び落屑の各項目に対して多重性を考慮した検定手順を用いて推測統計解析を実施した。</p> |

## V. 治療に関する項目

| 項目             | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 統計解析方法<br>(続き) | <p>その他の評価項目：</p> <p>2 値変数（レスポナー）は、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。連続変数は、各来院日の投与群別に記述統計量を用いて要約した。すべての評価項目に関して、欠測値の補完は、特に記載がない限り 2 値変数には NRI 法、連続変数には多重代入（MI）のマルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）／単調回帰法を用いた。その他の評価項目のうち、特定の項目に関して、統計学的検定の実施及び推測統計量の算出を検討した。これらの検定は、多重性を考慮した検定手順に含まれていないため、算出された p 値は名目上の値であり、多重性は考慮されなかった。レスポナーの評価項目に関しては、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 CMH 検定を用いた。CMH 検定の一般連関統計量に基づき p 値を算出し、欠測値の補完には NRI 法を用いた。</p> |

(有効性)

### <複合主要評価項目>

#### Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率

複合主要評価項目（Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率）に関して PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の優越性が認められ、本試験の主要目的は達成された。

#### Week16 の PASI90 達成率-RS (NRI)

|                | PBO 群<br>N=83 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=321 | Uste 群<br>N=163 |
|----------------|---------------|--------------------------|-----------------|
| PASI90 達成率     |               |                          |                 |
| n (%)          | 4 (4.8)       | 273 (85.0)               | 81 (49.7)       |
| n/Nsub (%)     | 4/76 (5.3)    | 273/307 (88.9)           | 81/155 (52.3)   |
| PBO 群に対するオッズ比  | —             | 99.869                   | —               |
| 95%信頼区間        | —             | 34.020, 293.175          | —               |
| p 値            | —             | <0.001                   | —               |
| Uste 群に対するオッズ比 | —             | 6.056                    | —               |
| 95%信頼区間        | —             | 3.874, 9.466             | —               |
| p 値            | —             | <0.001                   | —               |
| リスク差           | 79.9          | —                        | 35.2            |
| 95%信頼区間        | 74.0, 85.9    | —                        | 27.0, 43.4      |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

片側有意水準 0.025 で検定を行い、片側 97.5%信頼区間及び非劣性マージン 10%に基づき非劣性を評価

## V. 治療に関する項目

Week16 の IGA0/1 達成率-RS (NRI)

|                                   | PBO 群<br>N=83         | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=321             | Uste 群<br>N=163            |
|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| IGA0/1 達成率<br>n (%)<br>n/Nsub (%) | 4 (4.8)<br>4/76 (5.3) | 270 (84.1)<br>270/307 (87.9)         | 87 (53.4)<br>87/156 (55.8) |
| PBO 群に対するオッズ比<br>95%信頼区間<br>p 値   | —<br>—<br>—           | 118.762<br>36.701, 384.307<br><0.001 | —<br>—<br>—                |
| Uste 群に対するオッズ比<br>95%信頼区間<br>p 値  | —<br>—<br>—           | 4.809<br>3.096, 7.470<br><0.001      | —<br>—<br>—                |
| リスク差<br>95%信頼区間                   | 78.9<br>72.9, 84.8    | —<br>—                               | 30.4<br>22.2, 38.7         |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

片側有意水準 0.025 で検定を行い、片側 97.5%信頼区間及び非劣性マージン 10%に基づき非劣性を評価

日本人集団では、複合主要評価項目に関して全体集団の結果と一貫する結果が認められた。

日本人集団の Week16 の PASI90 達成率-RS (NRI)

|                                   | PBO 群<br>N=17         | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=62             | Uste 群<br>N=29            |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| PASI90 達成率<br>n (%)<br>n/Nsub (%) | 1 (5.9)<br>1/15 (6.7) | 53 (85.5)<br>53/61 (86.9)           | 15 (51.7)<br>15/27 (55.6) |
| PBO 群に対するオッズ比<br>95%信頼区間<br>p 値   | —<br>—<br>—           | 94.899<br>10.947, 822.699<br><0.001 | —<br>—<br>—               |
| Uste 群に対するオッズ比<br>95%信頼区間<br>p 値  | —<br>—<br>—           | 5.369<br>1.940, 14.858<br><0.001    | —<br>—<br>—               |
| リスク差<br>95%信頼区間                   | 79.7<br>65.6, 93.7    | —<br>—                              | 33.2<br>13.3, 53.1        |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

片側有意水準 0.025 で検定を行い、片側 97.5%信頼区間及び非劣性マージン 10%に基づき非劣性を評価

## V. 治療に関する項目

日本人集団の Week16 の IGA0/1 達成率-RS (NRI)

|                                   | PBO 群<br>N=17      | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=62            | Uste 群<br>N=29            |
|-----------------------------------|--------------------|------------------------------------|---------------------------|
| IGA0/1 達成率<br>n (%)<br>n/Nsub (%) | 0<br>0/15          | 51 (82.3)<br>51/61 (83.6)          | 14 (48.3)<br>14/27 (51.9) |
| PBO 群に対するオッズ比<br>95%信頼区間<br>p 値   | —<br>—<br>—        | 61.211<br>7.106, 527.290<br><0.001 | —<br>—<br>—               |
| Uste 群に対するオッズ比<br>95%信頼区間<br>p 値  | —<br>—<br>—        | 5.063<br>1.887, 13.583<br><0.001   | —<br>—<br>—               |
| リスク差<br>95%信頼区間                   | 82.4<br>73.0, 91.9 | —<br>—                             | 34.3<br>13.7, 54.8        |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

片側有意水準 0.025 で検定を行い、片側 97.5%信頼区間及び非劣性マージン 10%に基づき非劣性を評価

### <副次評価項目>

#### Week16 の PASI100 達成率

Week16 の PASI100 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 58.6%、PBO 群 0%及び Uste 群 20.9%であり、PBO 群との間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた ( $p<0.001$ )。また、Uste 群との比較でも、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった (名目上の  $p<0.001$ )。

Week16 の PASI100 達成率-RS (NRI)

|                                              | PBO 群<br>N=83      | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=321          | Uste 群<br>N=163            |
|----------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| PASI100 達成率<br>n (%)<br>n/Nsub (%)           | 0<br>0/76          | 188 (58.6)<br>188/307 (61.2)      | 34 (20.9)<br>34/155 (21.9) |
| PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup><br>95%信頼区間<br>p 値 | —<br>—<br>—        | 25.590<br>9.063, 72.253<br><0.001 | —<br>—<br>—                |
| Uste 群に対するオッズ比<br>95%信頼区間<br>名目上の p 値        | —<br>—<br>—        | 5.675<br>3.616, 8.908<br><0.001   | —<br>—<br>—                |
| リスク差<br>95%信頼区間                              | 58.7<br>53.4, 64.0 | —<br>—                            | 37.8<br>29.8, 45.9         |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

a : 低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

#### Week16 の IGA0 達成率

Week16 の IGA0 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 58.6%、PBO 群 0%及び Uste 群 22.1%であり、PBO 群との間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた

## V. 治療に関する項目

( $p<0.001$ )。また、Uste 群との比較でも、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の  $p<0.001$ ）。

Week16 の IGA0 達成率-RS (NRI)

|                            | PBO 群<br>N=83 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=321 | Uste 群<br>N=163 |
|----------------------------|---------------|--------------------------|-----------------|
| IGA0 達成率<br>n (%)          | 0             | 188 (58.6)               | 36 (22.1)       |
| n/Nsub (%)                 | 0/76          | 188/307 (61.2)           | 36/156 (23.1)   |
| PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup> | —             | 25.471                   | —               |
| 95%信頼区間                    | —             | 9.020, 71.925            | —               |
| p 値                        | —             | <0.001                   | —               |
| Uste 群に対するオッズ比             | —             | 5.219                    | —               |
| 95%信頼区間                    | —             | 3.357, 8.112             | —               |
| 名目上の p 値                   | —             | <0.001                   | —               |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

a：低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

### Week4 の PASI75 達成率

Week4 の PASI75 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 76.9%、PBO 群 2.4%及び Uste 群 15.3%であった。初回投与のみで4週後にはPBO 群及びUste 群との間にいずれも統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week4 の PASI75 達成率-RS (NRI)

|                            | PBO 群<br>N=83 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=321 | Uste 群<br>N=163 |
|----------------------------|---------------|--------------------------|-----------------|
| PASI75 達成率<br>n (%)        | 2 (2.4)       | 247 (76.9)               | 25 (15.3)       |
| n/Nsub (%)                 | 2/81 (2.5)    | 247/318 (77.7)           | 25/160 (15.6)   |
| PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup> | —             | 123.020                  | —               |
| 95%信頼区間                    | —             | 29.394, 514.862          | —               |
| p 値                        | —             | <0.001                   | —               |
| Uste 群に対するオッズ比             | —             | 18.202                   | —               |
| 95%信頼区間                    | —             | 10.998, 30.123           | —               |
| p 値                        | —             | <0.001                   | —               |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

a：低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

### Week16 の PSD 改善率

Week16 の項目別（疼痛、掻痒及び落屑）の PSD 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群と PBO 群の間では、すべての項目の PSD 改善率に統計学的に有意な投与群間の差が認められた（いずれの項目も  $p<0.001$ ）。

また、Uste 群との比較では、落屑について投与群間の差が認められた（名目上の  $p<0.001$ ）。

## V. 治療に関する項目

Week16 の患者症状日誌の各項目（疼痛、掻痒及び落屑）の PSD 改善率-RS（NRI）

|                               | PBO 群<br>N=83 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=321 | Uste 群<br>N=163 |
|-------------------------------|---------------|--------------------------|-----------------|
| 疼痛（ベースラインのスコアが 1.98 以上の被験者のみ） |               |                          |                 |
| ベースラインの被験者数（n）                | 54            | 229                      | 107             |
| n（%）                          | 9（16.7）       | 177（77.3）                | 73（68.2）        |
| n/Nsub（%）                     | 9/42（21.4）    | 177/196（90.3）            | 73/91（80.2）     |
| PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>    | —             | 16.258                   | —               |
| 95%信頼区間                       | —             | 7.356, 35.931            | —               |
| p 値                           | —             | <0.001                   | —               |
| Uste 群に対するオッズ比                | —             | 1.635                    | —               |
| 95%信頼区間                       | —             | 0.981, 2.723             | —               |
| 名目上の p 値                      | —             | 0.053                    | —               |
| 掻痒（ベースラインのスコアが 2.39 以上の被験者のみ） |               |                          |                 |
| ベースラインの被験者数（n）                | 61            | 244                      | 117             |
| n（%）                          | 8（13.1）       | 187（76.6）                | 77（65.8）        |
| n/Nsub（%）                     | 8/48（16.7）    | 187/211（88.6）            | 77/99（77.8）     |
| PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>    | —             | 22.279                   | —               |
| 95%信頼区間                       | —             | 9.795, 50.674            | —               |
| p 値                           | —             | <0.001                   | —               |
| Uste 群に対するオッズ比                | —             | 1.650                    | —               |
| 95%信頼区間                       | —             | 1.025, 2.655             | —               |
| 名目上の p 値                      | —             | 0.035                    | —               |
| 落屑（ベースラインのスコアが 2.86 以上の被験者のみ） |               |                          |                 |
| ベースラインの被験者数（n）                | 63            | 246                      | 116             |
| n（%）                          | 8（12.7）       | 193（78.5）                | 69（59.5）        |
| n/Nsub（%）                     | 8/49（16.3）    | 193/211（91.5）            | 69/100（69.0）    |
| PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>    | —             | 23.049                   | —               |
| 95%信頼区間                       | —             | 10.201, 52.077           | —               |
| p 値                           | —             | <0.001                   | —               |
| Uste 群に対するオッズ比                | —             | 2.443                    | —               |
| 95%信頼区間                       | —             | 1.520, 3.924             | —               |
| 名目上の p 値                      | —             | <0.001                   | —               |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

a：低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

### Week16 の scalp-IGA0/1 達成率

Week16 の scalp-IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 84.2%、PBO 群 15.3%及び Uste 群 70.5%であり、PBO 群との間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（ $p<0.001$ ）。また、Uste 群との比較でも、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の  $p<0.001$ ）。



## V. 治療に関する項目

Week16 の scalp-IGA0/1 達成率-RS (NRI)

|                                                      | PBO 群<br>N=83 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=321 | Uste 群<br>N=163 |
|------------------------------------------------------|---------------|--------------------------|-----------------|
| scalp-IGA0/1 達成率 (ベースラインの scalp-IGA スコアが 2 以上の被験者のみ) |               |                          |                 |
| ベースラインの被験者数 (n)                                      | 72            | 285                      | 146             |
| n (%)                                                | 11 (15.3)     | 240 (84.2)               | 103 (70.5)      |
| n/Nsub (%)                                           | 11/67 (16.4)  | 240/271 (88.6)           | 103/139 (74.1)  |
| PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup>                           | —             | 37.696                   | —               |
| 95%信頼区間                                              | —             | 16.920, 83.987           | —               |
| p 値                                                  | —             | <0.001                   | —               |
| Uste 群に対するオッズ比                                       | —             | 2.405                    | —               |
| 95%信頼区間                                              | —             | 1.468, 3.942             | —               |
| 名目上の p 値                                             | —             | <0.001                   | —               |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

a : 低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

### Week12 及び 52 の PASI90 達成率

Week12 の PASI90 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 85.0%及び Uste 群 43.6%であり、Week52 の PASI90 達成率はそれぞれ 81.6%及び 55.8%であった。いずれの評価時点でも、Uste 群と比較した時の PASI90 達成率の差は、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり (p<0.001)、Uste に対する BKZ の優越性は Week52 まで維持された。

Week12 の PASI90 達成率-RS (NRI)

|                            | PBO 群<br>N=83 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=321 | Uste 群<br>N=163 |
|----------------------------|---------------|--------------------------|-----------------|
| PASI90 達成率                 |               |                          |                 |
| n (%)                      | 2 (2.4)       | 273 (85.0)               | 71 (43.6)       |
| n/Nsub (%)                 | 2/77 (2.6)    | 273/314 (86.9)           | 71/153 (46.4)   |
| PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup> | —             | 272.193                  | —               |
| 95%信頼区間                    | —             | 58.342, 1269.907         | —               |
| 名目上の p 値                   | —             | <0.001                   | —               |
| Uste 群に対するオッズ比             | —             | 8.047                    | —               |
| 95%信頼区間                    | —             | 5.107, 12.679            | —               |
| p 値                        | —             | <0.001                   | —               |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

a : 低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

Week52 の PASI90 達成率-RS (NRI)

|                             | PBO+BKZ 320mg Q4W 群<br>N=83 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=321 | Uste 群<br>N=163 |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------|
| PASI90 達成率                  |                             |                          |                 |
| n (%)                       | —                           | 262 (81.6)               | 91 (55.8)       |
| n/Nsub (%)                  | —                           | 262/276 (94.9)           | 91/138 (65.9)   |
| Uste 群に対するオッズ比 <sup>a</sup> | —                           | 3.710                    | —               |
| 95%信頼区間                     | —                           | 2.391, 5.759             | —               |
| p 値                         | —                           | <0.001                   | —               |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

a : 低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

## V. 治療に関する項目

### Week12 及び 52 の IGA0/1 達成率

Week12 の IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 81.9%及び Uste 群 52.1%であり、Week52 の IGA0/1 達成率はそれぞれ 77.9%及び 60.7%であった。いずれの評価時点でも、Uste 群と比較した時の IGA0/1 達成率の差は、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり ( $p<0.001$ )、Uste に対する BKZ の優越性は Week52 まで維持された。

Week12 の IGA0/1 達成率-RS (NRI)

|                            | PBO 群<br>N=83 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=321 | Uste 群<br>N=163 |
|----------------------------|---------------|--------------------------|-----------------|
| IGA0/1 達成率<br>n (%)        | 4 (4.8)       | 263 (81.9)               | 85 (52.1)       |
| n/Nsub (%)                 | 4/78 (5.1)    | 263/314 (83.8)           | 85/154 (55.2)   |
| PBO 群に対するオッズ比 <sup>a</sup> | —             | 79.717                   | —               |
| 95%信頼区間                    | —             | 28.383, 223.888          | —               |
| 名目上の p 値                   | —             | <0.001                   | —               |
| Uste 群に対するオッズ比             | —             | 4.379                    | —               |
| 95%信頼区間                    | —             | 2.850, 6.730             | —               |
| p 値                        | —             | <0.001                   | —               |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

a：低レスポンスのため CMH 検定不可能な場合は Logit 法により解析

Week52 の IGA0/1 達成率-RS (NRI)

|                     | PBO+BKZ 320mg Q4W 群<br>N=83 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=321 | Uste 群<br>N=163 |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------|
| IGA0/1 達成率<br>n (%) | —                           | 250 (77.9)               | 99 (60.7)       |
| n/Nsub (%)          | —                           | 250/276 (90.6)           | 99/139 (71.2)   |
| Uste 群に対するオッズ比      | —                           | 2.367                    | —               |
| 95%信頼区間             | —                           | 1.545, 3.625             | —               |
| p 値                 | —                           | <0.001                   | —               |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

日本人集団では、副次評価項目に関して全体集団の結果と一貫する結果が認められた。

## V. 治療に関する項目

日本人集団における副次評価項目の解析結果-RS (NRI)

| 評価項目    | 来院     | 達成/改善率                 |                                  |                         | PBO 群に<br>対する p 値 <sup>a</sup> | Uste 群に<br>対する p 値 <sup>a</sup> |
|---------|--------|------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|         |        | PBO 群<br>N=17<br>n (%) | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=62<br>n (%) | Uste 群<br>N=29<br>n (%) |                                |                                 |
| PASI100 | Week16 | 0                      | 32 (51.6)                        | 4 (13.8)                | <0.001                         | <0.001                          |
| IGA0    | Week16 | 0                      | 32 (51.6)                        | 5 (17.2)                | <0.001                         | 0.002                           |
| PASI90  | Week12 | 0                      | 53 (85.5)                        | 12 (41.4)               | <0.001                         | <0.001                          |
| IGA0/1  | Week12 | 0                      | 48 (77.4)                        | 13 (44.8)               | <0.001                         | 0.002                           |
| PASI75  | Week4  | 0                      | 53 (85.5)                        | 1 (3.4)                 | <0.001                         | <0.001                          |
| 患者症状    | n      | 8                      | 51                               | 20                      | —                              | —                               |
| 日誌：疼痛   | Week16 | 1 (12.5)               | 40 (78.4)                        | 12 (60.0)               | <0.001                         | 0.148                           |
| 患者症状    | n      | 12                     | 54                               | 25                      | —                              | —                               |
| 日誌：掻痒   | Week16 | 1 (8.3)                | 40 (74.1)                        | 16 (64.0)               | <0.001                         | 0.387                           |
| 患者症状    | n      | 13                     | 53                               | 24                      | —                              | —                               |
| 日誌：落屑   | Week16 | 1 (7.7)                | 42 (79.2)                        | 17 (70.8)               | <0.001                         | 0.475                           |
| scalp-  | n      | 17                     | 59                               | 26                      | —                              | —                               |
| IGA0/1  | Week16 | 2 (11.8)               | 49 (83.1)                        | 17 (65.4)               | <0.001                         | 0.040                           |
| PASI90  | Week52 | —                      | 50 (80.6)                        | 14 (48.3)               | —                              | 0.003                           |
| IGA0/1  | Week52 | —                      | 46 (74.2)                        | 13 (44.8)               | —                              | 0.007                           |

a：名目上の p 値

### <その他の評価項目>

#### PASI100 達成率

PASI100 達成率は、Week4 では PBO 群 2.4%、Uste 群 1.2%及び BKZ 320mg Q4W 群 15.0% (PBO 群に対する名目上の p=0.002、Uste 群に対する名目上の p<0.001)、Week16 では PBO 群 0%、Uste 群 20.9%及び BKZ 320mg Q4W 群 58.6% (Uste 群に対する名目上の p<0.001)、Week52 では Uste 群 38.0% (62/163 例)、BKZ 320mg Q4W 群 64.2% (206/321 例) であった (名目上の p<0.001)。

日本人集団では、PASI100 達成率は Week52 まで持続し、Week52 に BKZ 320mg Q4W 群 50.0% (31/62 例) 及び Uste 群 27.6% (8/29 例) であった。

(安全性：全体集団)

#### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 24.6% (79/321 例)、PBO 群 9.6% (8/83 例) 及び Uste 群 11.7% (19/163 例) であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症であり、BKZ 320mg Q4W 群 (6.9%、22/321 例) のみで報告された。次いで発現率の高かった PT は、鼻咽頭炎 [BKZ 320mg Q4W 群 2.8% (9/321 例)、PBO 群 1.2% (1/83 例)、Uste 群 3.7% (6/163 例)、以下同順] 及び下痢 [1.9% (6/321 例)、2.4% (2/83 例)、0%] であった。

導入期間+維持期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、全 BKZ 投与 37.2% (147/395 例) 及び Uste 群 20.2% (33/163 例) であった。全 BKZ 投与で治験

## V. 治療に関する項目

---

薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症であり、全 BKZ 投与 (12.4%、49/395 例) のみで報告された。次いで発現率の高かった PT は、鼻咽頭炎 [全 BKZ 投与 6.3% (25/395 例)、Uste 群 7.4% (12/163 例)、以下同順] 及び毛包炎 [2.8% (11/395 例)、0%] であった。

### 重篤な有害事象

導入期間の重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.6% (5/321 例)、PBO 群 2.4% (2/83 例) 及び Uste 群 3.1% (5/163 例) であった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例 (0.3%) に発現した重篤な有害事象 (潰瘍性大腸炎) 1 件は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

導入期間+維持期間の重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 投与 6.1% (24/395 例) 及び Uste 群 7.4% (12/163 例) であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 投与 0.8% 及び Uste 群 1.2% であった。

### 投与中止に至った有害事象

導入期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.9% (6/321 例)、PBO 群 7.2% (6/83 例) 及び Uste 群 1.8% (3/163 例) であった。

導入期間+維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、全 BKZ 投与 5.3% (21/395 例) 及び Uste 群 4.3% (7/163 例) であった。

### 死亡に至った有害事象

4 例 (BKZ 320mg Q4W 群 2 例、PBO 群 1 例、Uste 群 1 例) の死亡が報告されたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

(安全性：日本人集団)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 30.6% (19/62 例)、PBO 群 5.9% (1/17 例) 及び Uste 群 17.2% (5/29 例) であった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、口腔カンジダ症であり、BKZ 320mg Q4W 群 (9.7%、6/62 例) のみで報告された。

導入期間+維持期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、全 BKZ 投与 42.9% (33/77 例)、Uste 群 27.6% (8/29 例) であった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、全 BKZ 投与 (15.6%、12/77 例) のみで報告された。

## V. 治療に関する項目

### 重篤な有害事象

導入期間の重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.6% (1/62 例)、PBO 群 0% (0/17 例) 及び Uste 群 3.4% (1/29 例) であった。

導入期間+維持期間の重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 投与 6.5% (5/395 例) 及び Uste 群 6.9% (2/29 例) であった。

### 投与中止に至った有害事象

導入期間に投与中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.6% (1/62 例)、PBO 群 5.9% (1/17 例) 及び Uste 群 3.4% (1/29 例) であった。

導入期間+維持期間に投与中止に至った有害事象発現率は、全 BKZ 投与 7.8% (6/77 例) 及び Uste 群 6.9% (2/29 例) であった。

### 死亡に至った有害事象

導入期間及び維持期間に死亡の報告はなかった。

### ③ 海外第Ⅲ相 PBO 対照試験 (PS0013 試験) (外国人データ) (継続中) <sup>7)</sup>

| 項目     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要目的   | 中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブ (BKZ) を 16 週間皮下投与した時の有効性を PBO と比較する                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 試験方法   | <p>本試験への参加が適格と判断された被験者は、BKZ 320mg Q4W 群又は PBO 群に 4 : 1 の割合で無作為に割り付け、以下のとおり投与した。</p> <p><u>導入期間 (二重盲検)</u></p> <p>被験者は割り付けに従って導入期間に以下のいずれかの投与を受けた。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ BKZ 320mg Q4W 群 : BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) を Q4W で皮下投与する</li><li>・ PBO 群 : PBO (2 本) を Q4W で皮下投与する</li></ul> <p><u>無作為化離脱期間 (二重盲検)</u></p> <p>導入期間の Week16 に PASI90 改善を達成した BKZ 320mg Q4W 群の被験者は、以下のいずれかの投与に再割り付けされた。Week16 に PASI90 改善を達成した PBO 群の被験者は、Week16 以降も PBO の投与を Q4W で継続した。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 : Week16 以降も、BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) を Q4W で皮下投与</li><li>・ BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 : Week16 以降は、BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) 及び PBO (2 本) を Q4W で交互に皮下投与</li><li>・ BKZ 320mg Q4W/PBO 群 : Week16 以降は、PBO (2 本) を Q4W で皮下投与</li></ul> |

## V. 治療に関する項目

| 項目           | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験方法<br>(続き) | <p>導入期間の Week16 に PASI90 改善を達成しなかった被験者及び無作為化離脱期間 (Week56 まで) の Week20 以降に再燃が認められたすべての被験者は、Escape 投与として非盲検下で BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) を Q4W で 12 週間皮下投与した。</p> <p>本試験終了後、適格と判断された被験者は非盲検試験 (PS0014 試験) への参加を可とした。PS0014 試験に参加する被験者は、PS0013 試験の安全性追跡調査来院は不要とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 試験期間         | <p>最長試験期間 77 週間 (Escape 投与に移行しない場合)</p> <p>スクリーニング期間: 2~5 週間、導入期間: 16 週間、無作為化離脱期間: 40 週間、Escape 投与 (必要に応じて): 12 週間、安全性追跡調査期間: 治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 対象           | 中等度~重度の外国人尋常性乾癬患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 被験者数         | <p>中等度~重度の尋常性乾癬患者 435 例</p> <p>無作為化例数</p> <p>導入期間 (16 週)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群 349 例</li> <li>・PBO 群 86 例</li> </ul> <p>無作為化離脱期間 (40 週)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 106 例</li> <li>・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 100 例</li> <li>・BKZ 320mg Q4W/PBO 群 105 例</li> <li>・PBO/PBO 群 1 例</li> </ul> <p>Escape 投与</p> <p>Week16 レスポンダー:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W/PBO 群 67 例</li> <li>・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 4 例</li> <li>・BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 7 例</li> </ul> <p>Week16 非レスポンダー:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BKZ 320mg Q4W 群 23 例</li> <li>・PBO 群 81 例</li> </ul> |
| 主な選択基準       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上の男性及び女性</li> <li>2) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者</li> <li>3) PASI スコアが 12 以上、体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合 (以下、病変 BSA) が 10%以上、医師による全般的評価 (IGA) スコアが 5 段階中 3 以上の者</li> <li>4) 乾癬に対する全身療法及び/又は光線療法の対象となり得る者</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## V. 治療に関する項目

| 項目     |     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価項目   | 有効性 | <p>複合主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Week16 の PASI90 達成率（PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合）</li> <li>• Week16 の IGA0/1 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合]</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Week16 の PASI100 達成率</li> <li>• Week16 の IGA0 達成率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）となった被験者の割合]</li> <li>• Week4 の PASI75 達成率</li> <li>• Week16 の疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく患者症状日誌（patient symptom diary：PSD）改善率（以下、PSD 改善率）</li> <li>• Week16 の医師による頭皮乾癬の全般的評価（scalp-IGA）0/1 達成率（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ）</li> <li>• Week56 の PASI90 達成率（Week16 の PASI90 レスポンダーのみ）</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|        | 安全性 | <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象</li> <li>• 曝露期間で補正した重篤な有害事象</li> <li>• 曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 統計解析方法 |     | <p>複合主要評価項目及び特定の副次評価項目の統計解析は、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールし、多重性を考慮した。</p> <p>BKZ と PBO の比較に関するすべての仮説を、両側有意水準 0.05 で検定した。</p> <p><u>複合主要評価項目：</u></p> <p>本試験の複合主要評価項目は、Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率であり、RS を対象に同じ解析を行った。主要解析では、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づき実施した。一般連関統計量に対する p 値を用いた CMH 検定により、投与群の対比較を実施した。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。</p> <p><u>副次評価項目：</u></p> <p>導入期間の各評価時点の副次評価項目は、RS を対象に解析した。2 値変数（Week16 の PASI100 達成率及び Week4 の PASI75 達成率を含む）は、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いて優越性を検定した。</p> <p>Week56 の PASI90 達成率は、WK16ResS を対象として、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 CMH 検定に基づき解析した。Week56 の PASI90 達成率の解析では、BKZ を継続投与した時と治療離脱した時の有効性を比較するために、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び Q4W/Q8W 群を併合し、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（Week16 に再割付けにより BKZ から PBO 投与に切替えた被験者）と比較した。副次評価項目の解析では、複合主要評価項目の主要解析と同様に欠測値の補完に NRI 法を用いた。</p> <p>患者症状日誌の 3 項目（掻痒、疼痛及び落屑）は、それぞれ主な副次評価項目として各項目に対する有効性を確認する目的で解析した。これらの各項目の PSD 改善率の解析には、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いた。掻痒、疼痛及び落屑の各項目に対して多重性を考慮した検定手順を用いて推測統計解析を実施した。</p> |

## V. 治療に関する項目

(有効性)

### <複合主要評価項目>

#### Week16 の PASI90 達成率及び IGA0/1 達成率

Week16 の PASI90 達成率は BKZ 320mg Q4W 群 90.8%及び PBO 群 1.2%であり、Week16 の IGA0/1 達成率はそれぞれ 92.6%及び 1.2%であった。いずれの評価項目でも投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり、PBO 群に対するBKZ 320mg Q4W 群の優越性が認められ ( $p<0.001$ )、本試験の主要目的は達成された。

Week16 の PASI90 達成率-RS (NRI)

|               | PBO 群<br>N=86 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=349 |
|---------------|---------------|--------------------------|
| PASI90 達成率    |               |                          |
| n (%)         | 1 (1.2)       | 317 (90.8)               |
| n/Nsub (%)    | 1/83 (1.2)    | 317/340 (93.2)           |
| PBO 群に対するオッズ比 | —             | 496.318                  |
| 95%信頼区間       | —             | 82.798, 2975.086         |
| p 値           | —             | <0.001                   |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

Week16 の IGA0/1 達成率-RS (NRI)

|               | PBO 群<br>N=86 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=349 |
|---------------|---------------|--------------------------|
| IGA0/1 達成率    |               |                          |
| n (%)         | 1 (1.2)       | 323 (92.6)               |
| n/Nsub (%)    | 1/83 (1.2)    | 323/340 (95.0)           |
| PBO 群に対するオッズ比 | —             | 657.255                  |
| 95%信頼区間       | —             | 105.792, 4083.333        |
| p 値           | —             | <0.001                   |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

### <副次評価項目>

#### Week16 の PASI100 達成率

Week16 の PASI100 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 68.2%及び PBO 群 1.2%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week16 の PASI100 達成率-RS (NRI)

|               | PBO 群<br>N=86 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=349 |
|---------------|---------------|--------------------------|
| PASI100 達成率   |               |                          |
| n (%)         | 1 (1.2)       | 238 (68.2)               |
| n/Nsub (%)    | 1/83 (1.2)    | 238/340 (70.0)           |
| PBO 群に対するオッズ比 | —             | 220.038                  |
| 95%信頼区間       | —             | 28.757, 1683.639         |
| p 値           | —             | <0.001                   |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数



## V. 治療に関する項目

### Week16 の IGA0 達成率

Week16 の IGA0 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 69.6%及び PBO 群 1.2%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week16 の IGA0 達成率-RS (NRI)

|               | PBO 群<br>N=86 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=349 |
|---------------|---------------|--------------------------|
| IGA0 達成率      |               |                          |
| n (%)         | 1 (1.2)       | 243 (69.6)               |
| n/Nsub (%)    | 1/83 (1.2)    | 243/340 (71.5)           |
| PBO 群に対するオッズ比 | —             | 224.744                  |
| 95%信頼区間       | —             | 30.130, 1676.425         |
| p 値           | —             | <0.001                   |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

### Week4 の PASI75 達成率

Week4 の PASI75 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 75.9%及び PBO 群 1.2%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week4 の PASI75 達成率-RS (NRI)

|               | PBO 群<br>N=86 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=349 |
|---------------|---------------|--------------------------|
| PASI75 達成率    |               |                          |
| n (%)         | 1 (1.2)       | 265 (75.9)               |
| n/Nsub (%)    | 1/85 (1.2)    | 265/348 (76.1)           |
| PBO 群に対するオッズ比 | —             | 316.641                  |
| 95%信頼区間       | —             | 39.423, 2543.254         |
| p 値           | —             | <0.001                   |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

### Week16 の PSD 改善率

Week16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群ではそれぞれ 78.8%、75.5%及び 78.0%、PBO 群ではそれぞれ 9.0%、5.6%及び 5.7%で、各項目で統計学的に有意な群間差が認められた (いずれの項目も  $p<0.001$ )。

## V. 治療に関する項目

Week16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率-RS (NRI)

|                                | PBO 群<br>N=86 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=349 |
|--------------------------------|---------------|--------------------------|
| 疼痛 (ベースラインのスコアが 1.98 以上の被験者のみ) |               |                          |
| ベースラインの被験者数 (n)                | 67            | 255                      |
| n (%)                          | 6 (9.0)       | 201 (78.8)               |
| n/Nsub (%)                     | 6/53 (11.3)   | 201/210 (95.7)           |
| PBO 群に対するオッズ比                  | —             | 34.325                   |
| 95%信頼区間                        | —             | 14.220, 82.856           |
| p 値                            | —             | <0.001                   |
| 掻痒 (ベースラインのスコアが 2.39 以上の被験者のみ) |               |                          |
| ベースラインの被験者数 (n)                | 72            | 278                      |
| n (%)                          | 4 (5.6)       | 210 (75.5)               |
| n/Nsub (%)                     | 4/56 (7.1)    | 210/230 (91.3)           |
| PBO 群に対するオッズ比                  | —             | 43.497                   |
| 95%信頼区間                        | —             | 15.728, 120.295          |
| p 値                            | —             | <0.001                   |
| 落屑 (ベースラインのスコアが 2.86 以上の被験者のみ) |               |                          |
| ベースラインの被験者数 (n)                | 70            | 286                      |
| n (%)                          | 4 (5.7)       | 223 (78.0)               |
| n/Nsub (%)                     | 4/54 (7.4)    | 223/237 (94.1)           |
| PBO 群に対するオッズ比                  | —             | 60.946                   |
| 95%信頼区間                        | —             | 20.560, 180.669          |
| p 値                            | —             | <0.001                   |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

### Week16 の scalp-IGA0/1 達成率

Week16 の scalp-IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W 群 92.3%及び PBO 群 6.8%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。

Week16 の scalp-IGA0/1 達成率-RS (NRI)

|                  | PBO 群<br>N=74 | BKZ 320mg Q4W 群<br>N=310 |
|------------------|---------------|--------------------------|
| scalp-IGA0/1 達成率 |               |                          |
| n (%)            | 5 (6.8)       | 286 (92.3)               |
| n/Nsub (%)       | 5/71 (7.0)    | 286/303 (94.4)           |
| PBO 群に対するオッズ比    | —             | 158.000                  |
| 95%信頼区間          | —             | 49.263, 506.745          |
| p 値              | —             | <0.001                   |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

### Week56 の PASI90 達成率 (Week16 の PASI90 レスポンダーのみ)

Week16 の PASI90 レスポンダーを対象とした Week56 の PASI90 達成率は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群 16.2%、BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群 (BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び Q4W/Q8W 群の併合群) 88.8%で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた ( $p<0.001$ )。

## V. 治療に関する項目

Week56 の PASI90 達成率-WK16ResS (NRI)

|                     | BKZ 320mg Q4W/PBO 群<br>N=105 | BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群<br>N=206 |
|---------------------|------------------------------|----------------------------------|
| PASI90 達成率<br>n (%) | 17 (16.2)                    | 183 (88.8)                       |
| n/Nsub (%)          | 17/33 (51.5)                 | 183/186 (98.4)                   |
| PBO 群に対するオッズ比       | —                            | 47.406                           |
| 95%信頼区間             | —                            | 22.087, 101.750                  |
| p 値                 | —                            | <0.001                           |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 18.6% (65/349 例) 及び PBO 群 8.1% (7/86 例) であった。BKZ 320mg Q4W 群において、最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症 (4.9%) であり、次いで注射部位反応、中咽頭カンジダ症及び全身性そう痒症 (各 1.1%) であった。PBO 群において、2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は鼻咽頭炎 (2.3%) のみであった。

無作為化離脱期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 23.0% (23/100 例)、BKZ 320mg Q4W/PBO 群 21.9% (23/105 例)、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 26.4% (28/106 例) であった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、発現率は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 7.5%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 7.0%及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群 5.7%であった。次いで発現率が高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は鼻咽頭炎であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 0.9%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 5.0%及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群 4.8%であった。

Escape 投与期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は全体で 13.2% であった。

### 重篤な有害事象

導入期間の重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.7% (6/349 例) 及び PBO 群 2.3% (2/86 例) であった。BKZ 320mg Q4W 群の 2 例 (0.6%) に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象 (小腸炎及び肺炎、各 1 例) が報告された。

無作為化離脱期間の重篤な有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 4.7% (5/106 例)、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 3.0% (3/100 例) 及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群 3.8% (4/105 例) であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の乾癬性紅皮症 1 例 (1.0%) のみであった。

Escape 投与期間の重篤な有害事象は、Week16 に PASI90 非レスポnderであった

## V. 治療に関する項目

PBO 群の 1 例 (0.5%) に認められたが、その他に報告された重篤な有害事象はなかった。

### 投与中止に至った有害事象

導入期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群 1.1% (4/349 例) 及び PBO 群 1.2% (1/86 例) であった。

無作為化離脱期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 0%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 2.0% (2/100 例) 及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群 2.9% (3/105 例) であった。

Escape 投与期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例 (好中球減少症) のみであった。

### 死亡に至った有害事象

死亡の報告はなかった。

## 2) 安全性試験

### ① 海外第 II 相継続投与試験 (PS0011 試験) (外国人データを含む) <sup>3)</sup>

| 項目     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | ビメキズマブ (BKZ) の長期投与における安全性及び忍容性を評価する                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、PBO 対照、並行群間、継続投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 試験方法   | <p>本試験は、PS0010 試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした継続投与試験であった。</p> <p>治験薬は Q4W で皮下投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・BKZ 64mg 群：ベースライン～Week44 に BKZ 64mg を Q4W で皮下投与</li><li>・BKZ 160mg 群：ベースライン～Week44 に BKZ 160mg を Q4W で皮下投与</li><li>・BKZ 320mg 群：ベースライン～Week44 に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与</li><li>・PBO 群：ベースライン～Week44 に生理食塩水を Q4W で皮下投与</li></ul> <p>PS0010 試験の PBO 群、BKZ 64mg 群、160mg 群、又は 320mg+160mg 群 (PS0010 試験のベースラインに BKZ 320mg を負荷投与後、BKZ 160mg を投与) で PS0010 試験 Week12 に PASI90 レスポンダーは、本試験に移行して PS0010 試験と同じ用法・用量の投与を継続した。PS0010 試験の PBO 群又は BKZ 64mg 群で Week12 に PASI90 非レスポンダーは、本試験では BKZ 160mg Q4W を投与された。</p> <p>PS0010 試験の BKZ 160mg 群又は 320mg+160mg 群で Week12 に PASI90 非レスポンダーは、本試験では BKZ 320mg Q4W を投与された。PS0010 試験で BKZ 320mg 群又は 480mg 群の被験者は、Week12 の PASI90 レスポンダー／非レスポンダーに関わらず、本試験では BKZ 320mg Q4W を投与された。</p> <p>48 週間の治療期間を完了した被験者は、本試験の治験薬 (BKZ 又は PBO) の最終投与後 20 週に安全性追跡調査来院時評価を受けた。</p> |

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

| 項目        |     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験期間      |     | 最長 64 週間<br>治療期間：最長 48 週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 対象        |     | 中等度～重度の尋常性乾癬患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 被験者数      |     | PS0010 試験を完了した被験者 217 例（日本人 11 例）<br>登録例数<br>・BKZ 64mg 群 15 例<br>・BKZ 160mg 群 111 例<br>・BKZ 320mg 群 91 例                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 主な選択／除外基準 |     | 選択基準<br>1) 治験実施計画書及び来院スケジュールを遵守することができると治験責任医師が判断した者<br>2) PS0010 試験で規定された治験薬投与をすべて終了し、いずれの中止基準にも該当せずに PS0010 試験を完了した者<br>3) 妊娠可能な女性被験者及び妊娠可能なパートナーがいる男性被験者で、PS0011 試験の治験薬最終投与後 20 週までの間、有効性の高い避妊法を使用継続する者<br>除外基準<br>1) 以前に本試験に参加したことがある者<br>2) 本試験への継続的参加が困難になる可能性があるような医学的な状態又は精神状態にあると治験責任医師が判断した者<br>3) PS0010 試験の Week8 に測定したインターフェロン γ 遊離試験で陰性以外の結果であった者<br>4) PS0010 試験でいずれかの中止基準に該当した者 |
| 評価項目      | 安全性 | 主要評価項目：<br>・有害事象                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|           | 有効性 | 副次評価項目：<br>・PASI90 達成率の経時的推移<br>・医師による全般的評価（IGA）0/1 達成率の経時的推移 [5 ポイントスケールで、IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合]                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 統計解析方法    |     | 有効性は FAS を対象に解析した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

（安全性）

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

全 BKZ 群で 27.2%（59/217 例）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。全 BKZ 群で発現率 5%以上であった治験薬と関連ありと判断された PT は口腔カンジダ症であり、発現率は全 BKZ 群 11.5%（25/217 例）、BKZ 160mg 群 9.0%（10/111 例）及び BKZ 320mg 群 15.4%（14/91 例）であった。

本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

## V. 治療に関する項目

---

### 重篤な有害事象

治療期間に重篤な有害事象（死亡を含む）は全 BKZ 群で 15 例（6.9%）に 23 件認められ、重篤な有害事象発現率は BKZ 160mg 群 7 例（6.3%）10 件と BKZ 320mg 群 7 例（7.7%）12 件であった。BKZ 160mg 群の 1 例（0.9%）に発現した重篤な有害事象（肝酵素上昇）1 件は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。2 例以上に発現した重篤な有害事象（PT）はなかった。

### 投与中止に至った有害事象

全 BKZ 群で 6.5%（14 例）が有害事象により治験薬の投与を中止した。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、BKZ 160mg 群 6.3%（7 例）、BKZ 320mg 群 7.7%（7 例）であった。

### 死亡に至った有害事象

BKZ 320mg 群の 2 例が死亡したが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

（有効性）

### PASI90 達成率の経時的推移

各投与群の被験者数が少ないため、各有効性評価項目における投与群間の差の解釈には注意が必要である。

PS0010 試験 Week12 の PASI90 非レスポnderでは、PASI90 達成率が速やかかつ持続的に上昇し、PS0011 試験 Week12 にほとんどの投与群で PASI90 改善が達成された（範囲：62.5%～100%）。PASI90 達成率は PS0011 試験 Week48 まで維持された（範囲：50.0%～91.9%）。

PS0010 試験 Week12 の PASI90 レスポnderでは、PS0011 試験 Week48 まで PASI90 達成率が維持された（範囲：80.0%～100%）。実測値のみを対象とした欠測値の補完を行わないデータ(OC)による解析では、PS0011 試験 Week48 にすべての投与群で PASI90 改善が達成された。

### IGA0/1 達成率の経時的推移

PASI90 達成率と同様に、PS0010 試験 Week12 の PASI90 非レスポnderでは、PS0011 試験 Week12 までに IGA0/1 達成率が上昇し、PS0011 試験 Week48 まで維持された（範囲：62.5%～89.2%）。

|                                             |
|---------------------------------------------|
| 本剤の承認された用法及び用量は、「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照 |
|---------------------------------------------|

## V. 治療に関する項目

PS0010 試験 Week12 の PASI90 レスポンダーでは、PS0011 試験 Week48 まで IGA0/1 達成率が維持された（範囲：78.2%～100%）。PASI90 達成率と同様に、OC 解析では、PS0011 試験 Week48 の IGA0/1 達成率が各投与群で 97%以上であった。

### ② 国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験、日本人コホート（PS0014 試験、コホート B）（継続中）<sup>8)</sup>

| 項目     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | <p>その他の目的（日本のみ）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・コホート B の日本人被験者を対象に BKZ の長期投与における安全性及び忍容性を評価する</li> <li>・膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者を対象に BKZ の有効性を評価する</li> <li>・膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者を対象に BKZ の PK を評価する</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 試験方法   | <p>本試験は、3 つの第Ⅲ相先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）のうち、いずれか 1 試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ の長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する、継続中の多施設共同、非盲検試験である。本試験はコホート A とコホート B の 2 つのコホートから構成された。</p> <p>コホート B は、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を含む異なる乾癬病型を有する被験者（乾癬性関節炎を合併する被験者の登録も可）を新たに登録できるように設定された日本特有の非盲検コホートであった。</p> <p>全被験者が Week16 まで BKZ 320mg を Q4W で皮下投与。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・尋常性乾癬を有する被験者：Week16 以降は BKZ 320mg Q8W を投与した。BKZ 320mg Q8W 投与で Week48 に PASI90 改善を達成しなかった場合は BKZ 320mg Q4W 投与に切替え、PASI90 改善を達成した場合は BKZ 320mg Q8W 投与を Week144 まで継続することとした。</li> <li>・膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者：Week16 に IGA0/1 改善を達成しなかった場合は BKZ 320mg Q4W 投与を Week144 まで継続し、IGA0/1 改善を達成した場合は Week40 まで BKZ 320mg Q8W 投与を受けた。BKZ 320mg Q8W 投与で Week48 に IGA0/1 改善を達成しなかった場合は BKZ 320mg Q4W 投与に切替え、IGA0/1 改善を達成した場合は BKZ 320mg Q8W 投与を Week144 まで継続することとした。</li> </ul> |
| 試験期間   | <p>最長試験期間 144 週間</p> <p>スクリーニング期間（コホート B のみ）：2～5 週間、治療期間：144 週間、安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 対象     | 新規に登録された中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者（日本人のみ）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## V. 治療に関する項目

| 項目     |     | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 被験者数   |     | <p>コホート B</p> <p>中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者（日本人のみ） 66 例</p> <p>登録例数</p> <p>（中等度～重度の尋常性乾癬患者 45 例、膿疱性乾癬患者 10 例、乾癬性紅皮症患者 11 例）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 主な選択基準 |     | <p>18 歳以上の男性及び女性</p> <p>尋常性乾癬患者：</p> <p>1) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヶ月以上経過している者</p> <p>2) PASI スコアが 12 以上、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 10%以上、IGA スコアが 5 段階中 3 以上の者</p> <p>3) 乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法の対象となり得る者</p> <p>膿疱性乾癬患者：</p> <p>1) スクリーニング時点で膿疱性乾癬と診断されている者</p> <p>2) 膿疱性乾癬の診断が日本皮膚科学会（JDA）の診断基準を満たし、JDA 重症度分類スコアの合計スコアが 14 未満である者</p> <p>乾癬性紅皮症患者：</p> <p>1) スクリーニング時点で乾癬性紅皮症と診断されている者</p> <p>2) 尋常性乾癬の既往歴を有し、ベースラインの病変 BSA が 80%以上の者</p> |
| 評価項目   | 安全性 | <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>曝露期間で補正した重篤な有害事象</li> <li>曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                     |
|        | 有効性 | <p>その他の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PASI90 及び PASI100 達成率</li> <li>IGA0/1 達成率（尋常性乾癬を有する被験者）：IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合</li> <li>IGA0/1 達成率（膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者）：IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合 等</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |
| 統計解析方法 |     | <p>有効性評価項目は、特に記載のない限り、コホート B 最大の解析対象集団（CB-FAS）、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO）-FAS、膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP）-FAS 及び乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP）-FAS を対象に解析した。</p> <p>尋常性乾癬を有する被験者集団のみ欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団に関しては、補助的に欠測値の補完を行わないデータ（OC）に基づく要約を用いた。</p>                                                                                                                                                                             |



## V. 治療に関する項目

<尋常性乾癬>

(有効性)

### PASI90 達成率

尋常性乾癬を有する被験者の PASI90 達成率は、BKZ 320mg を投与後 Week 4 に 51.1%、Week16 に 91.1%に上昇し、Week48 (75.6%) まで持続した。

尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の PASI90 達成率 (CBPSO-FAS、NRI 及び CB-FAS、OC)

|                                          | PSO 被験者<br>N=45           |
|------------------------------------------|---------------------------|
| Week4<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC)  | 23 (51.1)<br>23/45 (51.1) |
| Week8<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC)  | 36 (80.0)<br>36/45 (80.0) |
| Week12<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 40 (88.9)<br>40/44 (90.9) |
| Week16<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 41 (91.1)<br>41/44 (93.2) |
| Week24<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 39 (86.7)<br>39/43 (90.7) |
| Week32<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 39 (86.7)<br>39/42 (92.9) |
| Week40<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 39 (86.7)<br>39/42 (92.9) |
| Week48<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 34 (75.6)<br>34/41 (82.9) |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

### PASI100 達成率

尋常性乾癬を有する被験者の PASI100 達成率は、BKZ 320mg を投与後 Week4 に 13.3%となり、Week16 (42.2%) にかけて上昇し、Week48 (44.4%) まで持続した。

## V. 治療に関する項目

尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の PASI100 達成率 (CBPSO-FAS、NRI 及び CB-FAS、OC)

|                                          | PSO 被験者<br>N=45           |
|------------------------------------------|---------------------------|
| Week4<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC)  | 6 (13.3)<br>6/45 (13.3)   |
| Week8<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC)  | 12 (26.7)<br>12/45 (26.7) |
| Week12<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 17 (37.8)<br>17/44 (38.6) |
| Week16<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 19 (42.2)<br>19/44 (43.2) |
| Week24<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 16 (35.6)<br>16/43 (37.2) |
| Week32<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 21 (46.7)<br>21/42 (50.0) |
| Week48<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 20 (44.4)<br>20/41 (48.8) |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

2 例は BKZ 320mgQ8W 投与開始前に試験を中止

### IGA0/1 達成率

尋常性乾癬を有する被験者の IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg を投与後 Week4 に 37.8%、Week16 (82.2%) と上昇し、Week48 (71.1%) まで持続した。

## V. 治療に関する項目

尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の IGA0/1 達成率 (CBPSO-FAS、NRI 及び OC)

|                                          | PSO 被験者<br>N=45           |
|------------------------------------------|---------------------------|
| Week4<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC)  | 17 (37.8)<br>17/45 (37.8) |
| Week8<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC)  | 30 (66.7)<br>30/45 (66.7) |
| Week12<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 34 (75.6)<br>34/44 (77.3) |
| Week16<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 37 (82.2)<br>37/44 (84.1) |
| Week24<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 35 (77.8)<br>35/43 (81.4) |
| Week32<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 34 (75.6)<br>34/42 (81.0) |
| Week40<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 34 (75.6)<br>34/42 (81.0) |
| Week48<br>n (%) (NRI)<br>n/Nsub (%) (OC) | 32 (71.1)<br>32/41 (78.0) |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

2 例は BKZ 320mgQ8W 投与開始前に試験を中止

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

尋常性乾癬を有する被験者では、治験薬と関連ありと判断された有害事象が 55.6% (25/45 例) に認められ、主に SOC「感染症および寄生虫症」(17 例、37.8%) の有害事象であった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別有害事象は口腔カンジダ症 (8 例、17.8%) であり、次いで湿疹 (5 例、11.1%) 及び鼻咽頭炎 (4 例、8.9%) であった。

### 重篤な有害事象

尋常性乾癬を有する被験者で、重篤な有害事象 (薬物性肝障害) は 1 例 (2.2%) に発現した。本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止に至った。

## V. 治療に関する項目

### 投与中止に至った有害事象

尋常性乾癬を有する被験者では、治験薬の投与中止に至った有害事象として下痢及び薬物性肝障害が各 1 例（2.2%）に認められた。

### 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった。

### <膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症>

（有効性）

### PASI90 達成率

膿疱性乾癬を有する被験者の PASI90 達成率は、BKZ 320mg を投与後 Week4 に 44.4%（4/9 例）、Week16 に 77.8%（7/9 例）に上昇した。投与群別の PASI90 達成率は、Week16 に BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 80.0%（4/5 例）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 75.0%（3/4 例）、Week48 にそれぞれ 60.0%（3/5 例）及び 75.0%（3/4 例）で持続した。なお、1 例がベースラインに PASI スコアが 0 であり、当該被験者については、ベースライン以降の PASI 達成率の算出はできなかった。

乾癬性紅皮症を有する被験者の PASI90 達成率は、BKZ 320mg を投与後 Week4 に 27.3%（3/11 例）、Week16 に 72.7%（8/11 例）に上昇した。その後、Week48 に 100%（10/10 例）となり、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群共に、PASI90 達成率は持続した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の PASI90 達成率（CB-FAS、OC）

|                           | GPP 被験者<br>N=10 | EP 被験者<br>N=11 |
|---------------------------|-----------------|----------------|
| Week4<br>n/Nsub (%) (OC)  | 4/9 (44.4)      | 3/11 (27.3)    |
| Week8<br>n/Nsub (%) (OC)  | 6/9 (66.7)      | 5/11 (45.5)    |
| Week12<br>n/Nsub (%) (OC) | 5/9 (55.6)      | 7/11 (63.6)    |
| Week16<br>n/Nsub (%) (OC) | 7/9 (77.8)      | 8/11 (72.7)    |
| Week24<br>n/Nsub (%) (OC) | 7/9 (77.8)      | 9/10 (90.0)    |
| Week32<br>n/Nsub (%) (OC) | 8/9 (88.9)      | 9/10 (90.0)    |
| Week40<br>n/Nsub (%) (OC) | 8/9 (88.9)      | 10/10 (100)    |
| Week48<br>n/Nsub (%) (OC) | 6/9 (66.7)      | 10/10 (100)    |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

膿疱性乾癬を有する被験者 1 例はベースラインの PASI スコア 0 のため計算から除外

## V. 治療に関する項目

### PASI100 達成率

膿疱性乾癬を有する被験者の PASI100 達成率は、Week4 に 11.1% (1/9 例) で、Week16 (44.4%、4/9 例) にかけて上昇した。投与群別の PASI100 達成率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week16 (80.0%、4/5 例) から Week48 (60.0%、3/5 例) まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week16 及び 48 共に 0% (0/4 例) であった。

乾癬性紅皮症を有する被験者の PASI100 達成率は、Week4 及び 16 共に 0% (0/11 例) であった。投与群別の PASI100 達成率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week16 及び 48 共に 0% (0/1 例) で、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week16 (0%、0/10 例) から Week48 (33.3%、3/9 例) にかけて上昇した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の PASI100 達成率 (CB-FAS、OC)

|                           | GPP 被験者<br>N=10 | EP 被験者<br>N=11 |
|---------------------------|-----------------|----------------|
| Week4<br>n/Nsub (%) (OC)  | 1/9 (11.1)      | 0/11           |
| Week8<br>n/Nsub (%) (OC)  | 4/9 (44.4)      | 0/11           |
| Week12<br>n/Nsub (%) (OC) | 3/9 (33.3)      | 0/11           |
| Week16<br>n/Nsub (%) (OC) | 4/9 (44.4)      | 0/11           |
| Week24<br>n/Nsub (%) (OC) | 4/9 (44.4)      | 1/10 (10.0)    |
| Week32<br>n/Nsub (%) (OC) | 3/9 (33.3)      | 1/10 (10.0)    |
| Week48<br>n/Nsub (%) (OC) | 3/9 (33.3)      | 3/10 (30.0)    |

Nsub : 評価時点で欠測のない被験者数

膿疱性乾癬を有する被験者 1 例はベースラインの PASI スコア 0 のため計算から除外

### IGA0/1 達成率

膿疱性乾癬を有する被験者の IGA0/1 達成率は、Week4 に 60.0% (6/10 例) で、Week16 (60.0%、6/10 例) まで同様であった。投与群別の IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week16 (100%、6/6 例) から Week48 (60.0%、3/5 例) にかけて低下し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week16 に 0% (0/4 例)、Week48 に 25.0% (1/4 例) であった。

乾癬性紅皮症を有する被験者の IGA0/1 達成率は、Week4 及び 16 にいずれも 9.1% (1/11 例) であった。投与群別の IGA0/1 達成率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week16 に 100% (1/1 例) で、Week48 (100%、1/1 例) まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week16 は 0% (0/10 例) で、Week48 に 66.7% (6/9 例) に上昇した。

## V. 治療に関する項目

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の IGA0/1 達成率  
(CBGPP-FAS 及び CBEP-FAS、OC)

|                           | GPP 被験者<br>N=10 | EP 被験者<br>N=11 |
|---------------------------|-----------------|----------------|
| Week4<br>n/Nsub (%) (OC)  | 6/10 (60.0)     | 1/11 (9.1)     |
| Week8<br>n/Nsub (%) (OC)  | 6/10 (60.0)     | 3/11 (27.3)    |
| Week12<br>n/Nsub (%) (OC) | 6/10 (60.0)     | 4/11 (36.4)    |
| Week16<br>n/Nsub (%) (OC) | 6/10 (60.0)     | 1/11 (9.1)     |
| Week24<br>n/Nsub (%) (OC) | 7/9 (77.8)      | 4/10 (40.0)    |
| Week32<br>n/Nsub (%) (OC) | 7/9 (77.8)      | 6/10 (60.0)    |
| Week40<br>n/Nsub (%) (OC) | 7/9 (77.8)      | 8/10 (80.0)    |
| Week48<br>n/Nsub (%) (OC) | 4/9 (44.4)      | 7/10 (70.0)    |

Nsub：評価時点で欠測のない被験者数

(安全性)

### 治験薬と関連ありと判断された有害事象

膿疱性乾癬を有する被験者では、10 例中 3 例に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された PT 別の有害事象はなかった。

乾癬性紅皮症を有する被験者では、11 例中 6 例に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された PT 別の有害事象は、口腔カンジダ症 (3 例) であり、その他に 2 例以上に認められた事象はなかった。

### 重篤な有害事象

膿疱性乾癬を有する被験者では 10 例中 1 例に 2 件 (薬物性肝障害及び自己免疫性肝炎) に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が発現した。

乾癬性紅皮症を有する被験者では 11 例中 3 例に 5 件 (心室性頻脈、末梢性浮腫、細菌性肺炎、筋力低下及び胸膜炎) の重篤な有害事象が発現し、心室性頻脈を除くすべての事象が治験薬と関連ありと判断された。

### 投与中止に至った有害事象

Week48 までに治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 例に報告され、膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者の各 1 例 (薬物性肝障害、筋力低下) であった。

## V. 治療に関する項目

### 死亡に至った有害事象

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者ともに、Week48 までに死亡は認められなかった。

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

### (7) その他

#### 1) PS0014 試験のサブスタディ（DV0006 試験）<sup>9)</sup>（外国人データ含む）

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ 320mg を自己注射用製剤[安全機能付シリンジ<sup>注)</sup> 1mL (SS-1mL) 又はオートインジェクター1mL (AI-1mL)] を用いて、自己注射方法のトレーニング 8 週後 (Week8) に安全かつ効果的に自己注射することが可能であるかを評価した多施設共同、非盲検、無作為化であった。

ベースライン及び Week8 に、割り付けられた自己注射用製剤 (BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL) を用いて BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) を全被験者が自己注射した。その他のすべての来院時には、プレフィルドシリンジ (BKZ-TN) を用いて BKZ 320mg (160mg 用量で 2 本) を医療従事者が注射した {PS0014 試験と同様の投与方法 [5. 臨床成績 (4) 検証的試験 2) 安全性試験 ②国際共同第Ⅲ相非盲検継続投与試験、日本人コホート (PS0014 試験、コホート B)]}。

BKZ の自己注射後 30 分間、施設内で被験者の有害事象発現を観察した。

注) 針刺し防止機能付 (針刺し損傷を防止するため、使用前・使用後の針が覆われている) プレフィルドシリンジ

(自己注射の評価)

#### 主要評価項目

FAS-s (BKZ-SS-1mL) 及び FAS-a (BKZ-AI-1mL) のうち、Week8 に 1 本以上自己注射した被験者を主要評価項目の評価対象とした。BKZ-SS-1mL では、評価対象の 43 例すべて (100%) が、Week8 に BKZ-SS-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であっ

## V. 治療に関する項目

---

た。BKZ 320mg Q4W 群の 2 例（いずれも外国人被験者）が、Week8 より前に本試験を中止した。

BKZ-AI-1mL では、評価対象の 43 例すべて（100%）が、Week8 に BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。

### 副次評価項目

FAS-s の全被験者（45 例）が、ベースラインに BKZ-SS-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。

FAS-a の全被験者（43 例）が、ベースラインに BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。

### （安全性）

BKZ-SS-1mL 又はBKZ-AI-1mL を用いた自己注射の安全性及び忍容性は良好であった。本試験で、機器による有害作用は報告されなかった。



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

<参考>

ヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤：セクキヌマブ（遺伝子組換え）

ヒト化抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤：イキセキズマブ（遺伝子組換え）

ヒト型抗ヒト IL-17 受容体 A モノクローナル抗体製剤：プロダルマブ（遺伝子組換え）

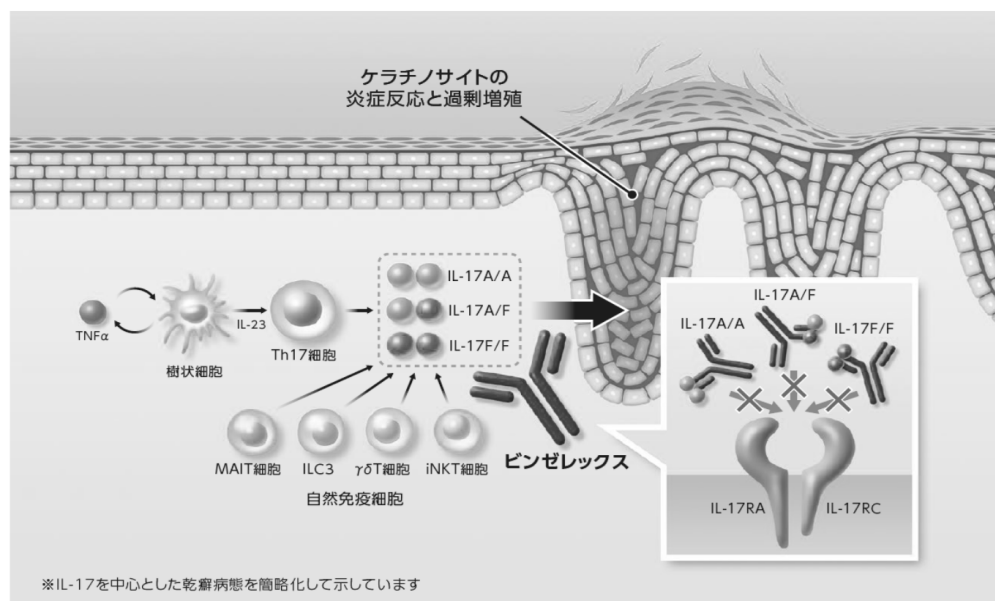
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ビメキズマブは、ヒト由来の IL-17A 及び IL-17F に強力かつ選択的に結合してその作用を中和するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である<sup>10)、11)</sup>。

ビメキズマブは、IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F ヘテロダイマーの作用を中和することにより、通常の炎症反応及び免疫反応に参与している IL-17 受容体 (R) A/RC 複合体を介したシグナル伝達を阻害する。ビメキズマブは炎症性サイトカイン及びケモカインの遊離を阻害する。



監修：東京山手メディカルセンター 皮膚科 診療部長 鳥居秀嗣 先生

#### 1) IL-17A と IL-17F の中和作用

Th17 細胞の培養上清とインキュベートした NIH-3T3 線維芽細胞では、ビメキズマブは炎症性サイトカインの指標 IL-6 の分泌を阻害した。同様の条件でインキュベートしたヒト皮膚線維芽細胞及びヒト表皮ケラチノサイトにおいて、ビメキズマブは一連の炎症関連遺伝子とタンパク質の発現を抑制した<sup>11)、22)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 2) 炎症反応の正常化作用

ビメキズマブは、好中球及び単球の炎症部位への遊走を防ぐこと、ヒト皮膚線維芽細胞及びヒト表皮ケラチノサイトにおいて炎症に関与する遺伝子発現を抑制して炎症性サイトカイン及びケモカインの分泌を阻害することにより、組織の炎症反応を正常化した<sup>22),23)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) *In vitro* 皮膚炎症モデルにおける炎症性遺伝子発現の抑制につながる IL-17A 及び IL-17F 両者の阻害

ビメキズマブによる IL-17A 及び IL-17F の両者の中和作用を、IL-17A 又は IL-17F を選択的に中和する抗体の効果と比較した。

ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) から調整した活性化 Th17 細胞由来の培養上清 (IL-17A 及び IL-17F を含む) で、正常ヒト皮膚線維芽細胞 (NHDF) 及び正常ヒト表皮ケラチノサイト (NHEK) を初代培養した。

活性化 Th17 細胞の培養上清と共にインキュベートしたドナー (n=3) 由来の NHEK 及びドナー (n=2) 由来の NHDF は高レベルの CXCL1 を遊離した。この遊離はビメキズマブ添加によりほぼ完全に阻害されたが、IL-17A の単独阻害では CXCL1 の遊離抑制は部分的であった。抗 IL-17F 抗体及びアイソタイプコントロール抗体は共に阻害が認められなかった。

NHEK 及び NHDF を Th17 細胞培養上清と共にインキュベートすると炎症性遺伝子の発現に顕著な刺激が認められ、代表的な遺伝子の発現が約 5~2200 倍に増加した。2 種の細胞間でパターンは異なるが、ビメキズマブはすべての遺伝子発現を約 1/110~1/4 に抑制した。

### 2) ヒト組織における IL-17A 及び IL-17F の発現の免疫組織化学検査による評価 (*in vitro*)

正常組織及び乾癬組織での IL-17A 及び IL-17F の存在を評価するために免疫組織化学染色を実施した。免疫組織化学染色はパラフィン包埋したヒト組織サンプル由来の 4 $\mu$ m の厚さの切片で実施した。サイトカインは特異的なウサギポリクローナル抗体を用いて検出した。アビジン-ビオチン・ホースラディッシュペルオキシダーゼによりビオチン化されたロバ抗ウサギ IgG 抗体及びクロモゲン 3,3'-ジアミノベンジジン・テトラヒドロ塩化物を用いて、過酸化水素存在下で染色を実施した。切片はヘマトキシリンで対比染色を実施した。

健康成人の正常な皮膚と比べて、乾癬病変部位の表皮だけでなく、真皮内の炎症細胞内でも IL-17A 及び IL-17F の発現量が増加した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) BIAcore を用いたヒト IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F に対するビメキズマブの親和性評価 (*in vitro*)

IL-17A 及び IL-17F のホモダイマーに対するビメキズマブの親和性は、BIAcore を用いた表面プラズモン共鳴法により、固定化した抗 hIgG 結晶化可能フラグメント (Fc) 特異的抗体によりビメキズマブを捕捉し、その表面上で hIL-17A ホモダイマー及び hIL-17F ホモダイマーを滴定して評価した。ビメキズマブの IL-17A/F ヘテロダイマーに対する結合親和性は、抗 hIgG Fc 特異的抗体の F(ab')<sub>2</sub> フラグメントを用いて評価した。ビメキズマブの hIL-17F に対する親和性は hIL-17A の 1/8 であり、IL-17A/F ヘテロダイマーに対する親和性に相当した。

ヒト由来の IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F に対するビメキズマブの親和性 (平均値)

| サイトカイン    | K <sub>D</sub> (pmol/L) <sup>a</sup> |
|-----------|--------------------------------------|
| hIL-17A   | 3.5                                  |
| hIL-17F   | 28                                   |
| hIL-17A/F | 26                                   |

a : n=4~7

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) *In vitro* 細胞系中和活性

NIH-3T3 マウス胎児線維芽細胞を遺伝子組換え腫瘍壊死因子 (TNF)  $\alpha$  と共に hIL-17A 又は hIL-17F で刺激し、IL-6 の遊離量を測定することによりビメキズマブの活性を評価した。ビメキズマブの効力は、細胞の応答範囲全体にわたる 3 種類の濃度のサイトカインを用い、単独又は組み合わせて評価した。類似の生物学的反応を誘導するのに IL-17F は IL-17A の約 13 倍の量が必要であり、この条件下でビメキズマブは IL-17F よりも IL-17A に対して活性が高かった。また、ビメキズマブは hIL-17A 及び hIL-17F による NIH-3T3 細胞からの IL-6 遊離を阻害し、平均  $K_D$  値は、それぞれ 8pmol/L 及び 310pmol/L であった。

IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F それぞれに対するビメキズマブの活性強度を、NHDF を用いた細胞アッセイ系で評価した。ビメキズマブはこれら 3 アイソフォームすべての刺激による NHDF からの IL-6 遊離を完全に阻害し、その活性強度は IL-17A>IL-17A/F>IL-17F の順であった。

遺伝子組換えヒト (rh) IL-17A 及び rhIL-17F の生物活性又は Th17 細胞上清 (IL-17A 及び IL-17F を含む) の IL-6 遊離活性に対するビメキズマブの阻害作用について NIH-3T3 細胞を用いたバイオアッセイにて評価した。ビメキズマブの IL-6 遊離阻害作用を抗体 497 (UCB において調製した hIL-17A 特異的モノクローナル抗体) 又は市販のウサギ抗 hIL-17F ポリクローナル抗体と比較した。hIgG1 をビメキズマブ及び抗体 497 のアイソタイプ対照として使用し、ウサギ (rb) IgG は抗 hIL-17F 抗体の対照として使用した。

IL-17A 及び IL-17F と同様に、Th17 の上清は NIH-3T3 細胞から IL-6 の遊離を強く誘導し、その遊離はビメキズマブにより強く阻害された。IL-17A 及び IL-17F それぞれに特異的な抗体では IL-6 の遊離を部分的にしか阻害しなかった。

種々の濃度の IL-17A 及び IL-17F を用いた NIH-3T3 細胞アッセイにおける  
ビメキズマブの  $IC_{50}$  値 (平均値)

| サイトカイン濃度 (ng/mL)       | ビメキズマブ $IC_{50}$ (ng/mL) |
|------------------------|--------------------------|
| <b>hIL-17A</b>         |                          |
| 2.20                   | 4.15                     |
| 1.10                   | 1.21                     |
| 0.55                   | 0.50                     |
| <b>hIL-17F</b>         |                          |
| 29.0                   | 96.5                     |
| 14.5                   | 44.2                     |
| 7.25                   | 6.2                      |
| <b>hIL-17A+hIL-17F</b> |                          |
| 2.20+29.0              | 90.97                    |
| 1.10+14.5              | 40.91                    |
| 0.55+7.25              | 18.14                    |

$IC_{50}$ =最大効果の 50%を阻害する薬物濃度

### 5) *In vitro* における好中球及び単球の遊走に対する阻害作用

ビメキズマブ及び、IL-17A 及び IL-17F それぞれに特異的な抗体が、Th17 細胞培養上清で刺激した NHDF による好中球及び単球の遊走を阻害することができるかを評価した。抗 IL-17A 抗体はヒト好中球及び単球の遊走活性を顕著に抑制したが、抗 IL-17F 抗体はわずかな影響しか示さなかった。一方、IL-17A 及び IL-17F の両方を遮断するビメキズマブでは、抗 IL-17A 抗体又は抗 IL-17F 抗体単独よりも好中球及び単球の遊走活性に対して強力な阻害活性が認められた。

### 6) カニクイザル IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性及び活性強度 (*in vitro*)

カニクイザル IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性は BIAcore を用いた表面プラズモン共鳴法により評価した。固定化した抗 hIgG Fc 特異的抗体によりビメキズマブを捕捉した後にカニクイザル及び比較対照としてヒト由来の IL-17A 及び IL-17F を用いて滴定した。カニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの結合親和性 [ $K_D$  値 ( $n=4\sim7$ ) はそれぞれ 12pmol/L 及び 345pmol/L] は、対応するヒト由来のサイトカインと比べて、それぞれ約 1/3.5 及び 1/12 であった。

同様の試験条件において、ビメキズマブは試験した最高用量の 50nmol/L までマウスサイトカインに対する結合は認められなかった。

カニクイザル IL-17A 及び IL-17F とビメキズマブとの交差反応について NIH-3T3 細胞アッセイにおいても評価した。NIH-3T3 細胞をカニクイザルサイトカイン（自社作成）あるいはヒト由来のサイトカイン（比較対照）で hTNF $\alpha$  と共に刺激し、遊離される IL-6 を定量した。カニクイザル由来の IL-17A 及び IL-17F に対するビメキズマブの平均  $K_D$  値 ( $n=10$ ) は、それぞれ 5pmol/L 及び 640pmol/L であった。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

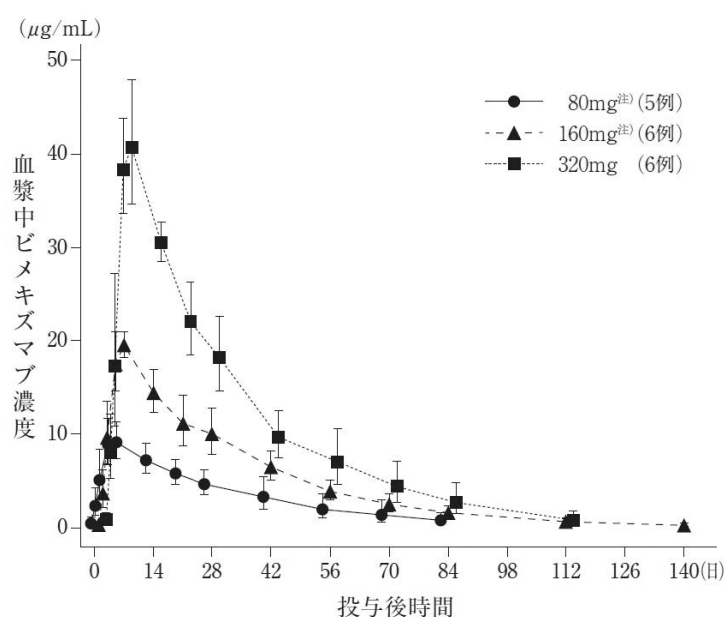
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与（UP0042 試験）<sup>4)</sup>

日本人健康成人に本剤 80mg<sup>注)</sup>、160mg<sup>注)</sup> 及び 320mg を単回皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度時間推移及び薬物動態パラメータを図及び表に示す。血漿中ビメキズマブ濃度は投与量に比例して増加し、いずれの投与量においても 4～6 日で最高血漿中濃度に到達した後、20～22 日の半減期で低下した。



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

日本人健康成人に単回皮下投与時の血漿中ビメキズマブの薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(mg)         | 例数 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub><br>(日) | AUC <sub>0-4</sub><br>(µg・日/mL) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(µg・日/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(日) |
|---------------------|----|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 80mg <sup>注)</sup>  | 5  | 9.294<br>(17.6)             | 4.021<br>(4.02-6.05)    | 327.9<br>(27.4)                 | 342.3<br>(29.6)                 | 22.17<br>(20.3)         |
| 160mg <sup>注)</sup> | 6  | 19.80<br>(8.9)              | 6.038<br>(4.03-6.20)    | 667.9<br>(18.8)                 | 679.4<br>(19.0)                 | 22.13<br>(8.4)          |
| 320mg               | 6  | 41.33<br>(16.0)             | 6.035<br>(4.01-6.04)    | 1257<br>(16.8)                  | 1278<br>(17.8)                  | 19.94<br>(24.8)         |

C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-4</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、t<sub>1/2</sub>：幾何平均値（変動係数 [%]）、t<sub>max</sub>：中央値（最小値-最大値）

注) 承認された 1 回用量は 320mg である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復投与（PS0009 試験<sup>6)</sup>、PS0014 試験<sup>8)</sup>）

日本人尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤 320mg を 4 週毎に皮下投与した時及び 16 週目まで 4 週毎、それ以降 8 週毎に投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は表のとおりであった。

日本人尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤を  
反復皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度トラフ値

|                                             | 尋常性乾癬                               | 膿疱性乾癬                              | 乾癬性紅皮症                             |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 本剤 320mg の 4 週毎皮下投与                         |                                     |                                    |                                    |
| 16 週                                        | 20.016 (63.8)<br>[59] <sup>a)</sup> | 15.983 (53.2)<br>[4] <sup>b)</sup> | 13.617 (52.5)<br>[9] <sup>b)</sup> |
| 48 週もしくは 52 週                               | 17.223 (86.6)<br>[52] <sup>a)</sup> | 18.896 (48.0)<br>[4] <sup>b)</sup> | 16.783 (49.9)<br>[6] <sup>b)</sup> |
| 本剤 320mg の 16 週目まで 4 週毎皮下投与、16 週以降 8 週毎皮下投与 |                                     |                                    |                                    |
| 16 週                                        | 19.536 (52.4)<br>[44] <sup>b)</sup> | 17.640 (53.4)<br>[6] <sup>b)</sup> | 18.800 (—)<br>[1] <sup>b)</sup>    |
| 48 週                                        | 4.673 (83.8)<br>[39] <sup>b)</sup>  | 6.734 (87.5)<br>[5] <sup>b)</sup>  | 3.080 (—)<br>[1] <sup>b)</sup>     |

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数%）[例数]

a) PS0009 試験（日本人コホート）の 16 週及び 52 週時のデータ

b) PS0014 試験（日本人コホート）の 16 週及び 48 週時のデータ

### 3) 第 I 相単回投与試験（UP0033 試験<sup>17)</sup>（外国人）

外国人健康成人に BKZ 320mg を安全機能付シリンジ<sup>注)</sup> 1mL（SS-1mL）（63 例）、オートインジェクター 1mL（AI-1mL）（63 例）、プレフィルドシリンジ（TN）（対照薬、63 例）を用いて単回皮下投与した時の PK を比較した。BKZ-SS-1mL 群及び BKZ-AI-1mL 群の BKZ-TN 群に対する生物学的同等性が示された。

注) 針刺し防止機能付（針刺し損傷を防止するため、使用前・使用後の針が覆われている）プレフィルドシリンジ

## VII. 薬物動態に関する項目

生物学的同等性の解析結果-PK-PPS

| パラメータ<br>(単位)                    | 被験薬           | 対照薬<br>BKZ-TN 群 (n=63) | 被験薬 vs 対照薬          |             |
|----------------------------------|---------------|------------------------|---------------------|-------------|
|                                  | 幾何最小二乗<br>平均値 | 幾何最小二乗<br>平均値          | 幾何最小二乗<br>平均値の比 (%) | 95%信頼区間     |
| BKZ-SS-1mL 群 (n=63) <sup>a</sup> |               |                        |                     |             |
| AUC <sub>(0-t)</sub> (日・μg/mL)   | 1055          | 1080                   | 97.70               | 87.7, 108.9 |
| AUC (日・μg/mL)                    | 1083          | 1107                   | 97.82               | 87.7, 109.1 |
| C <sub>max</sub> (μg/mL)         | 30.10         | 31.18                  | 96.53               | 87.3, 106.8 |
| BKZ-AI-1mL 群 (n=63)              |               |                        |                     |             |
| AUC <sub>(0-t)</sub> (日・μg/mL)   | 1098          | 1080                   | 101.7               | 91.6, 113.0 |
| AUC (日・μg/mL)                    | 1129          | 1107                   | 102.0               | 91.6, 113.5 |
| C <sub>max</sub> (μg/mL)         | 30.63         | 31.18                  | 98.25               | 89.5, 107.9 |

AI: オートインジェクター、BKZ: ビメキズマブ、PK-PPS: 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS: 安全機能付シリンジ、TN: プレフィルドシリンジ

a: 28 日以降のデータ欠損のため本群 1 例のデータを AUC、AUC<sub>(0-t)</sub>、t<sub>1/2</sub> の算出から除外

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

該当資料なし

#### 2) 併用薬の影響

外国人男性及び女性健康成人（28 例）に BKZ 320mg を単回皮下投与後インフルエンザワクチンを接種した。

血漿中ビメキズマブ濃度時間推移は、既知の PK プロファイルから予測された結果と一致した。AUC の幾何平均値は 1200 日・μg/mL、C<sub>max</sub> の幾何平均値は 33.44μg/mL、t<sub>max</sub> の中央値は 7 日（範囲：2～14 日）及び t<sub>1/2</sub> の平均値（標準偏差）は 22.96 日（5.092 日）であった。



### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

(日本人及び外国人)

尋常性乾癬患者を対象とした試験〔第Ⅱ相臨床試験 (PS0010 試験<sup>2)</sup>、PS0011 試験<sup>3)</sup> 及び PS0016 試験<sup>12)</sup>〕、第Ⅲ相臨床試験 (PS0008 試験<sup>5)</sup> 及び PS0009 試験<sup>6)</sup>〕のデータを用い、一次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデルにより、母集団薬物動態試験解析を実施した。

#### (2) 吸収速度定数

尋常性乾癬患者 (日本人及び外国人)

$k_a = 0.882/\text{日}$

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

尋常性乾癬患者 (日本人及び外国人)

$CL/F = 0.337$  (32.7%) L/日 [中央値 (変動係数)]

#### (5) 分布容積

尋常性乾癬患者 (日本人及び外国人)

$V/L = 11.2$  (30.5%) L [中央値 (変動係数)]

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

#### (1) 解析方法

「2. 薬物速度論的パラメータ (1) 解析方法」の項参照

#### (2) パラメータ変動要因

尋常性乾癬患者 (日本人及び外国人)

中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした母集団 PK 最終モデルのパラメータは、 $CL/F$  が  $0.337\text{L/日}$ 、 $V/F$  が  $11.2\text{L}$  と推定され、 $t_{1/2}$  は 23 日であった。

体重  $87\text{kg}$  の典型的な患者と比較して、体重  $120\text{kg}$  の患者では平均血漿中濃度が約 30% 低く、体重  $200\text{kg}$  の患者では 40% 低かった<sup>24)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 4. 吸収

健康成人（UP0031 試験、UP0042 試験及び RA0124 試験）及び尋常性乾癬患者（UP0008 試験）の併合母集団解析データ（日本人及び外国人）

母集団薬物動態解析より健康成人における絶対的バイオアベイラビリティの平均は 70.1% と推定された<sup>25)</sup>。

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

カニクイザルにおいて、出生児の血漿中ビメキズマブ濃度は母動物と同程度で、胎盤を通過することが示唆された<sup>26)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ICH S6 (R1) に従いビメキズマブの代謝試験は実施しなかった。ビメキズマブのような抗体の異化は、一般的に細胞の非特異的な取り込みに続くリソソームによる分解を介していると考えられる<sup>27)、28)</sup>。したがって、異化による産生物には薬理効果がないと考えられる。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種,寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

＜参考＞

ビメキズマブの排泄試験は実施しなかった。ビメキズマブのようなモノクローナル抗体の排泄は、一般的に細胞への非特異的又は標的依存性の取り込みに続くリソソーム分解を介すると考えられ、肝臓又は腎臓による未変化ビメキズマブの排泄はほとんどないと考えられる<sup>27) ~29)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。

本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.2、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照]

#### 1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5. 参照]

#### <解説>

1.1 本剤と適応疾患についての十分な知識・経験を有する医師のもとで使用する必要があること、及び本剤は結核を含む感染症のリスクを増大させる可能性があり、その場合には感染症への適切な措置を講じる必要があるため、本剤の有効性・危険性について患者が理解したことを確認した上で治療を開始する必要があることから、類薬での記載状況を参考に設定した。また、本剤における悪性腫瘍の発現状況に関する情報を提示し注意喚起をするため、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「2. 禁忌内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 （1）合併症・既往歴等のある患者」、「8. 副作用 （1）重大な副作用と初期症状」、「12. その他の注意」の項参照）

1.2 臨床試験において、発現頻度は低いものの重篤な感染症の報告があり、その場合には感染症への適切な措置を講じる必要があるため、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「2. 禁忌内容とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 （1）合併症・既往歴等のある患者」、「8. 副作用 （1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

1.3 本剤での治療開始に先立ち、既存治療の適用を考慮すべきであることから、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 重篤な感染症の患者では、本剤投与により感染症の症状を悪化させるおそれがあることから、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 （1）合併症・既往歴等のある患者」、「8. 副作用 （1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

2.2 活動性結核の患者では、本剤投与により症状を悪化させるおそれがあることから、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 （1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

2.3 本剤成分に対し過敏症の既往を有する患者では、アナフィラキシー反応のような重篤な反応のリスクが懸念されることから、類薬での記載状況を参考に設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加えインターフェロン $\gamma$ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2 参照]
- 8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。
- 8.4 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2 参照]
- 8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
- 8.6 自己投与は 4 週間に 1 回投与の場合のみとすること。本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないよう患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

#### <解説>

- 8.1、8.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験にて報告された有害事象発現状況\*、並びに本剤の薬理学的特性を考慮し、感染症、結核感染に関しては適切なリスク管理が必要と考え、注意喚起を設定した。

（「1. 警告内容とその理由」、「2. 禁忌内容とその理由」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 （1）合併症・既往歴等のある患者」、「8. 副作用 （1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

\* 最もよく報告された治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は、SOC「感染症

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

および寄生虫症」である TEAE（第Ⅱ／第Ⅲ相臨床試験併合で 63.2%）であり、その大部分が非重篤（97.8%）、軽度～中等度（97.9%）で、投与中止に至らなかった（98.4%）。最もよく報告された TEAE（PT）は、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症及び上気道感染であった。活動性結核の報告例はなかった。

8.3 不活化季節性インフルエンザワクチン接種 2 週間前に本剤 320mg を単回投与した健康被験者と、接種前に本剤を投与しなかった健康被験者を比較した際、類似の抗体反応が認められている（UP0034 試験<sup>18)</sup>）。

ただし、本剤投与中に生ワクチンを接種したデータは得られておらず、感染症発現のリスクを否定できないことから、類薬での記載状況を参考に設定した。

8.4 本剤における悪性腫瘍の発現状況に関する情報を提示し注意喚起をするため、類薬での記載状況を参考に設定した。

（「1. 警告内容とその理由」、「12. その他の注意」の項参照）

8.5 本剤の薬理学的特性を考慮し、類薬での記載状況を参考に設定した。

8.6 本剤は最低 1 箇月以上通院治療を受け、患者が希望した上で十分教育訓練を行った後、主治医による判定で、ある一定の基準を満たし、患者自らが注射できると認めた場合には 4 週間に 1 回投与の場合のみ自己投与(自己注射)することが可能である。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、11.1.1 参照]

##### 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

[1.1、2.2、8.2 参照]

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン  $\gamma$  遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 9.1.3 炎症性腸疾患の患者

観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。本剤の臨床試験において、炎症性腸疾患の発現及び増悪が報告されている。[11.1.3 参照]

<解説>

9.1.1、9.1.2 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項の解説を参照

9.1.3 報告例は限られるものの、乾癬及び他疾患を対象とした本剤の臨床試験で、炎症性腸疾患の発現が報告されていること、活動性潰瘍性大腸炎を有する患者を対象とした臨床試験において、本剤投与により、症状増悪がみられた報告例があることを考慮し、注意喚起を設定した。

（「8. 副作用 （1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されている。[16.3.1 参照]

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立されておらず、本剤の企業中核データシート（CCDS）及び類薬の記載状況を参考に設定した。

（「VII. 薬物動態に関する項目 5. 分布 （2）血液 - 胎盤関門通過性」、「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 （5）生殖発生毒性試験」の項参照）



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。

#### <解説>

授乳婦に対する安全性は確立されておらず、本剤の CCDS 及び類薬の記載状況を参考に設定した。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### <解説>

小児等における臨床試験は実施されていない旨、明記した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

#### <解説>

高齢者における一般的な注意事項として設定した。母集団薬物動態解析（CL0485 解析）<sup>24)</sup>の結果、高齢者において薬物動態への影響は認められなかった。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 重篤な感染症（0.5%）

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

##### 11.1.2 好中球数減少（0.5%）

##### 11.1.3 炎症性腸疾患（0.1%未満）

[9.1.3 参照]

##### 11.1.4 重篤な過敏症反応（頻度不明）

<解説>

CCDS に基づき、重大な副作用を記載した。副作用の頻度については、乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（PS0008、PS0009、PS0013 及び PS0014 試験）の安全性併合解析結果（日本人 166 例を含む計 1495 例）を参照した。

11.1.1 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

11.1.2 本剤投与に関する重篤な好中球数減少の報告はないものの、類薬での記載状況を踏まえ、記載した。

11.1.3 「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照

11.1.4 本剤投与に関する急性のアナフィラキシー反応に関する報告はないものの、モノクローナル抗体にはアナフィラキシーのリスクがあることから、「重篤な過敏症反応（頻度不明）」とした。

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副作用

|                  | 5%以上                 | 1～5%未満                                         | 1%未満    |
|------------------|----------------------|------------------------------------------------|---------|
| 感染症及び寄生虫症        | 口腔カンジダ症（13.2%）、上気道感染 | 毛包炎、白癬感染、単純ヘルペス感染（単純ヘルペス、口腔ヘルペス等）、中咽頭カンジダ症、結膜炎 | 耳感染、胃腸炎 |
| 神経系障害            |                      |                                                | 頭痛      |
| 皮膚及び皮下組織障害       |                      | 皮膚炎及び湿疹（皮膚炎、接触皮膚炎、異汗性湿疹、湿疹、間擦疹、脂漏性皮膚炎等）        | ざ瘡      |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 |                      | 注射部位反応                                         | 疲労      |

<解説>

CCDS に基づき、その他の副作用を記載した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類別発現頻度一覧表

| 第Ⅲ相試験合計                |                | N=1495                   |                |
|------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| 副作用の種類                 | 発現例数<br>(発現率%) | 副作用の種類                   | 発現例数<br>(発現率%) |
| <b>血液およびリンパ系障害</b>     |                | 過敏性腸症候群                  | 1 (<0.1)       |
| 白血球減少症                 | 3 (0.2)        | 悪心                       | 5 (0.3)        |
| リンパ球減少症                | 3 (0.2)        | 嘔吐                       | 2 (0.1)        |
| リンパ節症                  | 1 (<0.1)       | 口唇炎                      | 2 (0.1)        |
| 好中球減少症                 | 4 (0.3)        | 口の錯感覚                    | 1 (<0.1)       |
| <b>先天性、家族性および遺伝性障害</b> |                | 口腔内被膜                    | 1 (<0.1)       |
| 汗孔角化症                  | 1 (<0.1)       | アフタ性潰瘍                   | 6 (0.4)        |
| <b>耳および迷路障害</b>        |                | 口内炎                      | 6 (0.4)        |
| 耳不快感                   | 1 (<0.1)       | 口腔内潰瘍形成                  | 2 (0.1)        |
| 耳痛                     | 1 (<0.1)       | 舌炎                       | 4 (0.3)        |
| 耳そう痒症                  | 1 (<0.1)       | 舌潰瘍                      | 2 (0.1)        |
| 外耳の炎症                  | 1 (<0.1)       | 舌変色                      | 1 (<0.1)       |
| 耳鳴                     | 1 (<0.1)       | <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b> |                |
| <b>内分泌障害</b>           |                | 疲労                       | 8 (0.5)        |
| 甲状腺腫                   | 1 (<0.1)       | 倦怠感                      | 2 (0.1)        |
| <b>眼障害</b>             |                | 発熱                       | 4 (0.3)        |
| 結膜充血                   | 1 (<0.1)       | 異常感                      | 1 (<0.1)       |
| 眼乾燥                    | 2 (0.1)        | 末梢腫脹                     | 1 (<0.1)       |
| 流涙増加                   | 1 (<0.1)       | 乾燥症                      | 1 (<0.1)       |
| 霰粒腫                    | 4 (0.3)        | 注射部位疼痛                   | 13 (0.9)       |
| 眼瞼炎                    | 2 (0.1)        | 注射部位紅斑                   | 11 (0.7)       |
| 眼瞼湿疹                   | 2 (0.1)        | 注射部位反応                   | 9 (0.6)        |
| 眼そう痒症                  | 1 (<0.1)       | 注射部位内出血                  | 5 (0.3)        |
| 眼充血                    | 1 (<0.1)       | 注射部位浮腫                   | 3 (0.2)        |
| <b>胃腸障害</b>            |                | 注射部位血腫                   | 2 (0.1)        |
| 潰瘍性大腸炎                 | 1 (<0.1)       | 注射部位腫脹                   | 2 (0.1)        |
| 歯痛                     | 2 (0.1)        | 注射部位湿疹                   | 1 (<0.1)       |
| 下痢                     | 14 (0.9)       | 注射部位出血                   | 1 (<0.1)       |
| 消化不良                   | 1 (<0.1)       | 注射部位硬結                   | 1 (<0.1)       |
| 軟便                     | 1 (<0.1)       | 注射部位そう痒感                 | 1 (<0.1)       |
| 腹部膨満                   | 1 (<0.1)       | 粘膜の炎症                    | 1 (<0.1)       |
| 鼓腸                     | 1 (<0.1)       | 末梢性浮腫                    | 1 (<0.1)       |
| 胃炎                     | 3 (0.2)        | 疼痛                       | 1 (<0.1)       |
| 上腹部痛                   | 3 (0.2)        | <b>肝胆道系障害</b>            |                |
| 腹痛                     | 1 (<0.1)       | 薬物性肝障害                   | 3 (0.2)        |
| 胃食道逆流性疾患               | 1 (<0.1)       | 自己免疫性肝炎                  | 1 (<0.1)       |
| 胃腸障害                   | 1 (<0.1)       | アルコール性脂肪肝                | 1 (<0.1)       |
| 小腸炎                    | 2 (0.1)        | <b>免疫系障害</b>             |                |
| 腸炎                     | 1 (<0.1)       | 過敏症                      | 1 (<0.1)       |
| 嚥下障害                   | 1 (<0.1)       |                          |                |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類            | 発現例数<br>(発現率%) | 副作用の種類     | 発現例数<br>(発現率%) |
|-------------------|----------------|------------|----------------|
| <b>感染症および寄生虫症</b> |                | 性器膿瘍       | 1 (<0.1)       |
| 胃腸炎               | 2 (0.1)        | 気道感染       | 1 (<0.1)       |
| 消化管感染             | 2 (0.1)        | インフルエンザ    | 6 (0.4)        |
| 蜂巣炎               | 8 (0.5)        | 気管支炎       | 6 (0.4)        |
| 細菌性結膜炎            | 3 (0.2)        | 下気道感染      | 1 (<0.1)       |
| 無症候性細菌尿           | 2 (0.1)        | 肺炎         | 1 (<0.1)       |
| 細菌性肺炎             | 2 (0.1)        | 精巣上体炎      | 1 (<0.1)       |
| 細菌性膣症             | 1 (<0.1)       | 伝染性軟属腫     | 1 (<0.1)       |
| 細菌尿               | 1 (<0.1)       | 軟部組織感染     | 1 (<0.1)       |
| 口腔カンジダ症           | 198 (13.2)     | 敗血症        | 1 (<0.1)       |
| 中咽頭カンジダ症          | 18 (1.2)       | 毛包炎        | 25 (1.7)       |
| 皮膚カンジダ            | 8 (0.5)        | 膿痂疹        | 5 (0.3)        |
| 外陰部腔カンジダ症         | 6 (0.4)        | 皮下組織膿瘍     | 4 (0.3)        |
| 食道カンジダ症           | 3 (0.2)        | 感染性湿疹      | 3 (0.2)        |
| 消化器カンジダ症          | 2 (0.1)        | 爪囲炎        | 2 (0.1)        |
| 性器カンジダ症           | 2 (0.1)        | 膿疱性ざ瘡      | 1 (<0.1)       |
| 口角口唇炎             | 14 (0.9)       | 膿皮症        | 1 (<0.1)       |
| 歯肉炎               | 2 (0.1)        | 膿疱性皮疹      | 1 (<0.1)       |
| 歯感染               | 2 (0.1)        | せつ         | 6 (0.4)        |
| 感染性舌炎             | 1 (<0.1)       | ブドウ球菌感染    | 2 (0.1)        |
| 歯髄炎               | 1 (<0.1)       | ブドウ球菌皮膚感染  | 2 (0.1)        |
| 外耳炎               | 6 (0.4)        | レンサ球菌性咽頭炎  | 3 (0.2)        |
| 中耳炎               | 5 (0.3)        | 丹毒         | 1 (<0.1)       |
| 耳感染               | 2 (0.1)        | レンサ球菌性尿路感染 | 1 (<0.1)       |
| 急性中耳炎             | 1 (<0.1)       | 足部白癬       | 16 (1.1)       |
| 毛嚢虫症              | 1 (<0.1)       | 体部白癬       | 7 (0.5)        |
| 結膜炎               | 16 (1.1)       | 頭部白癬       | 2 (0.1)        |
| 麦粒腫               | 6 (0.4)        | 股部白癬       | 1 (<0.1)       |
| 膣感染               | 1 (<0.1)       | 白癬感染       | 1 (<0.1)       |
| 口腔真菌感染            | 19 (1.3)       | 手白癬        | 1 (<0.1)       |
| 外陰腔真菌感染           | 5 (0.3)        | 潜伏結核       | 3 (0.2)        |
| 皮膚真菌感染            | 4 (0.3)        | 鼻咽頭炎       | 76 (5.1)       |
| 真菌性舌感染            | 3 (0.2)        | 上気道感染      | 23 (1.5)       |
| 爪真菌症              | 2 (0.1)        | 咽頭炎        | 16 (1.1)       |
| 真菌性口腔咽頭炎          | 2 (0.1)        | 副鼻腔炎       | 15 (1.0)       |
| 真菌感染              | 1 (<0.1)       | 扁桃炎        | 11 (0.7)       |
| 真菌性咽頭炎            | 1 (<0.1)       | 鼻炎         | 10 (0.7)       |
| ヘリコバクター感染         | 1 (<0.1)       | 急性副鼻腔炎     | 1 (<0.1)       |
| 口腔ヘルペス            | 13 (0.9)       | 扁桃周囲膿瘍     | 1 (<0.1)       |
| 単純ヘルペス            | 2 (0.1)        | 声門下喉頭炎     | 1 (<0.1)       |
| 帯状疱疹              | 2 (0.1)        | 尿路感染       | 15 (1.0)       |
| 鼻ヘルペス             | 1 (<0.1)       | 膀胱炎        | 2 (0.1)        |
| 臍炎                | 2 (0.1)        | ウイルス性上気道感染 | 4 (0.3)        |

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類               | 発現例数<br>(発現率%) | 副作用の種類                             | 発現例数<br>(発現率%) |
|----------------------|----------------|------------------------------------|----------------|
| ウイルス性消化管感染           | 1 (<0.1)       | 乾癬性関節症                             | 1 (<0.1)       |
| カポジ水痘様発疹             | 1 (<0.1)       | 腱炎                                 | 2 (0.1)        |
| ウイルス性髄膜炎             | 1 (<0.1)       | 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>(嚢胞およびポリープを含む) |                |
| ウイルス性咽頭炎             | 1 (<0.1)       | 皮膚乳頭腫                              | 2 (0.1)        |
| <b>傷害、中毒および処置合併症</b> |                | <b>神経系障害</b>                       |                |
| 処置による悪心              | 1 (<0.1)       | 嗜眠                                 | 1 (<0.1)       |
| 腱損傷                  | 1 (<0.1)       | 頭痛                                 | 6 (0.4)        |
| <b>臨床検査</b>          |                | 坐骨神経痛                              | 1 (<0.1)       |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加   | 5 (0.3)        | 浮動性めまい                             | 2 (0.1)        |
| 肝酵素上昇                | 2 (0.1)        | 知覚過敏                               | 1 (<0.1)       |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加   | 1 (<0.1)       | 感覚鈍麻                               | 1 (<0.1)       |
| 血中ビリルビン増加            | 1 (<0.1)       | 錯感覚                                | 1 (<0.1)       |
| 肝機能検査値上昇             | 1 (<0.1)       | 味覚減退                               | 1 (<0.1)       |
| トランスアミナーゼ上昇          | 1 (<0.1)       | 声帯不全麻痺                             | 1 (<0.1)       |
| 結核菌検査偽陽性             | 3 (0.2)        | <b>精神障害</b>                        |                |
| インターフェロンγ応答測定陽性      | 1 (<0.1)       | 攻撃性                                | 1 (<0.1)       |
| 結核菌群検査陽性             | 1 (<0.1)       | 双極性障害                              | 1 (<0.1)       |
| 体重増加                 | 3 (0.2)        | うつ病                                | 1 (<0.1)       |
| 体重減少                 | 2 (0.1)        | 初期不眠症                              | 1 (<0.1)       |
| 体温上昇                 | 1 (<0.1)       | 統合失調感情障害                           | 1 (<0.1)       |
| 血小板数減少               | 1 (<0.1)       | <b>腎および尿路障害</b>                    |                |
| C-反応性蛋白増加            | 1 (<0.1)       | 排尿困難                               | 1 (<0.1)       |
| コロンビア自殺評価スケール異常      | 1 (<0.1)       | 膀胱壁肥厚                              | 1 (<0.1)       |
| 尿中白血球                | 1 (<0.1)       | 緊張性膀胱                              | 1 (<0.1)       |
| 血圧上昇                 | 1 (<0.1)       | 血尿                                 | 2 (0.1)        |
| 好中球数減少               | 3 (0.2)        | 蛋白尿                                | 1 (<0.1)       |
| 好中球数増加               | 2 (0.1)        | <b>生殖系および乳房障害</b>                  |                |
| 白血球数減少               | 2 (0.1)        | 乳房痛                                | 1 (<0.1)       |
| リンパ球数減少              | 1 (<0.1)       | <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>               |                |
| 白血球数増加               | 1 (<0.1)       | 咳嗽                                 | 6 (0.4)        |
| <b>代謝および栄養障害</b>     |                | 鼻閉                                 | 1 (<0.1)       |
| 肥満                   | 1 (<0.1)       | 鼻の炎症                               | 1 (<0.1)       |
| 高脂血症                 | 1 (<0.1)       | アレルギー性鼻炎                           | 1 (<0.1)       |
| 低ナトリウム血症             | 1 (<0.1)       | 鼻出血                                | 1 (<0.1)       |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b> |                | 鼻粘膜びらん                             | 1 (<0.1)       |
| 滑液包炎                 | 1 (<0.1)       | 副鼻腔うっ血                             | 2 (0.1)        |
| 肩回旋筋腱板症候群            | 1 (<0.1)       | 肺嚢胞                                | 1 (<0.1)       |
| 関節痛                  | 4 (0.3)        | 咽頭潰瘍                               | 1 (<0.1)       |
| 筋炎                   | 1 (<0.1)       | 胸膜炎                                | 1 (<0.1)       |
| 筋肉痛                  | 2 (0.1)        | 口腔咽頭痛                              | 8 (0.5)        |
| 筋力低下                 | 1 (<0.1)       | 咽喉乾燥                               | 1 (<0.1)       |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類             | 発現例数<br>(発現率%) | 副作用の種類      | 発現例数<br>(発現率%) |
|--------------------|----------------|-------------|----------------|
| <b>皮膚および皮下組織障害</b> |                | 薬疹          | 1 (<0.1)       |
| ざ瘡                 | 5 (0.3)        | 紅斑          | 1 (<0.1)       |
| ざ瘡様皮膚炎             | 3 (0.2)        | 剥脱性皮膚炎      | 1 (<0.1)       |
| 脱毛症                | 4 (0.3)        | 皮膚剥脱        | 1 (<0.1)       |
| 円形脱毛症              | 1 (<0.1)       | 爪甲離床症       | 2 (0.1)        |
| 汗腺炎                | 2 (0.1)        | 全身性そう痒症     | 9 (0.6)        |
| 多汗症                | 2 (0.1)        | そう痒症        | 6 (0.4)        |
| 汗疹                 | 1 (<0.1)       | 乾癬          | 13 (0.9)       |
| 偽性ポルフィリン症          | 1 (<0.1)       | 膿疱性乾癬       | 2 (0.1)        |
| 皮膚乾燥               | 4 (0.3)        | 乾癬様皮膚炎      | 1 (<0.1)       |
| 皮膚疼痛               | 1 (<0.1)       | 枇糠疹         | 1 (<0.1)       |
| 皮膚局面               | 1 (<0.1)       | 壞疽性膿皮症      | 1 (<0.1)       |
| 湿疹                 | 15 (1.0)       | 皮膚びらん       | 1 (<0.1)       |
| 皮膚炎                | 4 (0.3)        | 蕁麻疹         | 2 (0.1)        |
| 異汗性湿疹              | 4 (0.3)        | 慢性蕁麻疹       | 1 (<0.1)       |
| 間擦疹                | 4 (0.3)        | <b>血管障害</b> |                |
| アトピー性皮膚炎           | 2 (0.1)        | ほてり         | 1 (<0.1)       |
| 接触性皮膚炎             | 1 (<0.1)       | 高血圧         | 3 (0.2)        |
| 脂漏性皮膚炎             | 1 (<0.1)       |             |                |

副作用名は、MedDRA/J V19.0 の器官別大分類、基本語を使用

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤投与前の注意

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

14.1.2 本剤を振らないこと。

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

14.1.4 本剤を投与する準備ができるまでキャップを外さないこと。

##### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部が望ましい。

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

14.2.3 臍部から 5cm 以内に本剤を投与しないこと。

14.2.4 同一箇所への 2 本の注射は避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.5 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。

#### <解説>

本剤を使用する際の注意喚起として、本剤の CCDS に基づき、類薬での記載状況も参考のうえ設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

###### 15.1.1 免疫原性

海外及び国際共同試験において尋常性乾癬患者に本剤 320mg を 16 週後までは 4 週間隔、その後は 8 週間隔で投与したところ、45% (116/257 例) の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 34% (40/116 例、本剤を投与した全患者の 16% [40/257 例]) に中和抗体が認められた。

日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤 320mg を 16 週後までは 4 週間隔、その後は 8 週間隔で投与<sup>注)</sup>したところ、46% (30/66 例) の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約 53% (16/30 例、本剤を投与した全患者の 24% [16/66 例]) に中和抗体が認められた。

抗ビメキズマブ抗体が認められた患者では、本薬の血漿中濃度は低下する傾向が認められたが、抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

注) 膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者で 16 週時に IGA0/1 未達成の場合は 16 週以降も 4 週間隔投与を継続。

###### 15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

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

###### 15.1.3 乾癬患者において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

<解説>

15.1.1 臨床試験において本剤を投与した時の抗ビメキズマブ抗体及びその中和抗体の発現状況、並びに抗ビメキズマブ抗体発現による有効性及び安全性への影響について明記した。

15.1.2 本剤における悪性腫瘍の発現頻度に関する情報を提示し注意喚起をするため、類薬での記載状況を参考に設定した。

(「1. 警告内容とその理由」、「5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

15.1.3 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性・有効性に関するデータは得られていないことから、類薬での記載状況を参考に設定した。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### その他

#### <参考：免疫原性の評価>

#### 1. 国際共同第Ⅲ相非盲検試験 [PS0014 試験、コホート B（日本人のみ）]<sup>8)</sup>

本剤が投与された 66 例（尋常性乾癬 45 例、膿疱性乾癬 10 例、乾癬性紅皮症 11 例）のうち、ベースラインから Week48 までに 30 例（45.5%）で抗 BKZ 抗体陽性が確認され、30 例のうち 16 例（53.3%）が中和抗体陽性であった。

抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性の患者では、血漿中 BKZ 濃度がわずかに低かった。抗 BKZ 抗体陽性患者のうち、中和抗体陽性患者では、中和抗体陰性患者と比較して血漿中 BKZ 濃度が低かった。

#### 2. 海外第Ⅲ相二重盲検試験（PS0008 試験）<sup>5)</sup>

本剤が投与された尋常性乾癬患者 319 例（320mg Q4W 群 158 例、320mg Q4W/Q8W 群 161 例）のうち、導入期間に抗 BKZ 抗体陽性が確認された患者は、320mg Q4W 群 37 例（23.4%）及び 320mg Q4W/Q8W 群 36 例（22.4%）であり、導入期間+維持期間ではそれぞれ 60 例（38.0%）及び 63 例（39.1%）であった。

抗 BKZ 抗体陽性患者では、抗体陰性患者と比較して血漿中 BKZ 濃度がわずかに低かった。320mg Q4W 群及び 320mg Q4W/Q8W 群では、有効性評価項目である PASI90 及び PASI100 達成率、IGA0/1 達成率に対して、抗 BKZ 抗体陽性による明らかな影響は認められなかった。

#### 3. 国際共同第Ⅲ相二重盲検試験（PS0009 試験）<sup>6)</sup>

本剤が投与された尋常性乾癬患者 321 例（320mg Q4W）のうち、導入期間に抗 BKZ 抗体陽性が確認された患者は 64 例（19.9%）であり、導入期間+維持期間では 108 例（33.6%）であった。

抗 BKZ 抗体陽性患者では、抗体陰性患者と比較して血漿中 BKZ 濃度が Week16 以降にわずかに低かった。Week16、Week52 では、有効性評価項目である PASI90 及び PASI100 達成率、IGA0/1 達成率に対して、抗 BKZ 抗体陽性による明らかな影響は認められなかった。

#### 4. 海外第Ⅲ相二重盲検試験（PS0013 試験）<sup>7)</sup>

本剤が投与され、導入期間及び無作為化離脱期間を完了した尋常性乾癬患者（320mg Q4W/Q4W 群 94 例、320mg Q4W/Q8W 群 93 例）のうち、導入期間+無作為化離脱期間に抗 BKZ 抗体陽性が確認された患者は、320mg Q4W/Q4W 群 49 例（52.1%）及び 320mg Q4W/Q8W 群 46 例（49.5%）と同程度であった。

抗 BKZ 抗体陽性患者では、抗体陰性患者と比較して血漿中 BKZ 濃度が Week16～56 にわずかに低かった。Week16 の 320mg Q4W 群、Week56 の 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、有効性評価項目である PASI90 及び PASI100 達成率、IGA0/1 達成率に対して、抗 BKZ 抗体陽性による明らかな影響は認められなかった。

各試験については「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

個別の安全性薬理試験は実施していない。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系、呼吸器系、心血管系に及ぼす影響を評価した。

| 評価対象となる組織 | 動物種    | 投与方法    | 投与量                                                              | 試験結果                                                                                                                                                                                          |
|-----------|--------|---------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系     | カニクイザル | 静脈内及び皮下 | 静脈内：0、20、200mg/kg<br>(週1回)<br>皮下：0、50、200mg/kg<br>(週1回)<br>8週間投与 | 中枢神経系に対する作用を誘導しないことが示唆された。                                                                                                                                                                    |
| 呼吸器系      |        |         |                                                                  | 呼吸器系の変化を誘導しないことが示唆された。                                                                                                                                                                        |
| 心血管系      |        |         |                                                                  | 初回及び最終回の投与後、いずれの投与量においても、心血管系のパラメータ〔全身性動脈圧（収縮期、拡張期、及び平均血圧）又は心拍数〕の変動は認められず、心電図 (ECG) Lead II パラメータ (PR、RR、QT、QTc 間隔及び QRS 幅) に対して有意な作用は認められなかった。ECG 波形又は形態で、ビメキズマブの投与が直接関与したと考えられる異常は認められなかった。 |
| 中枢神経系     | カニクイザル | 皮下      | 0、50、200 mg/kg<br>(週1回)<br>26週間投与                                | 中枢神経系に対する作用を誘導しないことが示唆された。                                                                                                                                                                    |
| 呼吸器系      |        |         |                                                                  | 呼吸器系の変化を誘導しないことが示唆された。                                                                                                                                                                        |
| 心血管系      |        |         |                                                                  | 12回及び26回投与後、いずれの投与量においても、心血管系のパラメータ〔全身性動脈圧（収縮期、拡張期、及び平均血圧）又は心拍数〕の変動は認められず、ECG Lead II パラメータ (PR、RR、QT、QTc 間隔及び QRS 幅) に対して有意な作用は認められなかった。ECG 波形又は形態で、ビメキズマブの投与が直接関与したと考えられる異常は認められなかった。       |

#### (3) その他の薬理試験

##### 1) Fc エフェクター機能（参考情報）

ビメキズマブには副次的薬理作用は予期されない。

ビメキズマブは液性因子である IL-17A 及び IL-17F に結合して、IL-17RA/IL-17RC との相互作用を阻害するため、作用機序に Fc エフェクター機能は関与していない。

ADCC は、NHDF を hIL-17A 又は hIL-17F で事前に刺激した後に、ビメキズマブ存在下で NK エフェクター細胞と共にインキュベーションした 4 時間後の NHDF の生存能により評価した。ビメキズマブは NHDF の生存能に対して影響を及ぼさなかった。

CDC は、hIL-17A 又は hIL-17F で事前に刺激した PBMC をヒト血清（補体たん白質のソースとして）存在下で培養し、PBMC の生存能により評価した。ヨウ化プロピジウム陽性細胞の割合が低いことから示されるように、ビメキズマブは PBMC に対する細胞毒性活性を増強しなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2) 好中球（参考情報）

カニクイザルを用いた毒性試験で循環血中の好中球レベルに影響は認められなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

| 動物種    | 投与方法      | 投与量<br>(mg/kg)         | 最大非致死量<br>(mg/kg) | 概略の致死量 | 試験結果                                                                                             |
|--------|-----------|------------------------|-------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| カニクイザル | 静脈内<br>皮下 | 0、1、10、200<br>0、10、200 | 200               | N/A    | 10mg/kg の 5 例で投与後 26 日目～42 日目の間に液状便及び脱水が発現した。便検査で <i>Balantidium coli</i> が確認された。1 例で全身状態悪化を認めた。 |

N/A=該当なし

### (2) 反復投与毒性試験

| 動物種    | 投与方法                | 投与期間                                | 投与量<br>(mg/kg) <sup>a</sup>                       | 試験結果                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|---------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| カニクイザル | 静脈内                 | 8 週間<br>(週 1 回)<br>(休薬期間<br>12 週間)  | 0、20、 <u>200</u>                                  | 静脈内又は皮下投与での忍容性は、全投与量で良好であった。<br>投与期間又は回復期間中に死亡例はなく、動物の一般状態、体重、臨床病理学的検査及び血液イムノフェノタイプに影響はみられなかった。<br>200mg/kg を静脈内投与した雌 1 例で、最終投与後約 1 ヶ月で下顎膿瘍が認められた。<br>病原体として <i>Staphylococcus aureus</i> が確認された。膿瘍を排膿することにより回復したが、完全に治癒するには抗生物質治療が必要であった。                                                                      |
|        | 皮下                  |                                     | 0、50、 <u>200</u>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| カニクイザル | 静脈内<br>(アダリムマブとの併用) | 8 週間<br>(週 1 回)<br>(休薬期間<br>12 週間)  | 0、2、 <u>20</u><br>2、20<br>(アダリムマブ<br>2mg/kg との併用) | ビメキズマブを単剤投与した動物では、明らかな抗薬物抗体 (ADA) の産生はみられず、ビメキズマブの最高血漿中濃度と曝露量は、この系統の治療薬で予想された値が得られた。ビメキズマブの曝露量は投与量と共に増加した。アダリムマブ併用投与群の動物では、ビメキズマブ特異的 ADA が産生された結果、ビメキズマブの曝露量は単剤投与より概ね低値であった。アダリムマブ併用投与群のうち、20mg/kg/週投与群において IgG 産生の低下が認められた。単剤、アダリムマブ併用を問わず、対照群及び低用量群の動物と比較して盲腸及び結腸でやや多数の原虫 ( <i>Balantidium coli</i> ) が観察された。 |
| カニクイザル | 皮下                  | 26 週間<br>(週 1 回)<br>(休薬期間<br>21 週間) | 0、50、200                                          | 概して忍容性は良好であったが、50mg/kg/週投与群で継続的な消化管感染症に起因する死亡例がみられた。11 週目から軽度の臨床所見として発現した表在性皮膚炎、及びそれと関連した皮膚細菌負荷（主に <i>Staphylococcus aureus</i> 等のグラム陽性球菌）の増加がみられた。これらの病変は、投与量と共に発現頻度及び重篤度が増加した（50mg/kg/週を投与した動物の 2/3、及び 200mg/kg/週を投与した動物のほぼ全例で病変を確認）。ビメキズマブが体内から消失した結果、皮膚所見の回復傾向が認められた。                                       |

a：特に記載のない場合、反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量を示す。

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### (3) 遺伝毒性試験

ICH S6 (R1) ガイドラインに従って、ビメキズマブの遺伝毒性評価は必要ないと判断した。ビメキズマブは抗体であることから、細胞内に入ることは考えられず、抗体がデオキシリボ核酸や他の染色体成分と直接作用することは予想されないことから、標準的な遺伝毒性試験を用いてたん白質を評価することは適切ではないと考えられる。

### (4) がん原性試験

標準的ながん原性試験は、一般にバイオテクノロジー応用医薬品には適切ではない。カニクイザルの 8 週間及び 26 週間反復投与毒性試験の結果で、がん原性を示す病理組織学的又は血液学的変化は認められなかった。

以下の理由からビメキズマブには従来のがん原性試験は適切ではないと考えられる。

1) IgG1 の化学構造自体は発がんリスクを示すものではない、2) カニクイザルでがん原性試験を実施することはできない、3) ビメキズマブはげっ歯類で薬理作用を示さない、4) IL-17F はげっ歯類でヒトと同じ機能を示さない、及び 5) げっ歯類の抗 IL-17A/IL-17F モノクローナル抗体は利用できない等。

これまでに得られた非臨床モデルに関する文献のエビデンスの重要度に基づき、IL-17A の中和は腫瘍発現リスクの増大を示唆するものではないと考えられる。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能に関する試験

受胎能については、ICH S6(R1)ガイドラインに従って、性成熟したサルを用いた 26 週間反復投与毒性試験において受胎能エンドポイントを評価した。ビメキズマブの投与により雌で月経周期の変調はみられず、雄では精巣重量又は精子の品質に影響がなく、生殖器官の病理組織学的検査でも変化は認められなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2) 胚・胎児発生に関する試験<sup>26)</sup>

雌カニクイザルを用いて実施した ePPND 試験の一部として胚・胎児発生毒性を評価した。

| 動物種    | 投与方法 | 投与期間                      | 投与量<br>(mg/kg) <sup>a</sup> | 試験結果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| カニクイザル | 皮下   | 妊娠 20 日<br>～分娩<br>(週 1 回) | 0、20、 <u>50</u>             | 生後 7 日に、ビメキズマブの血漿中濃度は母動物と出生児で同程度であり、妊娠初期の重要な子宮内曝露を示唆していた。母動物及び出生児の血漿中濃度は共に、単一指数関数的に減少した。<br>母動物において、被験物質と関連する可能性のある唯一の所見として、皮膚の変色及び魚鱗状/痂皮状の皮膚等、軽微～軽度で有害ではない皮膚の変化が全身の様々な部位で観察され、50mg/kg を投与した動物でわずかに高頻度であった。<br>出生児の生存率、成長及び体重増加、一般状態観察、外表異常、形態学的測定、神経行動学における一連の試験、握力試験、骨格発育、血液学的検査、凝固能検査、臨床生化学的検査、血液及び組織イムノフェノタイピング、並びに抗原に対する免疫反応に影響がみられないことで示されるように、6 ヶ月間の観察期間において、ビメキズマブにより出生児の発育は有害な影響を受けなかった。<br>出生児の肉眼的検査及び病理組織学的検査で被験物質と関連する所見は認められず、母動物へのビメキズマブの投与によって出生児の器官重量は影響を受けなかった。 |

ePPND 試験＝拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験

a：特に記載のない場合、反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量を示す。

### (6) 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた 8 週間及び 26 週間反復投与毒性試験の一部として、ビメキズマブを静脈内又は皮下投与した後の局所刺激性を評価した。投与期間終了後に、注射部位で肉眼的変化は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 組織交差反応性試験

**ヒト及びカニクイザル組織におけるビメキズマブの組織交差反応性の免疫組織化学的検討 (*in vitro*)**

健康成人 3 例及びカニクイザル 3 例から採取した 37 組織の凍結切片を用い、フルオレセインイソチオシアネート (FITC) 標識ビメキズマブを使用して (FITC-ビメキズマブ：抗体比=1.5 : 1)、濃度 0.1～5µg/mL で組織交差反応性試験を実施した。IL-17A 及び IL-17F を結合したセファロースビーズを肺組織に埋め込んだ検体を陽性対照検体とした。アルブミンを結合したセファロースビーズを肺組織に埋め込んだ検体を陰性対照検体とした。また、FITC-ビメキズマブに対して FITC-アイソタイプコントロール抗体を陰性対照抗体とした。ヒト及びカニクイザルの組織で特異的又は非特異的な染色は認められず、特異的及び非特異的な結合がないことが示唆された。

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### 2) 溶血性試験

#### ビメキズマブの溶血性に関するヒト及びカニクイザルの全血を用いた *in vitro* 試験

ビメキズマブの溶血性作用を *in vitro* 試験で評価した。抗凝固剤としてリチウムヘパリンを使用して採取した血液(カニクイザルのプールした血液3試料及び3例のヒト血液)を、調製用緩衝液、被験物質(濃度 9mg/mL)、サポニン又は 0.9%塩化ナトリウムと共に 37°C で 1 時間インキュベートした(被験物質/対照溶液と血液の比=1 : 19)。遠心分離した後、(溶血の結果生じた)上清中のヘモグロビンの量を分光光度法で測定した。濃度 9mg/mL のビメキズマブ、調製用緩衝液(溶媒)及び 0.9%塩化ナトリウム(陰性対照)は、ヒト又はカニクイザルの血液に溶血性作用を示さなかった。一方、陽性対照物質のサポニンは強い溶血作用を示した。

### 3) 免疫毒性

免疫機能に関するエンドポイントは反復投与毒性試験で評価していることから、独立した免疫毒性試験は実施していない。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ビンゼレックス®皮下注 160mg シリンジ  
ビンゼレックス®皮下注 160mg オートインジェクター  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ビメキズマブ（遺伝子組換え）  
生物由来成分、劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3 年

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて、冷蔵庫で保管すること。25℃以下で保管する場合には、30 日以内に使用すること。

20.2 本剤は外箱にいれた状態で遮光保存すること。

（「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

「ビンゼレックスによる乾癬治療を受けられる方へ」（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「ビンゼレックスによる治療を受けられる方へ 自己注射ガイドブック」（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「I. 概要 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一有効成分薬：なし

同効薬：セクキズマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブ

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 7. 国際誕生年月日

2021 年 8 月 20 日 (EU)



## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名                             | 製造販売承認<br>年月日      | 承認番号             | 薬価基準収載<br>年月日      | 販売開始<br>年月日        |
|---------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| ビンゼレックス®皮下注<br>160mg シリンジ       | 2022 年<br>1 月 20 日 | 30400AMX00010000 | 2022 年<br>4 月 20 日 | 2022 年<br>4 月 20 日 |
| ビンゼレックス®皮下注<br>160mg オートインジェクター | 2022 年<br>1 月 20 日 | 30400AMX00011000 | 2022 年<br>4 月 20 日 | 2022 年<br>4 月 20 日 |

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8 年（2022 年 1 月 20 日～2030 年 1 月 19 日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

### 13. 各種コード

| 販売名                             | 厚生労働省薬価<br>基準収載医薬品<br>コード | 個別医薬品<br>コード<br>(YJ コード) | HOT (9 桁)<br>番号 | レセプト電算<br>処理システム用<br>コード |
|---------------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| ビンゼレックス®皮下注<br>160mg シリンジ       | 3999464G1020              | 3999464G1020             | 199153601       | 629915301                |
| ビンゼレックス®皮下注<br>160mg オートインジェクター | 3999464G2026              | 3999464G2026             | 199154301       | 629915401                |

### 14. 保険給付上の注意

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について（保医発 0428 第 3 号 令和 5 年 4 月 28 日）

#### 1. 揭示事項等告示の一部改正について

ビメキズマブ製剤について、揭示事項等告示第 10 第 1 号の「療担規則第 20 条第 2 号ト及び療担基準第 20 条第 3 号トの厚生労働大臣が定める保険医が投与することができる注射薬」として定めたものであること。

#### 2. 特掲診療料の施設基準等の一部改正について

ビメキズマブ製剤について、特掲診療料の施設基準等別表第 9「在宅自己注射指導管理料、注入器加算、間歇注入シリンジポンプ加算、持続血糖測定器加算及び注入器用注射針加算に規定する注射薬」として定めたものであること。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 3. 揭示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について

ビンゼレックス皮下注 160mg シリンジ及び同皮下注 160mg オートインジェクター

- ① 本製剤の自己注射は4週間に1回投与する場合に限ること。
- ② 本製剤はビメキズマブ（遺伝子組換え）製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法（平成20年厚生労働省告示第59号）別表第一医科診療報酬点数表（以下「医科点数表」という。）区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ③ 本製剤は針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

## 1. 引用文献

- 1) Glatt S, et al. : Ann Rheum Dis. 2018 ; 77 : 523–532 (PMID : 29275332)
- 2) 社内資料：国際共同第Ⅱb相二重盲検用量設定試験成績 PS0010 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.2)
- 3) 社内資料：国際共同第Ⅱb相二重盲検継続投与試験成績 PS0011 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.3)
- 4) 社内資料：臨床薬理試験成績 UP0042 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.3.1)
- 5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PS0008 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.4)
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PS0009 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.5)
- 7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 PS0013 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.6)
- 8) 社内資料：国際共同第Ⅲ相非盲検試験成績 PS0014 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.7.2)
- 9) 社内資料：自己注射試験成績 DV0006 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.7.4)
- 10) 社内資料：ビメキズマブの IL-17A 及び IL-17F に対する選択的結合 (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.3)
- 11) 社内資料：IL-17A と IL-17F の中和作用 (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
- 12) 社内資料：国際共同第Ⅱa相二重盲検用量設定試験成績 PS0016 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.1)
- 13) 社内資料：第Ⅰ相試験成績 UP0008 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.4.1)
- 14) 社内資料：国際共同第Ⅰ相試験成績 PA0007 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.4.2)
- 15) 社内資料：単回投与薬物動態試験成績 RA0124 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.1.1)
- 16) 社内資料：単回投与薬物動態試験成績 UP0031 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 17) 社内資料：生物学的同等性試験成績 UP0033 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2.2)
- 18) 社内資料：インフルエンザワクチンに対する影響の評価 UP0034 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.5.1)
- 19) 社内資料：国際共同第Ⅲb相二重盲検比較試験成績 PS0015 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6.7)
- 20) 社内資料：国際共同第Ⅱ相非盲検試験成績 PS0018 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.7.1)
- 21) 社内資料：自己注射試験成績 DV0002 試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.7.3)
- 22) 社内資料：*In vitro* における炎症性遺伝子発現に対する影響 (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 23) 社内資料：*In vitro* における好中球及び単球の遊走に対する阻害作用 (2022年1月20日

## XI. 文献

---

承認、CTD2.6.2.2.1.5)

- 24) 社内資料：母集団薬物動態解析結果 CL0485 (2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.2.2.2.5)
- 25) 社内資料：母集団薬物動態解析結果 CL0453 (2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.1.2.3)
- 26) 社内資料：カニクイザルを用いた ePPND 試験 (2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.6.6.1)
- 27) Brady K, et al. : Adv Pharmacol. 2012 ; 63 : 257-277 (PMID : 22776644)
- 28) Lobo ED, et al. : J Pharm Sci. 2004 ; 93 : 2645-2668 (PMID : 15389672)
- 29) Brackman R, : Pharmaceutical Biotechnology. 1997 ; 101-122

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

### 1. 主な外国での発売状況

#### (1) 外国における承認状況

ビメキズマブ（遺伝子組換え）は、尋常性乾癬を適応として 2021 年 8 月に英国、欧州連合（EU）及び欧州経済領域（EEA）加盟国、2022 年 2 月カナダ、2022 年 3 月オーストラリア、2022 年 7 月サウジアラビアで承認された。（2022 年 10 月現在）

#### (2) 外国における「効能又は効果」及び「用法及び用量」

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

用法及び用量

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。

なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。

EU における効能又は効果、用法及び用量（2021 年 8 月現在）

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名<br>剤 形 | Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled syringe<br>Bimzelx 160 mg solution for injection in pre-filled pen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 効能又は効果     | Bimzelx is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 用法及び用量     | <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p>Bimzelx is intended for use under the guidance and supervision of a physician experienced in the diagnosis and treatment of plaque psoriasis.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose for adult patients with plaque psoriasis is 320 mg (given as 2 subcutaneous injections of 160 mg each) at week 0, 4, 8, 12, 16 and every 8 weeks thereafter.</p> <p>Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no improvement by 16 weeks of treatment.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>This medicinal product is administered by subcutaneous injection.</p> <p>Suitable areas for injection include thigh, abdomen and upper arm. Injection sites should be rotated and injections should not be given into psoriasis plaques or areas where the skin is tender, bruised, erythematous, or indurated.</p> <p>The pre-filled syringe or pre-filled pen must not be shaken.</p> <p>After proper training in subcutaneous injection technique, patients may self-inject Bimzelx with the pre-filled syringe or pre-filled pen if their physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary. Patients should be instructed to inject the full amount of Bimzelx according to the instructions for use provided in the package leaflet.</p> |

## XII. 参考資料

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項は以下のとおりであり、EU の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されている。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁への移行性については不明であるが、一般にヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。

#### 妊婦への投与に関する海外情報

| 出典                                                                                        | 記載内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU の添付文書<br>(2021 年 8 月)                                                                  | <b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b><br><u>Women of childbearing potential</u><br>Women of childbearing potential should use an effective method of contraception during treatment and for at least 17 weeks after treatment.<br><u>Pregnancy</u><br>There is a limited amount of data on the use of bimekizumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or postnatal development. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Bimzelx during pregnancy.<br><u>Breast-feeding</u><br>It is unknown whether bimekizumab is excreted in human milk. A risk to the newborn/infant cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Bimzelx therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.<br><u>Fertility</u><br>The effect of bimekizumab on human fertility has not been evaluated. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility. |
| オーストラリアの<br>分類：<br>An Australian<br>categorisation of risk<br>of drug use in<br>pregnancy | C(2021 年 3 月)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of

causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

### (2) 小児等に関する記載

本邦における「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項は以下のとおりであり、EU の添付文書とは異なる。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 小児等への投与に関する海外情報

| 出典                       | 記載内容                                                                                                                                                                           |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EU の添付文書<br>(2021 年 8 月) | <i>Paediatric population</i><br>The safety and efficacy of bimekizumab in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available. |

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
- ・患者向け資料：ビンゼレックスによる乾癬治療を受けられる方へ
- ・患者向け資料：ビンゼレックスによる治療を受けられる方へ 自己注射ガイドブック







製造販売元  
**ユーシービージャパン株式会社**  
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

2023 年 5 月  
JP-N-BK-PSO-2200084