Inspired by patients.
Driven by science.

日本標準商品分類番号	873999

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

ヒト化抗ヒトIL-17A / IL-17F モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載
（ビメキズマブ（遺伝子組換え）製剤）

ビンゼレックス®皮下注160mg オートインジェクター・シリンジ

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意ー医師等の処方箋により使用すること）

Bimzelx®

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]

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

Contents

■ 開発の経緯 …… 1
■ ビンゼレックスの特性 …… 2
■ Drug Information …… 3
■ 臨床成績 …… 8
1. 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（海外データ、BE SURE試験） …… 8
2. 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（国内及び海外データ、BE VIVID試験） …… 17
3. 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（海外データ、BE READY試験） …… 33
4. 海外第Ⅲb相二重盲検比較試験（海外データ、BE RADIANT試験） …… 40
5. 国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験（国内及び海外データ、BE BRIGHT試験） …… 47
6. 副作用 …… 56
■ 薬物動態 …… 60
1. 単回投与（健康成人） …… 60
2. 反復投与（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者） …… 61
3. 吸収（健康成人：外国人データを含む） …… 62
4. 分布（尋常性乾癬患者：外国人データを含む） …… 62
5. 代謝 …… 62
6. 排泄（尋常性乾癬患者：外国人データを含む） …… 62
■ 薬効薬理 …… 63
1. 作用機序 …… 63
2. 非臨床試験 …… 64
■ 安全性薬理試験及び毒性試験 …… 66
1. 安全性薬理試験 …… 66
2. 毒性試験 …… 66
■ 有効成分に関する理化学的知見 …… 70
■ 製剤学的事項 …… 70
■ 取扱い上の注意 …… 70
■ 包装 …… 71
■ 関連情報 …… 71
■ 主要文献 …… 72
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 …… 73

開発の経緯

●中等度～重度の乾癬治療の現状

TNFα阻害薬、IL-17及びIL-23阻害薬等の生物学的製剤は、全身療法の対象となる中等度～重度の乾癬患者における治療選択肢の一つとなっています。既存の生物学的製剤は、多くの中等度～重度の乾癬患者において、乾癬の活動性及び重症度指数の75%以上の改善（PASI75）をもたらす治療薬である一方で、より高い改善（PASI90）や皮膚症状の消失（PASI100）を希望する患者は少なくありません。露出部に生じる皮疹は患者に心理的な影響を及ぼし、皮膚症状の消失が達成できないことはQOLの低下をもたらします。また、すべての患者に既存治療が効果を示すわけではないこと、しばしば時間経過とともに治療効果が低下すること等から、症状改善のために別の薬剤への変更を余儀なくされています[1~4]。

このように、乾癬治療において、乾癬の病変範囲や重症度に対して、より有意義な改善をもたらす治療薬に対するアンメットニーズが依然として存在しています。
また、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症において、本邦ではこれらの病型を効能又は効果とする生物学的製剤が利用可能ではあるものの、治療は依然として容易ではなく、尋常性乾癬に加えこれら病型に対する治療選択肢の拡充も求められています。

●ビンゼレックスの開発

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ます。両サイトカインの産生増大は、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します[5]。
ビンゼレックスは、IL-17A、IL-17F及びIL-17A/Fに対して選択的に結合して阻害する、2つの同一の抗原結合領域を持つ、IgG1サブクラスのヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体です。IL-17Aを標的とする抗体は、尋常性乾癬、関節症性乾癬及び強直性脊椎炎に対して有効性を示しますが、既存の治療薬でIL-17AとIL-17Fの両方の活性を選択的に阻害するものはありません。なお、ヒトの*in vitro*免疫介在性疾患モデルを用いた検討では、ビンゼレックスによるIL-17AとIL-17F両方の阻害は、サイトカイン産生及び好中球の遊走に対し、抑制作用を示すことが報告されています[5]。

このような特性を持つビンゼレックスは、2020年7月に米国及び欧州において、尋常性乾癬を効能又は効果として承認申請が行われ、欧州では2021年8月に承認されました。本邦では、中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅱ相、国際共同第Ⅲ相臨床試験（BE VIVID試験）及び国際共同第Ⅲ相臨床試験の長期継続投与試験（BE BRIGHT試験）が実施されました。また、長期継続投与試験においては日本人症例のみを対象としたコホートを設け、新たに中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象として実施されました。その結果、有効性と安全性が確認されたことから、2022年1月に「既存治療で効果不十分な下記疾患：尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」を効能又は効果として、承認を取得しました。

TNF：Tumor Necrosis Factor（腫瘍壊死因子）
IL：interleukin（インターロイキン）
PASI：Psoriasis Area and Severity Index（乾癬面積・重症度指標）、PASI50は臨床的に意義のある改善、PASI75は臨床試験の一次エンドポイント、PASI90はほぼ完全な皮膚症状の消失、PASI100は完全な皮膚症状の消失を意味する。
Ig：immunoglobulin（免疫グロブリン）

ビンゼレックスの特性

1 ヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体で、IL-17A、IL-17F及びIL-17A/Fを選択的に阻害する新規作用機序の乾癬治療薬です。

63ページ

2 通常、初回から16週までは4週間隔、16週以降は8週間隔で投与する薬剤です。患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で投与可能です。
また、医師の管理指導のもと、自己投与も可能です（4週間隔投与の場合のみ）。

4ページ

3 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に適応を有します。

3ページ

4 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験において、16週時のPASI90反応率（85.0%）及びIGA 0/1達成率（84.1%）で、プラセボ群に対する優越性が検証されました。海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において、16週時のPASI90反応率（90.8%）及びIGA 0/1達成率（92.6%）で、プラセボ群に対する優越性が検証されました。

20、36ページ

5 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験において、4週時のPASI75反応率（76.9%）で、プラセボ群に比べ有意に高いことが示されました。

21ページ

6 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において、16週時のPASI90反応率（86.2%）及びIGA 0/1達成率（85.3%）で、アダリムマブ群に対する非劣性及び優越性が検証されました。56週時のPASI90反応率は、ビンゼレックスQ4W/Q8W群82.6%及びビンゼレックスQ4W群84.8%、IGA 0/1達成率はそれぞれ83.2%及び82.3%でした。

11ページ

7 海外第Ⅲb相二重盲検比較試験において、16週時のPASI100反応率（61.7%）で、セクキヌマブ群に対する非劣性及び優越性が検証されました。

43ページ

8 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ます。
主な副作用（5%以上）は、口腔カンジダ症、上気道感染でした。

電子化された添付文書における副作用及び臨床成績の安全性（16、26、32、39、46、50、53ページ）をご参照ください。

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]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]
2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、8.2、9.1.2参照]
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	ビンゼレックス皮下注160mg シリンジ	ビンゼレックス皮下注160mg オートインジェクター
色・性状	無色～淡褐黄色を呈する澄明～微濁の液	
pH	5.1 ± 0.2	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1	

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

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。

6. 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。

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。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者
感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.1、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
[1.1、2.2、8.2参照]
(1)結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。
(2)結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。
以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 炎症性腸疾患の患者

観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。本剤の臨床試験において、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]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.5%）

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

11.1.2 好中球数減少（0.5%）

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）

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

14.1.2 本剤を振らないこと。

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

14.1.4 本剤を投与する準備ができるまでキャップを外さないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部が望ましい。

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

14.2.3 臍部から5cm以内に本剤を投与しないこと。

14.2.4 同一箇所への2本の注射は避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.5 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

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週間隔で投与注)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。

このD.I.は2023年5月改訂(第3版)の製品添付文書に基づいて作成しました。

「警告・禁忌」等その他項目は、3～6ページをご参照ください。

本剤は国内外の臨床試験から得られた有効性及び安全性の結果に基づいて審査・承認されました。以下に示すデータに

臨床成績

1 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（海外データ：尋常性乾癬患者を対象としたBE SURE試験）[6,7]

6）承認時評価資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 PS0008試験（BE SURE試験）
7）Warren RB. et al.：N Engl J Med. 385：130-141, 2021
利益相反：本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

主要目的

中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人患者を対象に、ビンゼレックスを16週間皮下投与した時の有効性をアダリムマブと比較する。

対象

既存治療で効果不十分な中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者 478例
・18歳以上の患者
・スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから6ヵ月以上経過している患者
・PASIスコアが12以上、病変BSAが10%以上、IGAスコアが5段階中3以上の患者
・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患者

デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間

投与方法

ビンゼレックスQ4W群、ビンゼレックスQ4W/Q8W群又はアダリムマブ/ビンゼレックスQ4W群に1：1：1の割合で無作為に割り付け、用法及び用量は以下のとおりとした。
・ビンゼレックスQ4W群：導入期間（0～16週時）及び維持期間（16～56週時）を通じてビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与
・ビンゼレックスQ4W/Q8W群：ビンゼレックス320mgを導入期間は4週間隔、維持期間は8週間隔で皮下投与
・アダリムマブ/ビンゼレックスQ4W群：アダリムマブ80mgを0週時、その後アダリムマブ40mgを1～23週時まで2週間隔で皮下投与し、24週以降ビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与

有効性評価項目

複合主要評価項目（検証項目）：16週時のPASI90反応率、16週時のIGA 0/1達成率
副次評価項目：24、56週時のPASI90反応率、24、56週時のIGA 0/1達成率、4週時のPASI75反応率、16、24週時のPASI100反応率
その他の評価項目：PASI75、PASI90及びPASI100反応率、IGA 0/1達成率、DLQI 0/1達成率、PASIスコア（Absolute PASI）が1以下、2以下、3以下及び5以下の患者の割合　等

安全性評価項目

副次評価項目：曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象、曝露期間で補正した重篤な有害事象、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

6. 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。

6. 用法及び用量（抜粋）（アダリムマブ）
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉
通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。

免疫原性評価項目

抗ビメキズマブ抗体(治験薬投与前及び投与後)

解析計画

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。複合主要評価項目に対応する仮説検定として、16週時のPASI90反応率及びIGA 0/1達成率に関してアダリムマブに対するビンゼレックスの非劣性をそれぞれ検定した。非劣性について片側有意水準0.025で検定を行い、片側97.5%CI及び非劣性マージン10%に基づき評価した。非劣性が確認された場合には検定の続行が可能となり、α値を次の順序の検定に引き続き用いた。次の検定では、複合主要評価項目に関して、両側有意水準0.05でアダリムマブに対するビンゼレックスの優越性を評価し、両方の評価項目に関して優越性が確認された場合に限り、以降の検定を続行した。以降の検定は副次評価項目に関する仮説検定であり、アダリムマブに対するビンゼレックスの優越性を検定した。

複合主要評価項目において、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CIを示した。

副次評価項目において、16、24週時のPASI100反応率、4週時のPASI75反応率、24週時のPASI90反応率及びIGA 0/1達成率について、主要解析と同様の層別CMH検定を用いてアダリムマブに対するビンゼレックスの優越性を検定した。

その他の評価項目において、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。2値変数に関しては、主要解析に従い、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値を算出した。

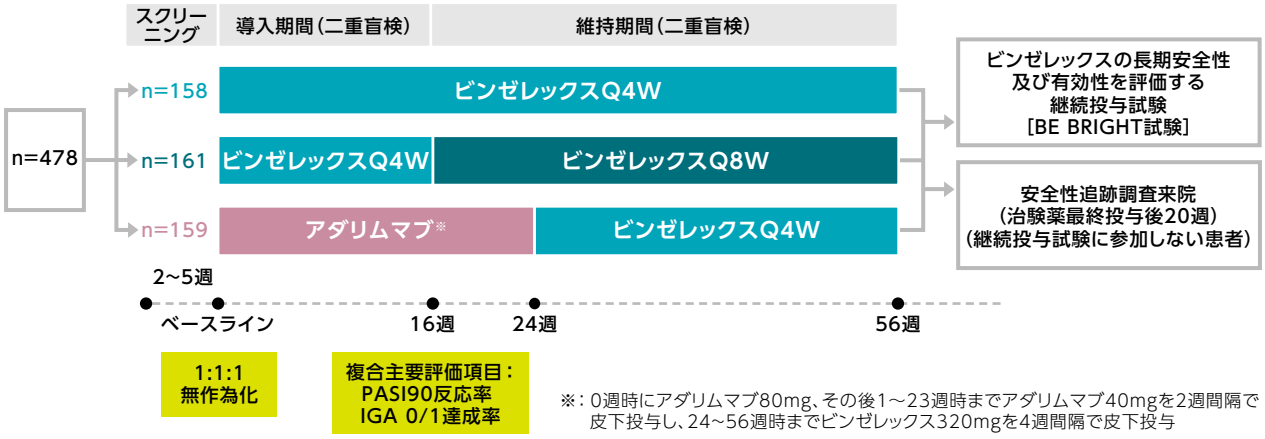
固定順序法：以下の検定順序で、非劣性又は優越性が確認された場合に次の検定を実施することにより、全体としての有意水準を保った。

複合主要評価項目	16週時のPASI90反応率及びIGA 0/1達成率	全ビンゼレックス群 対 アダリムマブ群	非劣性
	16週時のPASI90反応率及びIGA 0/1達成率	全ビンゼレックス群 対 アダリムマブ群	優越性
副次評価項目	16週時のPASI100反応率	全ビンゼレックス群 対 アダリムマブ群	優越性
	4週時のPASI75反応率	全ビンゼレックス群 対 アダリムマブ群	優越性
	24週時のPASI100反応率	全ビンゼレックス群 対 アダリムマブ群	優越性
	24週時のPASI90反応率	全ビンゼレックス群 対 アダリムマブ群	優越性
	24週時のIGA 0/1達成率	全ビンゼレックス群 対 アダリムマブ群	優越性
	24週時のPASI100反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 アダリムマブ群	優越性
	24週時のPASI90反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 アダリムマブ群	優越性
	24週時のIGA 0/1達成率	ビンゼレックスQ4W群 対 アダリムマブ群	優越性

他の評価項目については固定順序法は用いず、有意水準の調整は実施しなかった。

BSA：Body Surface Area(体表面積)
病変BSA：BSAに対する乾癬の病変面積の割合
IGA：Investigator's Global Assessment(医師による全般的評価)、0：消失、1：ほぼ消失、2：軽度、3：中等度、4：重度の5段階評価
Q4W：every 4 weeks(4週間隔)
Q8W：every 8 weeks(8週間隔)
DLQI：Dermatology Life Quality Index(皮膚疾患のQOL評価指標)
CI：Confidence Interval(信頼区間)
CMH(Cochran-Mantel Haenszel)検定：第三のカテゴリー変数により層別化された複数のクロス表を統合して解析する統計手法。年齢区分、研究の実施施設、疾患の有無等のようにクロス表解析の結果に影響を与える可能性のある因子を補正する際に用いられる。
全ビンゼレックス群：ビンゼレックスQ4W群+ビンゼレックスQ4W/Q8W群

試験デザイン



※:0週時にアダリムマブ80mg、その後1~23週時までアダリムマブ40mgを2週間隔で皮下投与し、24~56週時までビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与

■患者背景

		ビンゼレックスQ4W/Q8W群(n=161)	ビンゼレックスQ4W群(n=158)	全ビンゼレックス群(n=319)	アダリムマブ/ビンゼレックスQ4W群(n=159)	全患者(n=478)
年齢(歳)	平均値±SD	44.0±13.5	45.3±13.2	44.6±13.3	45.5±14.3	44.9±13.6
性別	男性	112(69.6%)	102(64.6%)	214(67.1%)	114(71.7%)	328(68.6%)
	女性	49(30.4%)	56(35.4%)	105(32.9%)	45(28.3%)	150(31.4%)
体重(kg)	平均値±SD	93.2±24.4	89.6±21.4	91.4±23.0	90.5±22.1	91.1±22.7
BMI(kg/m^2)	平均値±SD	31.0±7.7	30.2±6.9	30.6±7.3	30.2±7.0	30.5±7.2
人種	白人	140(87.0%)	140(88.6%)	280(87.8%)	141(88.7%)	421(88.1%)
	アジア人	13(8.1%)	10(6.3%)	23(7.2%)	11(6.9%)	34(7.1%)
	黒人	2(1.2%)	2(1.3%)	4(1.3%)	2(1.3%)	6(1.3%)
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	2(1.2%)	1(0.6%)	3(0.9%)	0	3(0.6%)
	その他/混血	4(2.5%)	5(3.2%)	9(2.8%)	5(3.1%)	14(2.9%)
罹病期間(年)	平均値±SD	17.3±10.9	20.4±13.2	18.8±12.2	16.2±11.9	17.9±12.2
PASIスコア	平均値±SD	19.9±6.1	20.5±6.9	20.2±6.5	19.1±5.9	19.8±6.3
IGAスコア	3:中等度	111(68.9%)	102(64.6%)	213(66.8%)	114(71.7%)	327(68.4%)
	4:重度	50(31.1%)	56(35.4%)	106(33.2%)	45(28.3%)	151(31.6%)
病変BSA(%)	平均値±SD	25.2±12.4	26.5±15.9	25.9±14.2	25.0±14.4	25.6±14.3
DLQIスコア	平均値±SD	10.8±6.2	11.1±6.5	10.9±6.3	10.5±7.4	10.8±6.7
過去の生物学的製剤の使用あり		50(31.1%)	50(31.6%)	100(31.3%)	53(33.3%)	153(32.0%)
TNF阻害薬		10(6.2%)	14(8.9%)	24(7.5%)	14(8.8%)	38(7.9%)
IL-17阻害薬		37(23.0%)	33(20.9%)	70(21.9%)	35(22.0%)	105(22.0%)
IL-23p19阻害薬		2(1.2%)	3(1.9%)	5(1.6%)	2(1.3%)	7(1.5%)
IL-12/IL-23p40阻害薬		9(5.6%)	11(7.0%)	20(6.3%)	15(9.4%)	35(7.3%)
乾癬に対する全身療法の経験あり		116(72.0%)	112(70.9%)	228(71.5%)	110(69.2%)	338(70.7%)

解析対象:安全性解析対象集団

例数(%)

SD:Standard Deviation(標準偏差)
BMI:Body Mass Index(体格指数)
安全性解析対象集団:治験薬を1回以上投与された患者

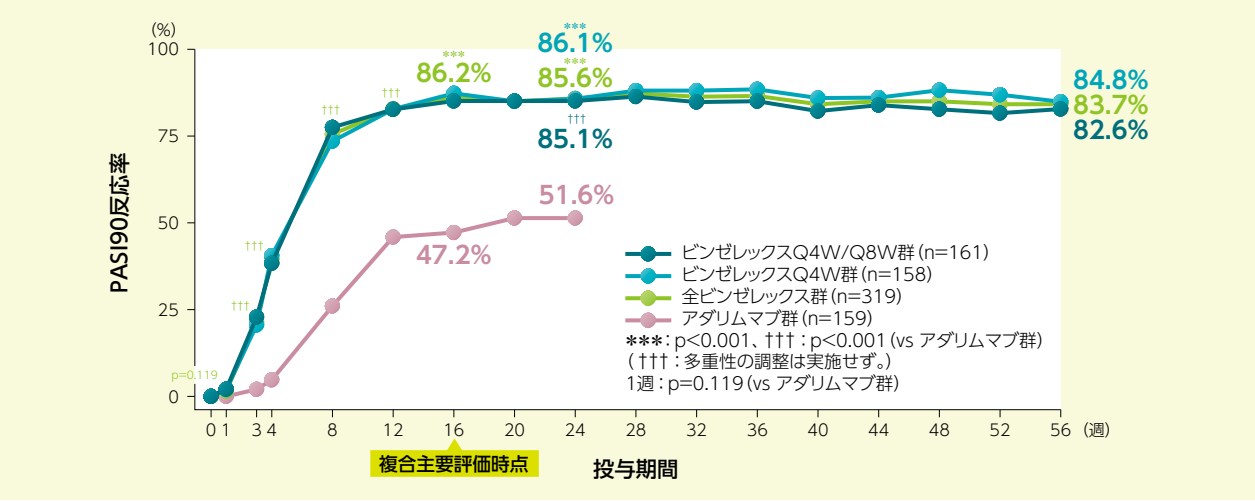
PASI90反応率［16週時：複合主要評価項目（検証項目）、24、56週時：副次評価項目］
IGA 0/1達成率［16週時：複合主要評価項目（検証項目）、24、56週時：副次評価項目］

16週時のPASI90反応率は全ビンゼレックス群86.2%及びアダリムマブ群47.2%、IGA 0/1達成率はそれぞれ85.3%及び57.2%で、全ビンゼレックス群のアダリムマブ群に対する非劣性※［リスク差の95%CI：30.9～47.7（PASI90反応率）、19.7～36.7（IGA 0/1達成率）］及び優越性が検証された（p<0.001、層別CMH検定）。

24週時のPASI90反応率はビンゼレックスQ4W/Q8W群85.1%、ビンゼレックスQ4W群86.1%及び全ビンゼレックス群85.6%で、アダリムマブ群51.6%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。56週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群82.6%、ビンゼレックスQ4W群84.8%、全ビンゼレックス群83.7%であった。24週時のIGA 0/1達成率はビンゼレックスQ4W/Q8W群87.0%、ビンゼレックスQ4W群86.1%及び全ビンゼレックス群86.5%で、アダリムマブ群57.9%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。56週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群83.2%、ビンゼレックスQ4W群82.3%、全ビンゼレックス群82.8%であった。

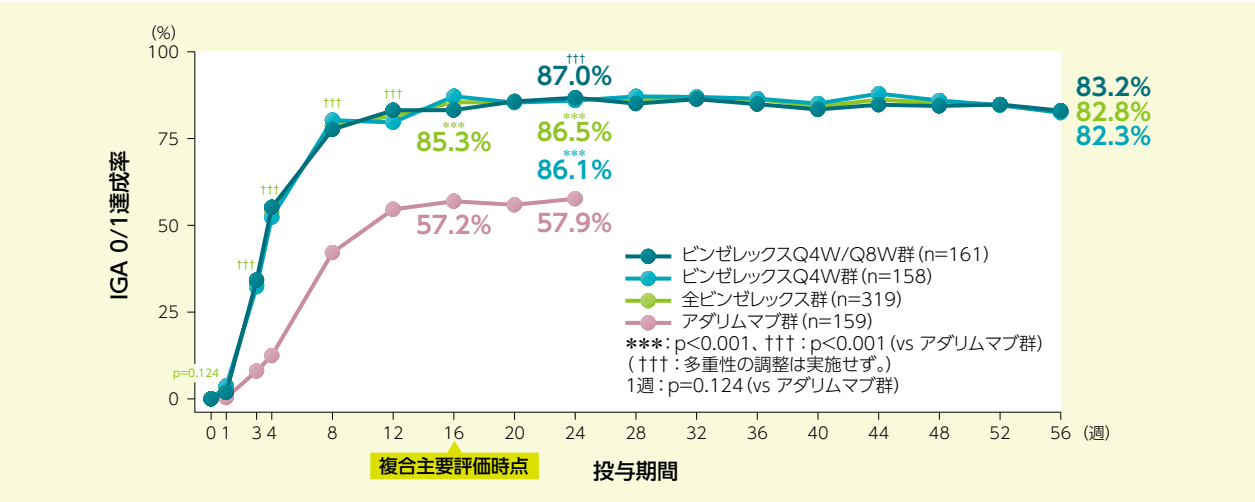
※：非劣性の検定について、片側有意水準0.025、片側97.5%CI及び非劣性マージン10%に基づき判定した。

■PASI90反応率



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

■IGA 0/1達成率

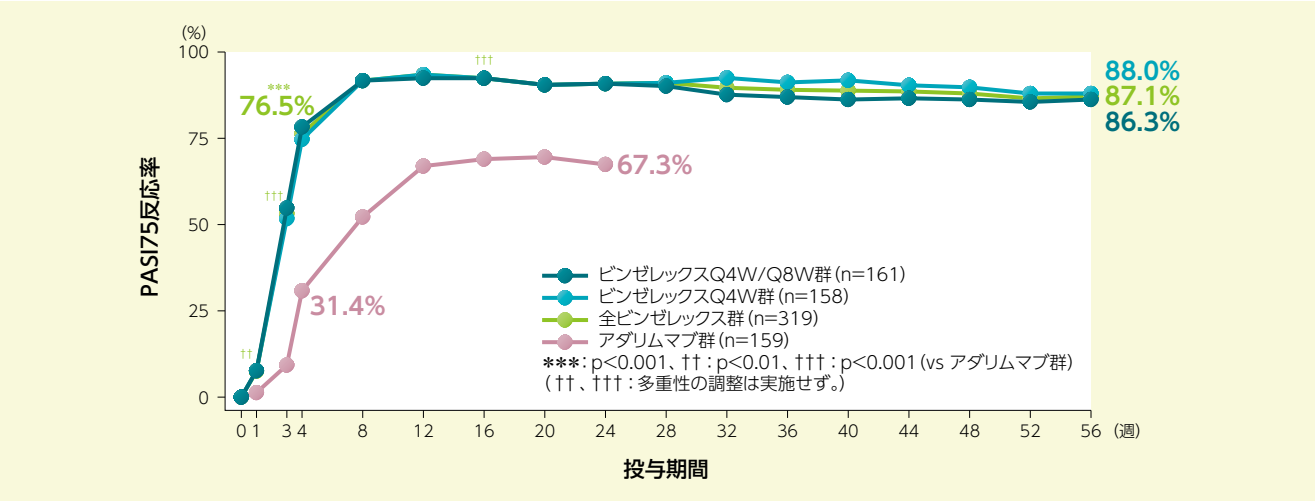


解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI90反応率：PASIスコアがベースラインから90%以上改善した患者の割合
IGA 0/1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）となった患者の割合
無作為化解析対象集団：無作為に割り付けられた患者
NRI法：Non-Responder Imputation（非改善例データ補完法）、対象となる時点でデータが欠損している患者を非改善例として扱う補完手法

PASI75反応率［4週時：副次評価項目］

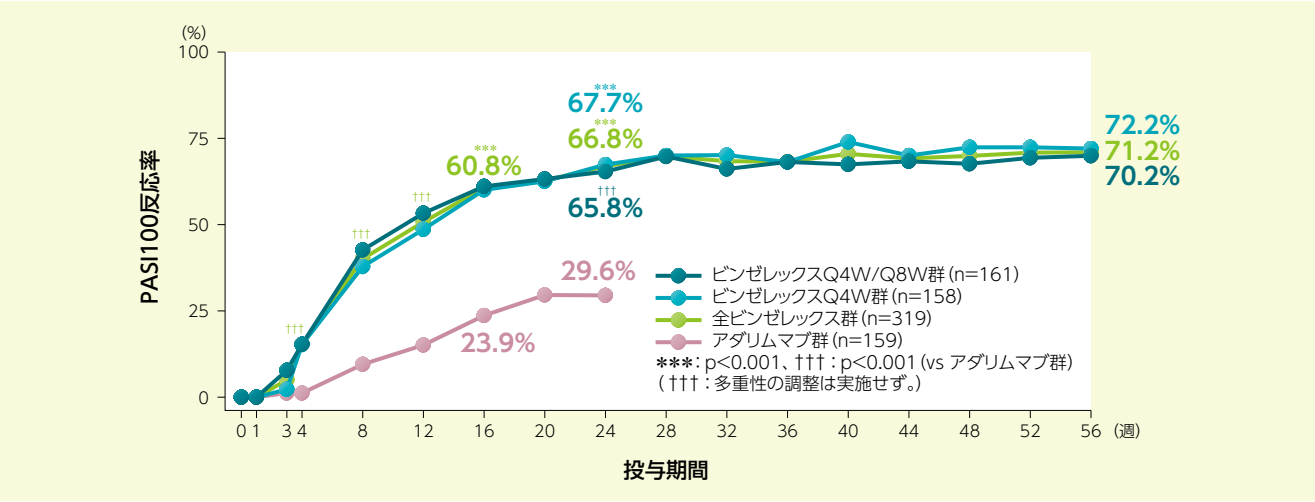
4週時のPASI75反応率は全ビンゼレックス群76.5%で、アダリムマブ群31.4%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI100反応率［16、24週時：副次評価項目］

16週時のPASI100反応率は全ビンゼレックス群60.8%で、アダリムマブ群23.9%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。24週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群65.8%、ビンゼレックスQ4W群67.7%及び全ビンゼレックス群66.8%で、アダリムマブ群29.6%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。



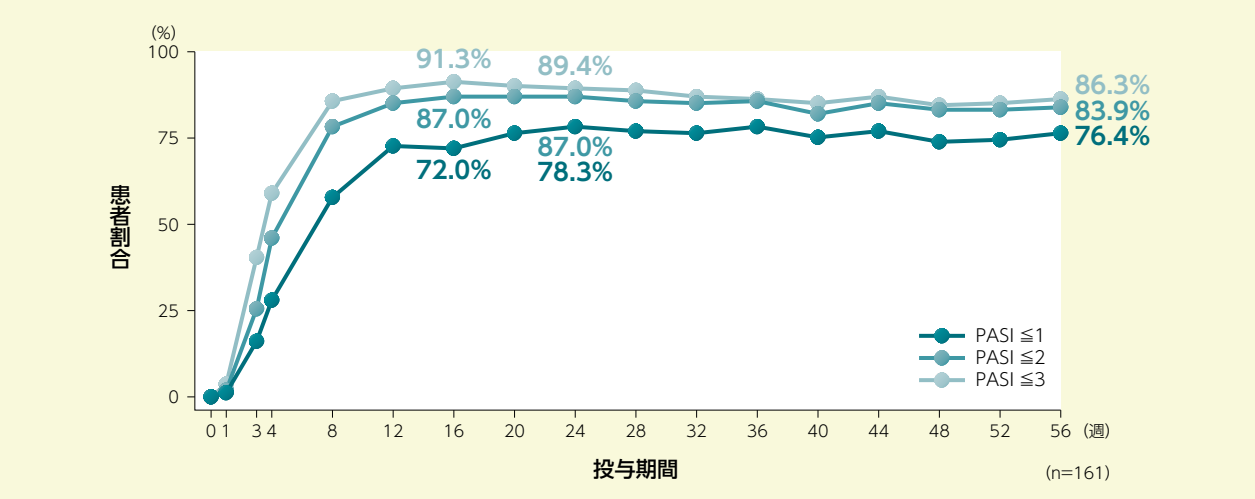
解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI75/100反応率：PASIスコアがベースラインからそれぞれ75%以上及び100%改善した患者の割合

Absolute PASI［その他の評価項目］

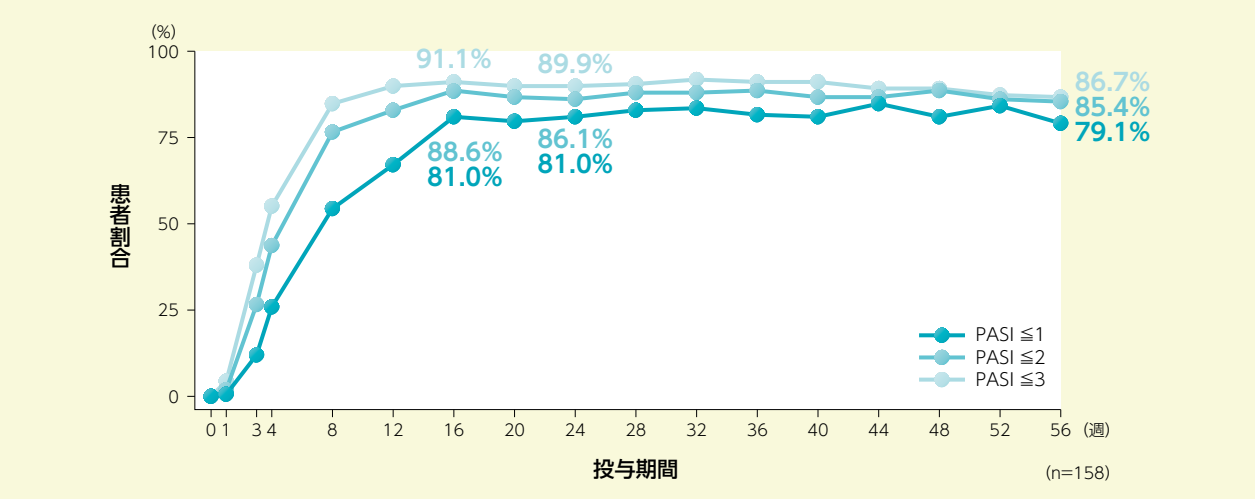
16週時のPASIスコアが1以下、2以下及び3以下の患者の割合は、ビンゼレックスQ4W/Q8W群でそれぞれ72.0%、87.0%及び91.3%、ビンゼレックスQ4W群でそれぞれ81.0%、88.6%及び91.1%、全ビンゼレックス群でそれぞれ76.5%、87.8%及び91.2%、アダリムマブ群でそれぞれ37.1%、54.1%及び63.5%であった。24週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群でそれぞれ78.3%、87.0%及び89.4%、ビンゼレックスQ4W群でそれぞれ81.0%、86.1%及び89.9%、全ビンゼレックス群でそれぞれ79.6%、86.5%及び89.7%、アダリムマブ群でそれぞれ42.1%、55.3%及び64.2%であった。56週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群でそれぞれ76.4%、83.9%及び86.3%、ビンゼレックスQ4W群でそれぞれ79.1%、85.4%及び86.7%、全ビンゼレックス群でそれぞれ77.7%、84.6%及び86.5%であった。

■ビンゼレックスQ4W/Q8W群



解析対象：無作為化解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

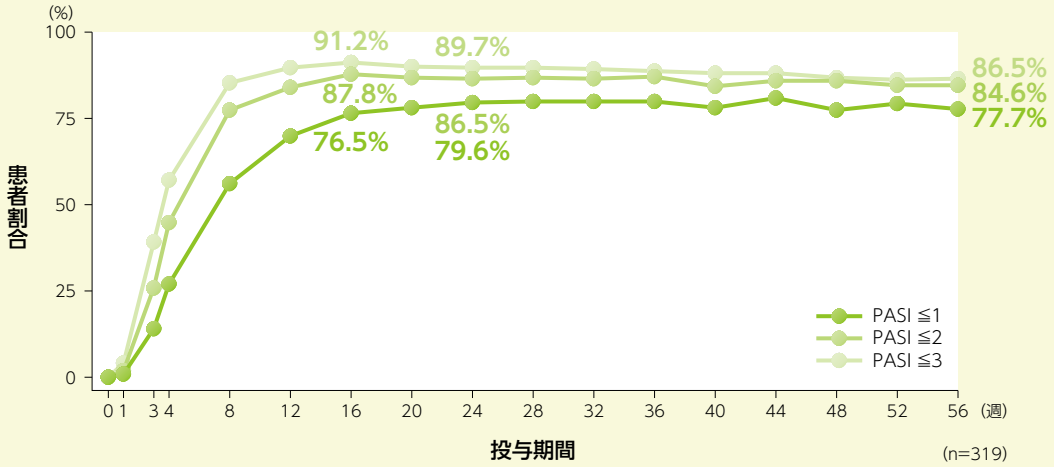
■ビンゼレックスQ4W群



解析対象：無作為化解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

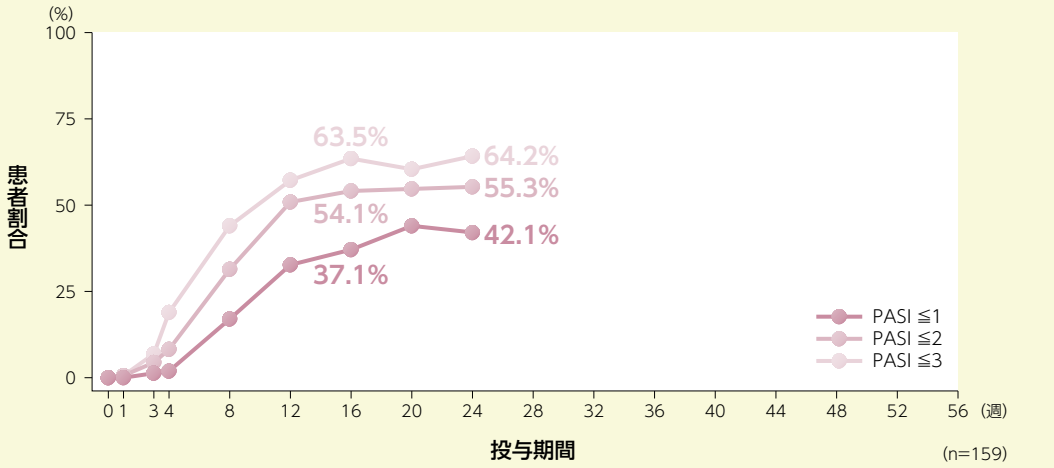
Absolute PASIは投与後の重症度判定の指標となり得るもので、Absolute PASIが2又は3以下の達成が治療成功の指標として提唱されている[8)]。

■全ビンゼレックス群



解析対象：無作為化解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

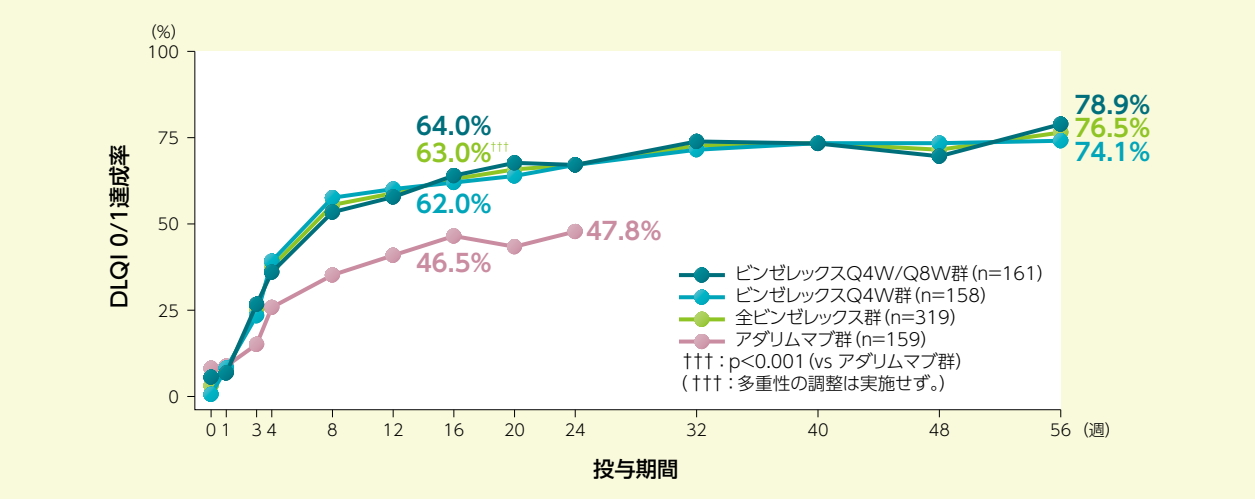
■アダリムマブ群



解析対象：無作為化解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

DLQI 0/1達成率［その他の評価項目］

16週時のDLQI 0/1達成率は全ビンゼレックス群63.0%で、アダリムマブ群46.5%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。ビンゼレックスQ4W/Q8W群は64.0%、ビンゼレックスQ4W群は62.0%であった。56週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群78.9%、ビンゼレックスQ4W群74.1%、全ビンゼレックス群76.5%であった。



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

DLQI 0/1達成率：DLQIスコアが0又は1となった患者の割合

曝露期間で補正した有害事象［治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：副次評価項目］

24週時までの治験薬曝露期間の中央値は全ビンゼレックス群168.0日、アダリムマブ群169.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、全ビンゼレックス群304.80/100人年、アダリムマブ群297.54/100人年であった。重篤な有害事象発現率は、全ビンゼレックス群3.47/100人年、アダリムマブ群6.98/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、全ビンゼレックス群6.24/100人年、アダリムマブ群6.98/100人年であった。

ビンゼレックス解析対象集団における、導入期間+維持期間（0～56週時）の治験薬曝露期間の中央値はビンゼレックスQ8W投与時280.0日、ビンゼレックスQ4W投与時222.0日、全ビンゼレックス投与390.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、ビンゼレックスQ8W投与時231.34/100人年、ビンゼレックスQ4W投与時261.03/100人年、全ビンゼレックス投与240.42/100人年であった。重篤な有害事象発現率は、ビンゼレックスQ8W投与時7.05/100人年、ビンゼレックスQ4W投与時5.37/100人年、全ビンゼレックス投与5.85/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、ビンゼレックスQ8W投与時4.38/100人年、ビンゼレックスQ4W投与時4.65/100人年、全ビンゼレックス投与4.58/100人年であった。

有害事象

24週時までの治験薬と関連ありと判断された有害事象は、全ビンゼレックス群319例中87例（27.3%）、アダリムマブ群159例中38例（23.9%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象は全ビンゼレックス群で口腔カンジダ症32例（10.0%）、鼻咽頭炎17例（5.3%）、アダリムマブ群で鼻咽頭炎12例（7.5%）、上気道感染5例（3.1%）であった。重篤な有害事象は全ビンゼレックス群で5例（自然流産、蜂巣炎各1例等）、アダリムマブ群で5例（尿路結石、頚動脈狭窄各1例等）、投与中止に至った有害事象は全ビンゼレックス群で9例（肝酵素上昇2例、下痢1例等）、アダリムマブ群で5例（肝酵素上昇、アルコール性肝炎各1例等）にみられた。死亡に至った有害事象はアダリムマブ群で1例（舌扁平上皮癌）に認められた。

ビンゼレックス解析対象集団における、導入期間+維持期間（0～56週時）の治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ビンゼレックスQ8W投与時154例中46例（29.9%）、ビンゼレックスQ4W投与時468例中142例（30.3%）、全ビンゼレックス投与468例中167例（35.7%）であった。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象はビンゼレックスQ8W投与時で口腔カンジダ症16例（10.4%）、鼻咽頭炎7例（4.5%）、ビンゼレックスQ4W投与時で口腔カンジダ症58例（12.4%）、鼻咽頭炎20例（4.3%）、全ビンゼレックス投与で口腔カンジダ症67例（14.3%）、鼻咽頭炎24例（5.1%）であった。重篤な有害事象はビンゼレックスQ8W投与時で8例（虫垂炎、結腸癌各1例等）、ビンゼレックスQ4W投与時で16例（蜂巣炎3例、自然流産1例等）、全ビンゼレックス投与で24例（蜂巣炎3例、自然流産1例等）、投与中止に至った有害事象はビンゼレックスQ8W投与時で5例（肝酵素上昇2例、脱毛症1例等）、ビンゼレックスQ4W投与時で14例（肝酵素上昇、脱毛症各1例等）、全ビンゼレックス投与で19例（肝酵素上昇3例、脱毛症2例等）にみられた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

(MedDRA ver.19.0)

免疫原性

抗ビメキズマブ抗体発現率は、導入期間（0～16週時）でビンゼレックスQ4W/Q8W群22.4%、ビンゼレックスQ4W群23.4%、導入期間+維持期間（0～56週時）でビンゼレックスQ4W/Q8W群39.1%、ビンゼレックスQ4W群38.0%及びアダリムマブ/ビンゼレックスQ4W群21.5%であった。

② 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験（国内及び海外データ：尋常性乾癬患者を対象としたBE VIVID試験）[9,10)]

9）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 PS0009試験（BE VIVID試験）
10）Reich K. et al.：Lancet. 397：487-498, 2021
利益相反：本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

主要目的

中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者を対象に、ビンゼレックスを16週間皮下投与した時の有効性をプラセボと比較する。

対象

既存治療で効果不十分な中等度～重度の尋常性乾癬患者 567例（日本人108例を含む）
・18歳以上の患者
・スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから6ヵ月以上経過している患者
・PASIスコアが12以上、病変BSAが10%以上、IGAスコアが5段階中3以上の患者
・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患者

デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間

投与方法

プラセボ/ビンゼレックスQ4W群、ビンゼレックスQ4W群又はウステキヌマブ群に1：4：2の割合で無作為に割り付け、用法及び用量は以下のとおりとした。
・プラセボ/ビンゼレックスQ4W群：導入期間（0～16週時）にプラセボ、維持期間（16～52週時）にビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与
・ビンゼレックスQ4W群：導入期間及び維持期間を通じてビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与
・ウステキヌマブ群：ベースラインの体重に基づき、ウステキヌマブ45mg（体重100kg以下の患者）又は90mg（体重100kg超の患者）を導入期間は0及び4週時に、維持期間は12週間隔で皮下投与

有効性評価項目

複合主要評価項目（検証項目）：16週時のPASI90反応率、16週時のIGA 0/1達成率
副次評価項目：16週時のPASI100反応率、16週時のIGA 0達成率、4週時のPASI75反応率、16週時の患者症状日誌（PSD）改善率、16週時のscalp-IGA 0/1達成率、12、52週時のPASI90反応率、12、52週時のIGA 0/1達成率
その他の評価項目：PASI75、PASI90及びPASI100反応率、IGA 0/1達成率、mNAPSI100反応率、pp-IGA 0/1達成率、DLQI 0/1達成率、PASIスコア（Absolute PASI）のベースラインからの変化量及び変化率　等

6. 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。

6. 用法及び用量（抜粋）（ウステキヌマブ）
〈尋常性乾癬及び関節症性乾癬〉
通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。

患者症状日誌：Patient Symptom Diary（PSD）
scalp-IGA：scalp-specific Investigator's Global Assessment（医師による頭皮乾癬の全般的評価）
mNAPSI：modified Nail Psoriasis Severity Index（修正爪乾癬重症度指数）
pp-IGA：palmoplantar Investigator's Global Assessment（医師による掌蹠乾癬の全般的評価）

安全性評価項目

副次評価項目：曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象、曝露期間で補正した重篤な有害事象、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

免疫原性評価項目

抗ビメキズマブ抗体（治験薬投与前及び投与後）

解析計画

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。複合主要評価項目に対応する仮説検定として、16週時のPASI90反応率及びIGA 0/1達成率に関してプラセボに対するビンゼレックスの優越性をそれぞれ検定した。両検定の結果、両側有意水準0.05で仮説が棄却された場合には検定の続行が可能となり、α値を次の順序の検定に引き続き用いた。以降の検定は副次評価項目に関する仮説検定であり、ウステキヌマブに対するビンゼレックスの非劣性/優越性、又はプラセボに対するビンゼレックスの優越性を検定した。非劣性について片側有意水準0.025で検定を行い、片側97.5%CI及び非劣性マージン10%に基づき評価した。

複合主要評価項目において、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CMH検定に基づき実施した。

副次評価項目において、16週時のPASI100反応率、16週時のIGA 0達成率、4週時のPASI75反応率、12週時のPASI90反応率及びIGA 0/1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。16週時のscalp-IGA 0/1達成率では、主要解析と同様の層別CMH検定を行った。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、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。

その他の評価項目において、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。2値変数に関しては、主要解析に従い、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値を算出した。

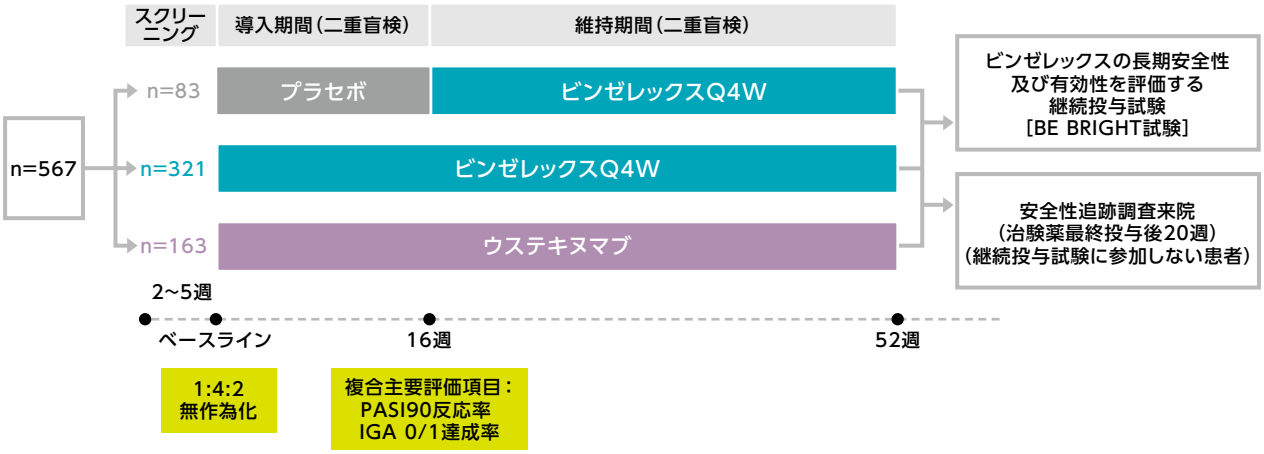
年齢、性別、罹病期間、地域等においてサブグループ解析を行うことが事前に規定されていた。

固定順序法：以下の検定順序で、非劣性又は優越性が確認された場合に次の検定を実施することにより、全体としての有意水準を保った。

複合主要評価項目	16週時のPASI90反応率及びIGA 0/1達成率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
副次評価項目	16週時のPASI100反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のIGA 0達成率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のPASI90反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 ウステキヌマブ群	非劣性
	16週時のIGA 0/1達成率	ビンゼレックスQ4W群 対 ウステキヌマブ群	非劣性
	16週時のPASI90反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 ウステキヌマブ群	優越性
	16週時のIGA 0/1達成率	ビンゼレックスQ4W群 対 ウステキヌマブ群	優越性
	12週時のPASI90反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 ウステキヌマブ群	優越性
	12週時のIGA 0/1達成率	ビンゼレックスQ4W群 対 ウステキヌマブ群	優越性
	4週時のPASI75反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	4週時のPASI75反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 ウステキヌマブ群	優越性
	16週時の疼痛に基づくPSD改善率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時の掻痒に基づくPSD改善率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時の落屑に基づくPSD改善率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のscalp-IGA 0/1達成率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	52週時のPASI90反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 ウステキヌマブ群	優越性
	52週時のIGA 0/1達成率	ビンゼレックスQ4W群 対 ウステキヌマブ群	優越性

他の評価項目については固定順序法は用いず、有意水準の調整は実施しなかった。

試験デザイン



1）全体集団

■患者背景

		プラセボ群（n=83）	ビンゼレックスQ4W群（n=321）	ウステキヌマブ群（n=163）	全患者（n=567）
年齢（歳）	平均値±SD	49.7±13.6	45.2±14.0	46.0±13.6	46.1±13.9
性別	男性	60（72.3%）	229（71.3%）	117（71.8%）	406（71.6%）
	女性	23（27.7%）	92（28.7%）	46（28.2%）	161（28.4%）
体重（kg）	平均値±SD	89.1±26.4	88.7±23.1	87.2±21.1	88.4±23.0
BMI（kg/m²）	平均値±SD	30.0±7.6	29.6±7.0	29.4±6.4	29.6±6.9
人種	白人	63（75.9%）	237（73.8%）	120（73.6%）	420（74.1%）
	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	1（0.3%）	1（0.6%）	2（0.4%）
	アジア人	20（24.1%）	71（22.1%）	36（22.1%）	127（22.4%）
	黒人	0	9（2.8%）	3（1.8%）	12（2.1%）
	その他/混血	0	3（0.9%）	3（1.8%）	6（1.1%）
罹病期間（年）	平均値±SD	19.7±13.8	16.0±11.6	17.8±11.6	17.1±12.0
PASIスコア	平均値±SD	20.1±6.8	22.0±8.6	21.3±8.3※1	21.5±8.3※2
IGAスコア	2：軽度	1（1.2%）	1（0.3%）	1（0.6%）	3（0.5%）
	3：中等度	54（65.1%）	201（62.6%）	96（58.9%）	351（61.9%）
	4：重度	28（33.7%）	119（37.1%）	66（40.5%）	213（37.6%）
病変BSA（%）	平均値±SD	27.0±16.3	29.0±17.1	27.3±16.7※1	28.2±16.9※2
DLQIスコア	平均値±SD	10.0±6.8	9.9±6.3	11.0±6.9	10.2±6.6
過去の生物学的製剤の使用あり		33（39.8%）	125（38.9%）	63（38.7%）	221（39.0%）
TNF阻害薬		16（19.3%）	51（15.9%）	24（14.7%）	91（16.0%）
IL-17阻害薬		18（21.7%）	76（23.7%）	38（23.3%）	132（23.3%）
IL-23p19阻害薬		5（6.0%）	16（5.0%）	6（3.7%）	27（4.8%）
乾癬に対する全身療法の経験あり		64（77.1%）	267（83.2%）	132（81.0%）	463（81.7%）

例数（%）

解析対象：無作為化解析対象集団
※1：n=162
※2：n=566

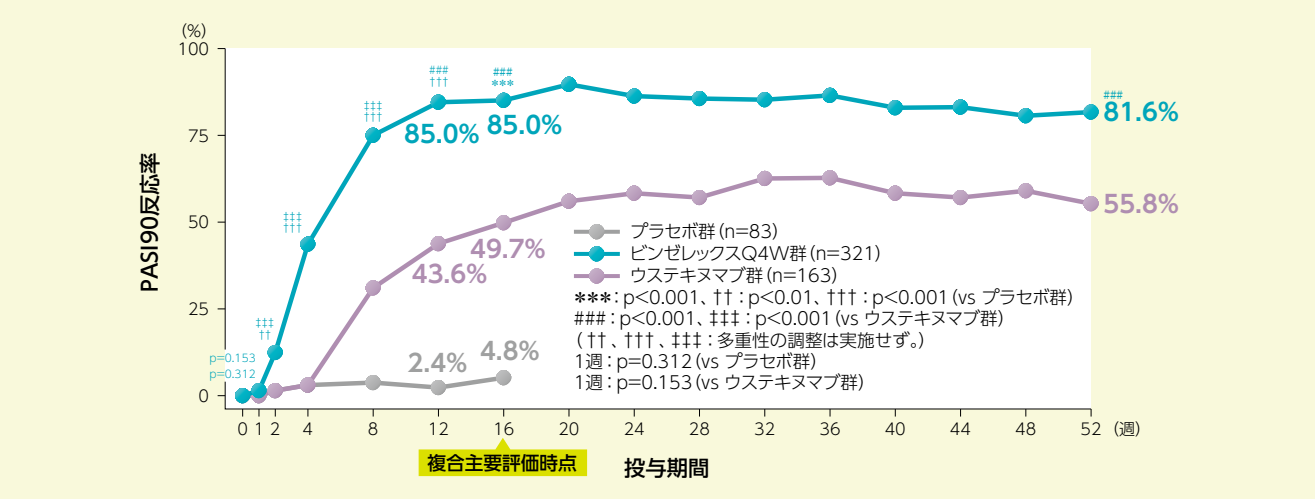
PASI90反応率［16週時：複合主要評価項目（検証項目）、12、52週時：副次評価項目］
IGA 0/1達成率［16週時：複合主要評価項目（検証項目）、12、52週時：副次評価項目］

16週時のPASI90反応率はプラセボ群4.8%、ビンゼレックスQ4W群85.0%及びウステキヌマブ群49.7%、IGA 0/1達成率はそれぞれ4.8%、84.1%及び53.4%で、ビンゼレックスQ4W群はプラセボ群に比べ有意に高く、ビンゼレックスQ4W群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p<0.001、層別CMH検定）。また、ビンゼレックスQ4W群のウステキヌマブ群に対する非劣性［リスク差の95%CI：27.0～43.4（PASI90反応率）、22.2～38.7（IGA 0/1達成率）］及び優越性が検証された（p<0.001、層別CMH検定）※。

12週時のPASI90反応率はビンゼレックスQ4W群85.0%で、プラセボ群2.4%及びウステキヌマブ群43.6%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。52週時ではビンゼレックスQ4W群81.6%で、ウステキヌマブ群55.8%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。12週時のIGA 0/1達成率はビンゼレックスQ4W群81.9%で、プラセボ群4.8%及びウステキヌマブ群52.1%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。52週時ではビンゼレックスQ4W群77.9%で、ウステキヌマブ群60.7%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。

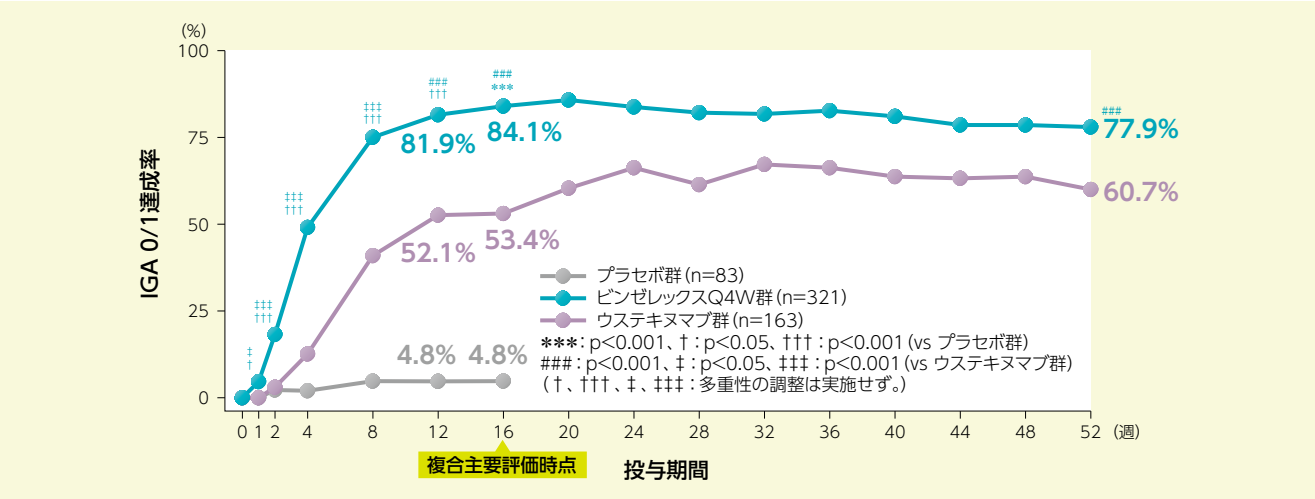
※：ウステキヌマブ群に対する非劣性及び優越性の検証は副次評価項目。非劣性の検定について、片側有意水準0.025、片側97.5%CI及び非劣性マージン10%に基づき判定した。

■PASI90反応率



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

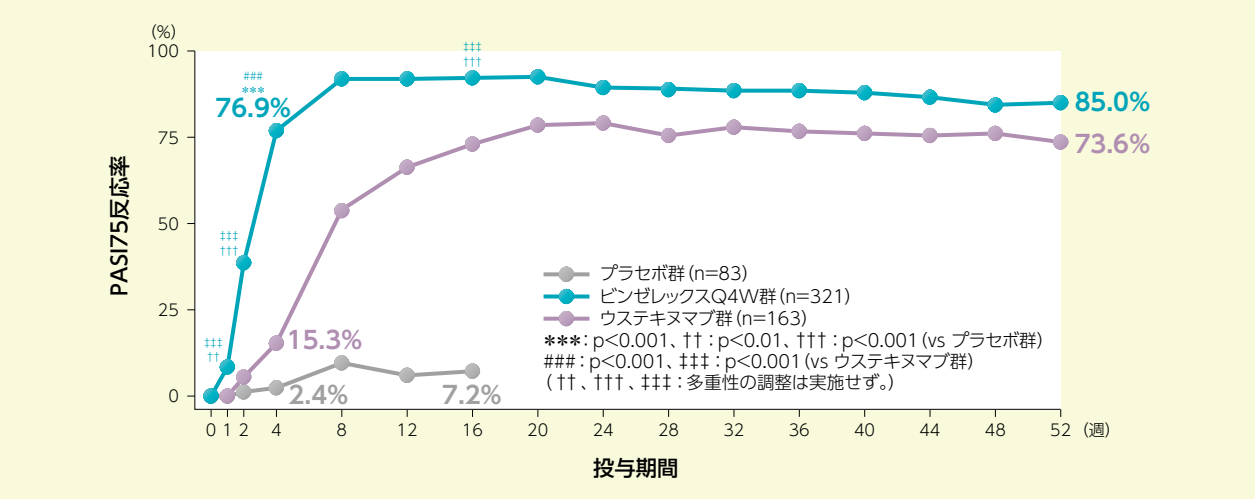
■IGA 0/1達成率



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI75反応率［4週時：副次評価項目］

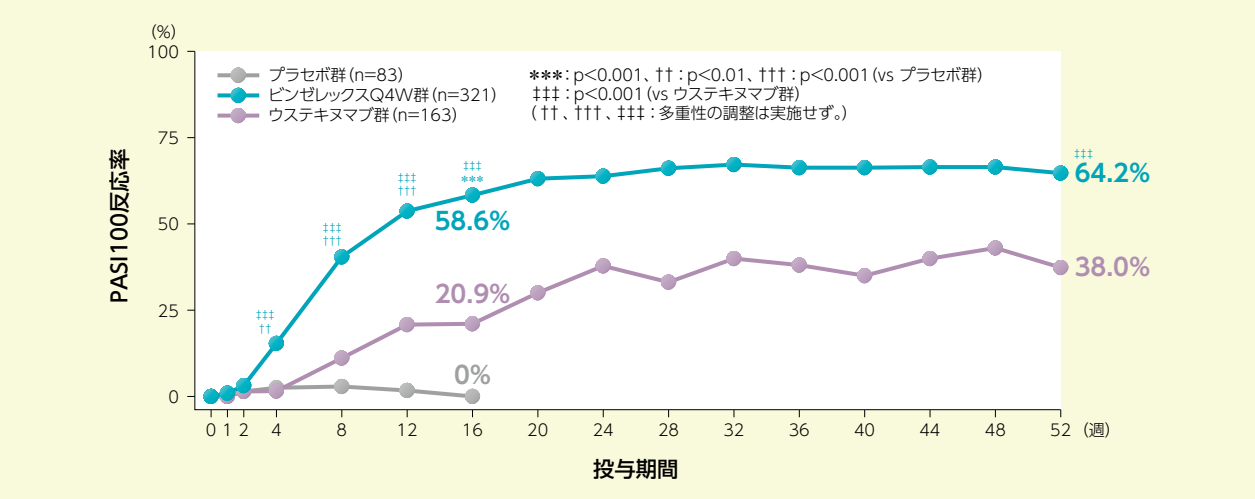
4週時のPASI75反応率はビンゼレックスQ4W群76.9%で、プラセボ群2.4%及びウステキヌマブ群15.3%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI100反応率［16週時：副次評価項目］

16週時のPASI100反応率はビンゼレックスQ4W群58.6%で、プラセボ群0%及びウステキヌマブ群20.9%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。



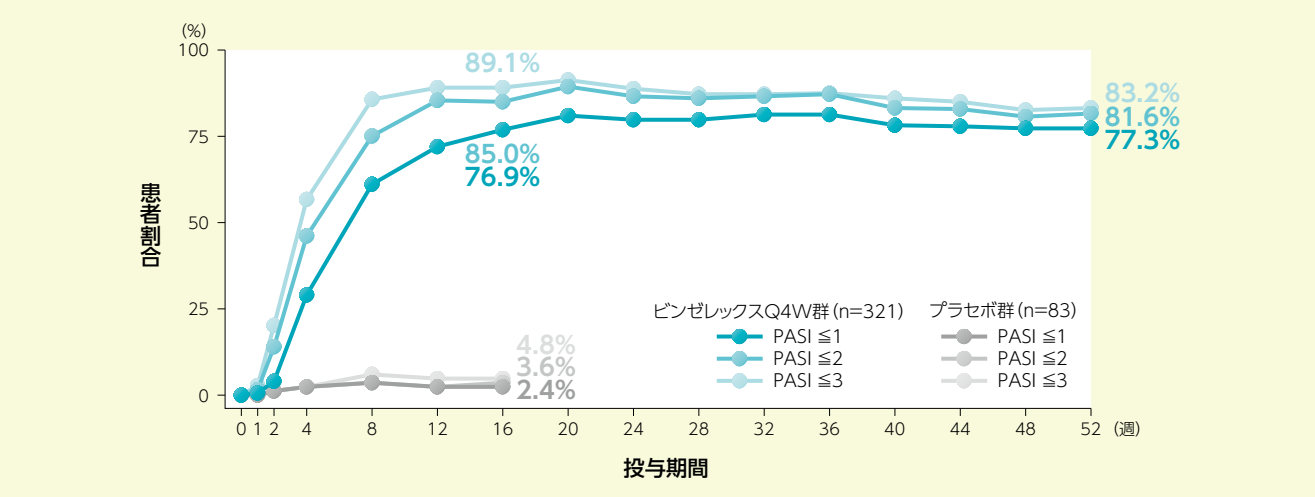
解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI75/90/100反応率：PASIスコアがベースラインからそれぞれ75%以上、90%以上及び100%改善した患者の割合
IGA 0/1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）となった患者の割合

Absolute PASI［その他の評価項目］

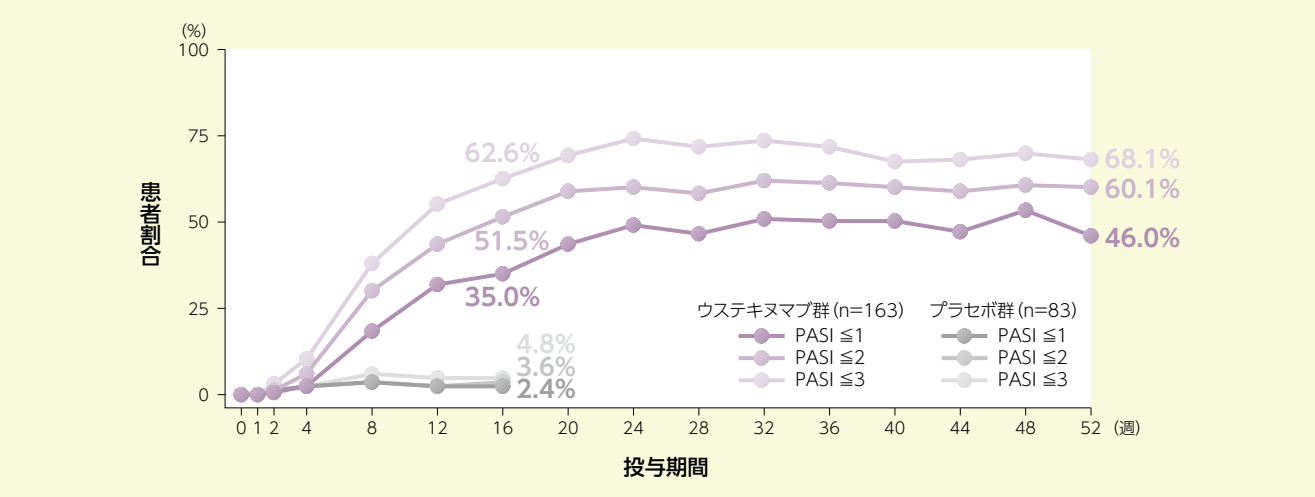
16週時のPASIスコアが1以下、2以下及び3以下の患者の割合は、ビンゼレックスQ4W群でそれぞれ76.9%、85.0%及び89.1%、ウステキヌマブ群でそれぞれ35.0%、51.5%及び62.6%、プラセボ群でそれぞれ2.4%、3.6%及び4.8%であった。52週時ではビンゼレックスQ4W群でそれぞれ77.3%、81.6%及び83.2%、ウステキヌマブ群でそれぞれ46.0%、60.1%及び68.1%であった。

■ビンゼレックスQ4W群/プラセボ群



解析対象：無作為化解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

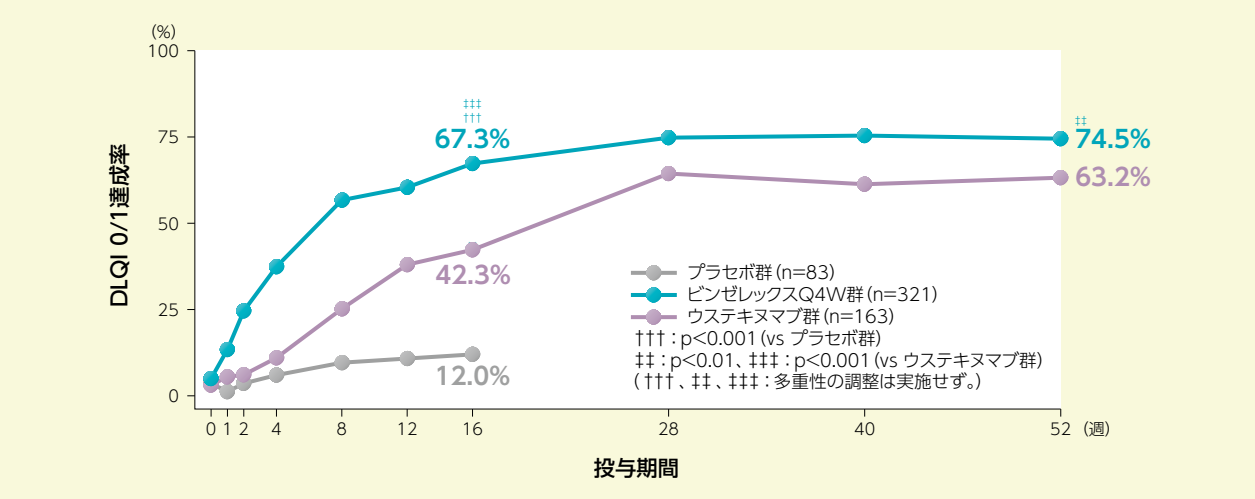
■ウステキヌマブ群/プラセボ群



解析対象：無作為化解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

DLQI 0/1達成率［その他の評価項目］

16週時のDLQI 0/1達成率はビンゼレックスQ4W群67.3%で、プラセボ群12.0%及びウステキヌマブ群42.3%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。52週時ではビンゼレックスQ4W群74.5%で、ウステキヌマブ群63.2%に比べ有意に高いことが示された（p<0.01、層別CMH検定）。

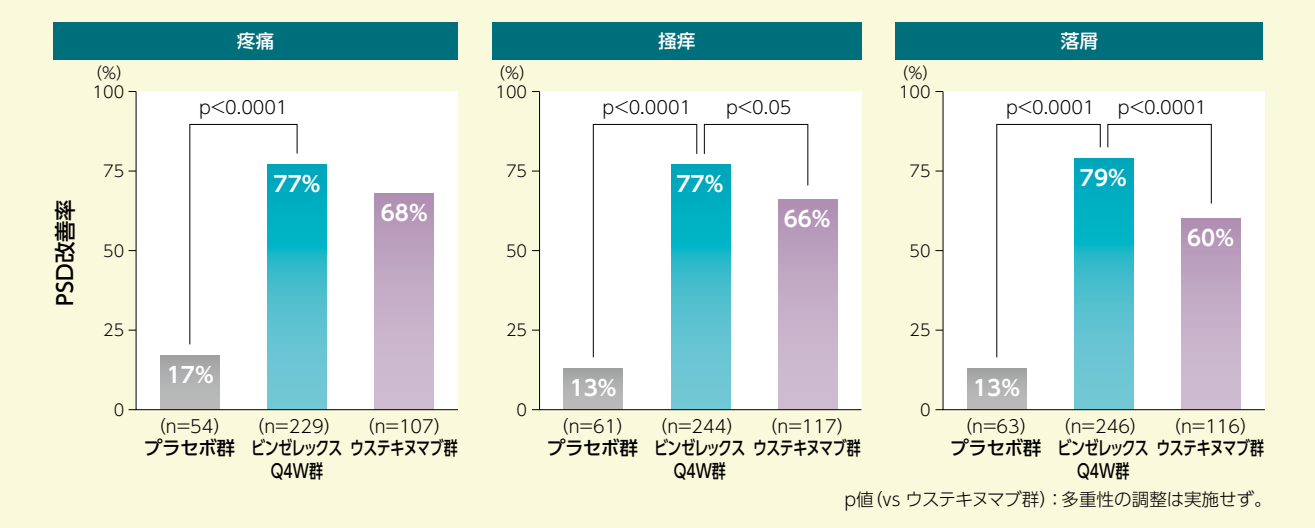


解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

DLQI 0/1達成率：DLQIスコアが0又は1となった患者の割合

16週時の疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく患者症状日誌（PSD）改善率［副次評価項目］

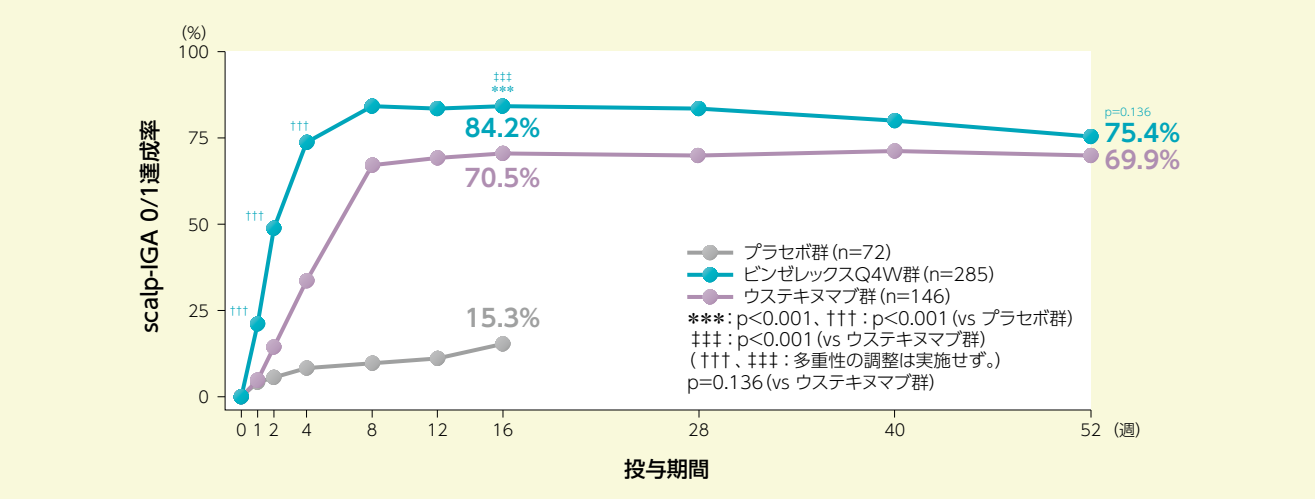
16週時の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づくPSD改善率において、各項目でビンゼレックスQ4W群はプラセボ群に比べ有意に高いことが示された（p<0.0001、層別CMH検定）。また、掻痒及び落屑に基づくPSD改善率において、ビンゼレックスQ4W群はウステキヌマブ群に比べ有意に高いことが示された［p<0.05（掻痒）、p<0.0001（落屑）、層別CMH検定］。



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

頭皮病変に対する効果（scalp-IGA 0/1達成率）［16週時：副次評価項目］

16週時のscalp-IGA 0/1達成率はビンゼレックスQ4W群84.2%で、プラセボ群15.3%及びウステキヌマブ群70.5%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。



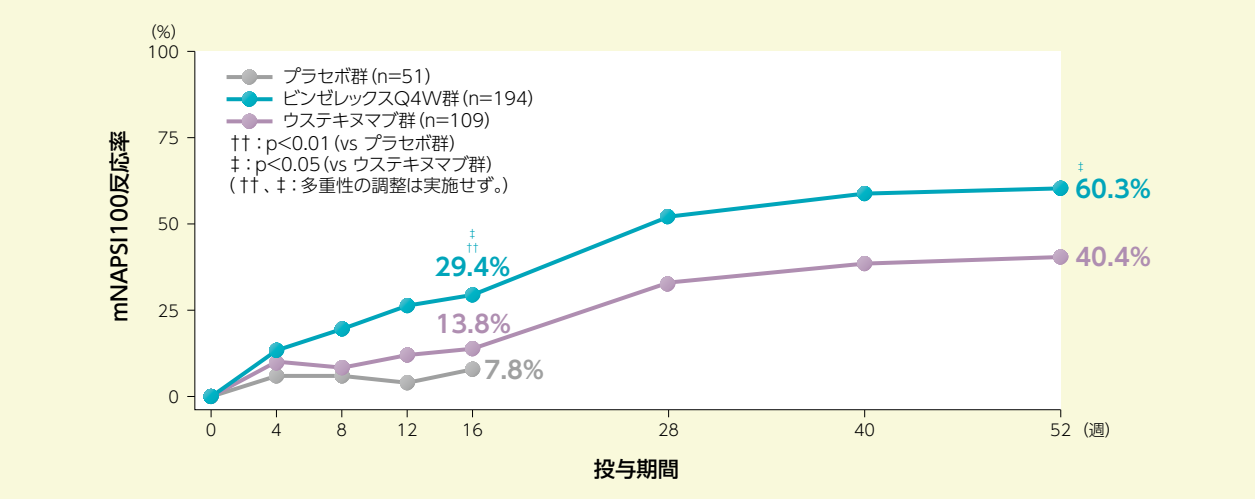
解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

ベースライン時に頭皮病変を有する（scalp-IGAスコア≧2）患者のみで評価した。

患者症状日誌（PSD）改善率：中等度～重度の尋常性乾癬患者における主要な症状の評価のために、UCBが開発したPSDを用いた評価方法。
14項目の症状から構成され、過去24時間の症状の重症度、程度及び影響の大きさを0-10の11段階で患者自身が評価した。
項目とバリデーションについては以下の文献を参照。
Gottlieb AB. et al.：Dermatol Ther（Heidelb）. 10：1255-1272, 2020（https://doi.org/10.1007/s13555-020-00434-3）
本試験では、患者症状日誌の主要な3項目（疼痛、掻痒及び落屑）を副次評価項目とし、スコアが疼痛では1.98以上、掻痒では2.39以上、落屑では2.86以上の改善を達成した患者の割合を示す。
scalp-IGA 0/1達成率：scalp-IGAスコアがベースラインから2段階以上改善し、0（消失）又は1（ほぼ消失）となった患者の割合

爪病変に対する効果（mNAPSI100反応率）［その他の評価項目］

16週時のmNAPSI100反応率はビンゼレックスQ4W群29.4%で、プラセボ群7.8%及びウステキヌマブ群13.8%に比べ有意に高いことが示された［p<0.01（vs プラセボ群）、p<0.05（vs ウステキヌマブ群）、層別CMH検定］。52週時ではビンゼレックスQ4W群60.3%で、ウステキヌマブ群40.4%に比べ有意に高いことが示された（p<0.05、層別CMH検定）。

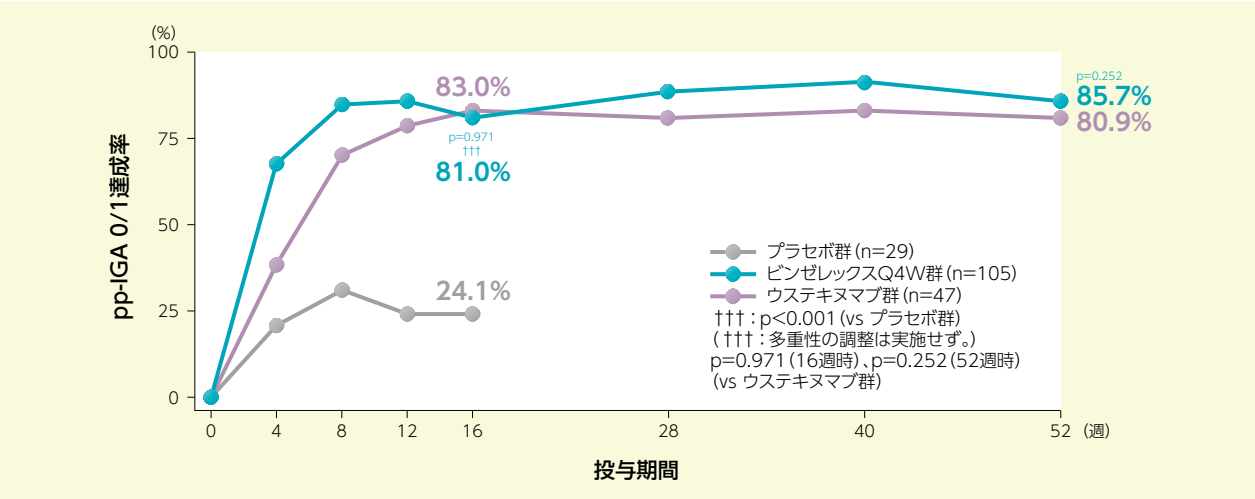


解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

ベースライン時に爪病変を有する（mNAPSIスコア≧1）患者のみで評価した。

掌蹠病変に対する効果（pp-IGA 0/1達成率）［その他の評価項目］

16週時のpp-IGA 0/1達成率はビンゼレックスQ4W群81.0%で、プラセボ群24.1%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。ウステキヌマブ群は83.0%であった。52週時ではビンゼレックスQ4W群85.7%、ウステキヌマブ群80.9%であった。



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

ベースライン時に掌蹠病変を有する（pp-IGAスコア≧2）患者のみで評価した。

mNAPSI100反応率：mNAPSIスコアがベースラインから100%改善した患者の割合
pp-IGA 0/1達成率：pp-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）となった患者の割合

曝露期間で補正した有害事象［治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：副次評価項目］

導入期間（0～16週時）の治験薬曝露期間の中央値はプラセボ群112.0日、ビンゼレックスQ4W群112.0日、ウステキヌマブ群112.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、プラセボ群238.41/100人年、ビンゼレックスQ4W群287.26/100人年、ウステキヌマブ群247.62/100人年であった。重篤な有害事象発現率は、プラセボ群7.97/100人年、ビンゼレックスQ4W群5.06/100人年、ウステキヌマブ群10.14/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、プラセボ群24.39/100人年、ビンゼレックスQ4W群6.08/100人年、ウステキヌマブ群5.99/100人年であった。

実薬投与解析対象集団における、導入期間+維持期間（0～52週時）の治験薬曝露期間の中央値は全ビンゼレックス投与363.0日、ウステキヌマブ群364.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、全ビンゼレックス投与222.32/100人年、ウステキヌマブ群189.02/100人年であった。重篤な有害事象発現率は、全ビンゼレックス投与6.86/100人年、ウステキヌマブ群7.98/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、全ビンゼレックス投与5.96/100人年、ウステキヌマブ群4.52/100人年であった。

有害事象

導入期間（0～16週時）の治験薬と関連ありと判断された有害事象は、プラセボ群83例中8例（9.6%）、ビンゼレックスQ4W群321例中79例（24.6%）、ウステキヌマブ群163例中19例（11.7%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象はプラセボ群で下痢2例（2.4%）、鼻咽頭炎1例（1.2%）、ビンゼレックスQ4W群で口腔カンジダ症22例（6.9%）、鼻咽頭炎9例（2.8%）、ウステキヌマブ群で鼻咽頭炎6例（3.7%）、筋肉痛2例（1.2%）であった。重篤な有害事象はプラセボ群で2例（食道腺癌・各種物質毒性、腱損傷）、ビンゼレックスQ4W群で5例（急性心筋梗塞、心停止各1例等）、ウステキヌマブ群で5例（脳損傷、心停止各1例等）、投与中止に至った有害事象はプラセボ群で6例（乾癬2例、下痢1例等）、ビンゼレックスQ4W群で6例（心停止、潰瘍性大腸炎各1例等）、ウステキヌマブ群で3例（脳損傷、心停止各1例等）、死亡に至った有害事象はプラセボ群で1例（食道腺癌）、ビンゼレックスQ4W群で1例（心停止）、ウステキヌマブ群で1例（心停止・心臓損傷・脳損傷）に認められた。

実薬投与解析対象集団における、導入期間+維持期間（0～52週時）の治験薬と関連ありと判断された有害事象は、全ビンゼレックス投与395例中147例（37.2%）、ウステキヌマブ群163例中33例（20.2%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象は全ビンゼレックス投与で口腔カンジダ症49例（12.4%）、鼻咽頭炎25例（6.3%）、ウステキヌマブ群で鼻咽頭炎12例（7.4%）、口腔ヘルペス2例（1.2%）であった。重篤な有害事象は全ビンゼレックス投与で24例（急性心筋梗塞、心筋梗塞各2例等）、ウステキヌマブ群で12例（心停止、黄斑円孔各1例等）、投与中止に至った有害事象は全ビンゼレックス投与で21例（口腔カンジダ症、乾癬各3例等）、ウステキヌマブ群で7例（心停止、アルコール性肝炎各1例等）、死亡に至った有害事象は全ビンゼレックス投与で2例（心停止、死亡）、ウステキヌマブ群で1例（心停止・心臓損傷・脳損傷）に認められた。

(MedDRA ver.19.0)

免疫原性

抗ビメキズマブ抗体発現率は、導入期間（0～16週時）でビンゼレックスQ4W群19.9%、導入期間+維持期間（0～52週時）でプラセボ/ビンゼレックスQ4W群31.1%、ビンゼレックスQ4W群33.6%であった。

2）日本人サブグループ解析

■患者背景

		プラセボ/ビンゼレックスQ4W群（n=17）	ビンゼレックスQ4W群（n=62）	ウステキヌマブ群（n=29）	全患者（n=108）
年齢（歳）	平均値±SD	53.2±13.3	49.7±12.4	54.9±13.8	51.6±13.0
性別	男性	16（94.1%）	53（85.5%）	20（69.0%）	89（82.4%）
	女性	1（5.9%）	9（14.5%）	9（31.0%）	19（17.6%）
体重（kg）	平均値±SD	71.9±13.4	74.1±18.3	69.8±15.8	72.6±16.9
BMI（kg/m²）	平均値±SD	25.1±3.6	25.9±5.7	25.5±5.6	25.7±5.3
罹病期間（年）	平均値±SD	10.4±7.1	12.0±8.0	15.6±10.2	12.7±8.7
PASIスコア	平均値±SD	20.5±6.6	23.1±9.9	21.5±8.9	22.3±9.2
IGAスコア	3：中等度	8（47.1%）	39（62.9%）	18（62.1%）	65（60.2%）
	4：重度	9（52.9%）	23（37.1%）	11（37.9%）	43（39.8%）
病変BSA（%）	平均値±SD	30.3±17.0	33.5±20.0	30.9±20.7	32.3±19.6
DLQIスコア	平均値±SD	7.6±6.0	7.2±4.7	7.8±5.4	7.4±5.1
過去の生物学的製剤の使用あり		3（17.6%）	14（22.6%）	4（13.8%）	21（19.4%）
TNF阻害薬※		2（11.8%）	2（3.2%）	2（6.9%）	6（5.6%）
IL-17阻害薬※		1（5.9%）	9（14.5%）	1（3.4%）	11（10.2%）
IL-23p19阻害薬※		0	4（6.5%）	1（3.4%）	5（4.6%）
乾癬に対する全身療法の経験あり※		14（82.4%）	55（88.7%）	24（82.8%）	93（86.1%）

解析対象：無作為化解析対象集団、※の項目は安全性解析対象集団

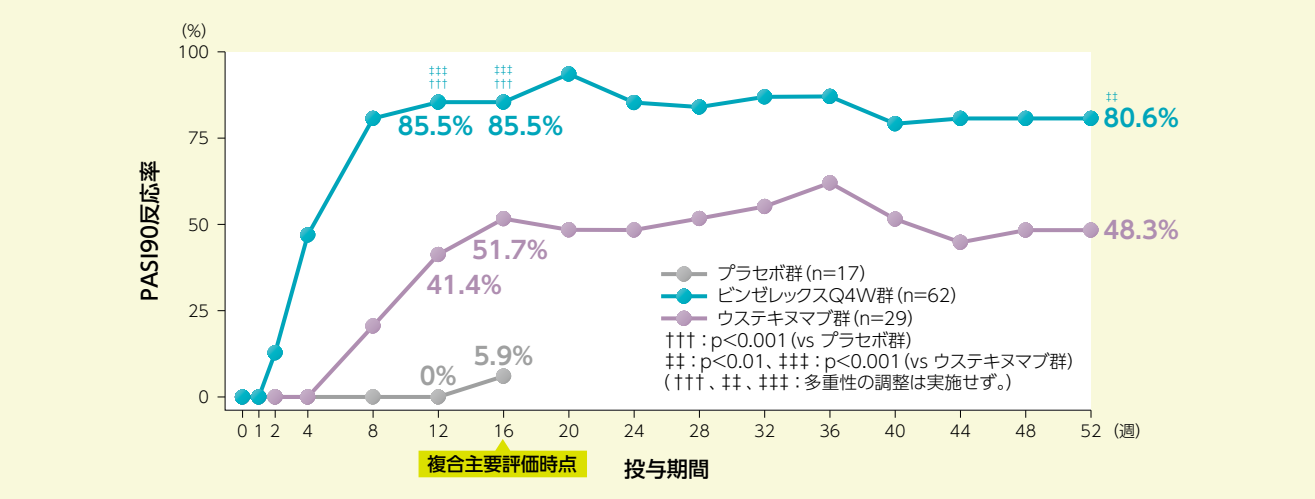
例数（%）

PASI90反応率［16週時：複合主要評価項目の日本人サブグループ解析、12、52週時：副次評価項目の日本人サブグループ解析］
IGA 0/1達成率［16週時：複合主要評価項目の日本人サブグループ解析、12、52週時：副次評価項目の日本人サブグループ解析］

16週時のPASI90反応率はビンゼレックスQ4W群85.5%で、プラセボ群5.9%及びウステキヌマブ群51.7%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。IGA 0/1達成率はビンゼレックスQ4W群82.3%で、プラセボ群0%及びウステキヌマブ群48.3%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。

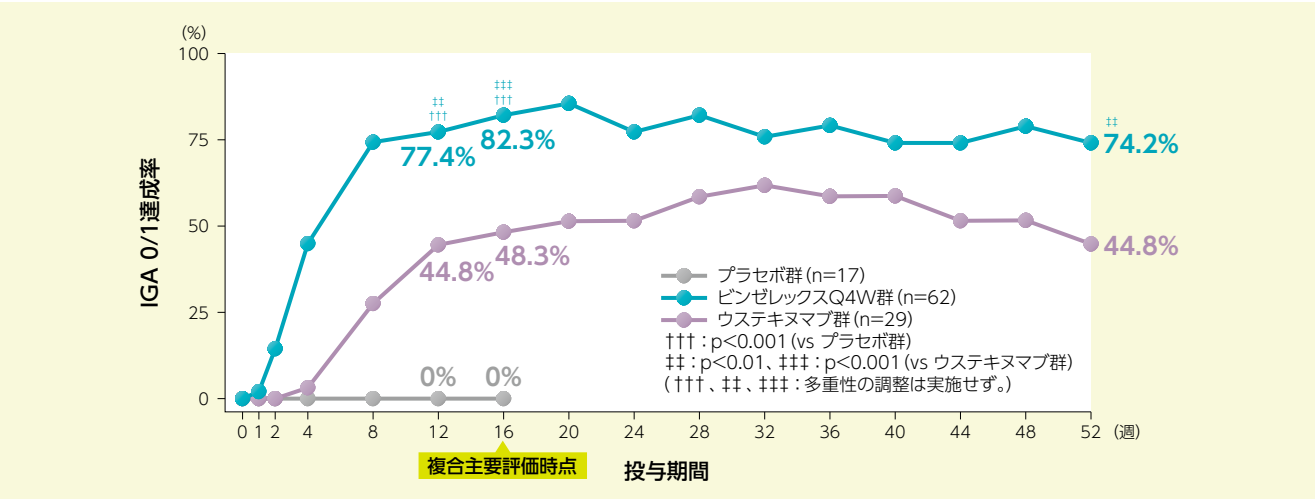
12週時のPASI90反応率はビンゼレックスQ4W群85.5%で、プラセボ群0%及びウステキヌマブ群41.4%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。52週時ではビンゼレックスQ4W群80.6%で、ウステキヌマブ群48.3%に比べ有意に高いことが示された（p<0.01、層別CMH検定）。12週時のIGA 0/1達成率はビンゼレックスQ4W群77.4%で、プラセボ群0%及びウステキヌマブ群44.8%に比べ有意に高いことが示された［p<0.001（vs プラセボ群）、p<0.01（vs ウステキヌマブ群）、層別CMH検定］。52週時ではビンゼレックスQ4W群74.2%で、ウステキヌマブ群44.8%に比べ有意に高いことが示された（p<0.01、層別CMH検定）。

■PASI90反応率



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

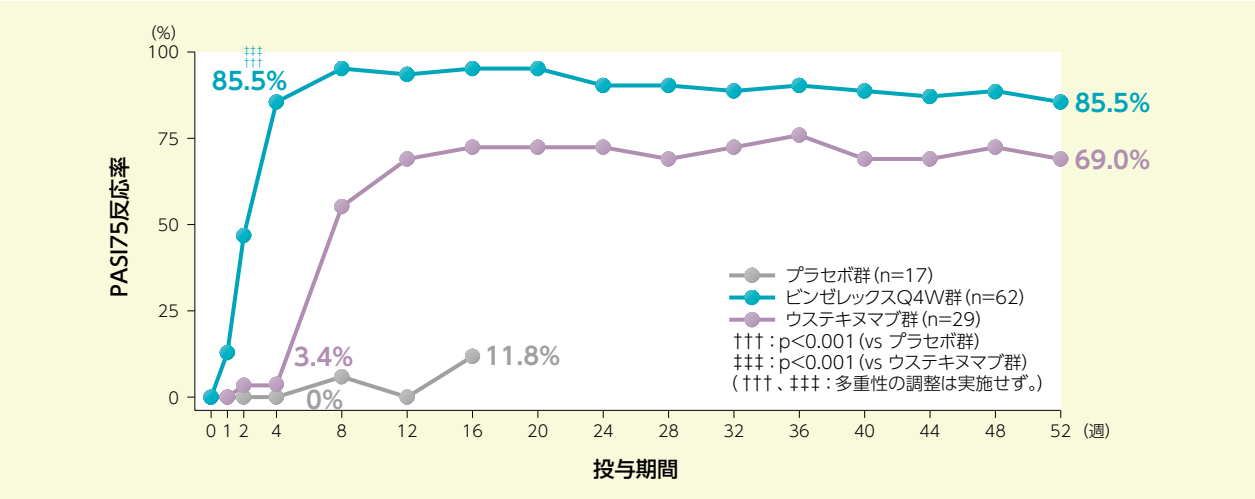
■IGA 0/1達成率



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI75反応率［4週時：副次評価項目の日本人サブグループ解析］

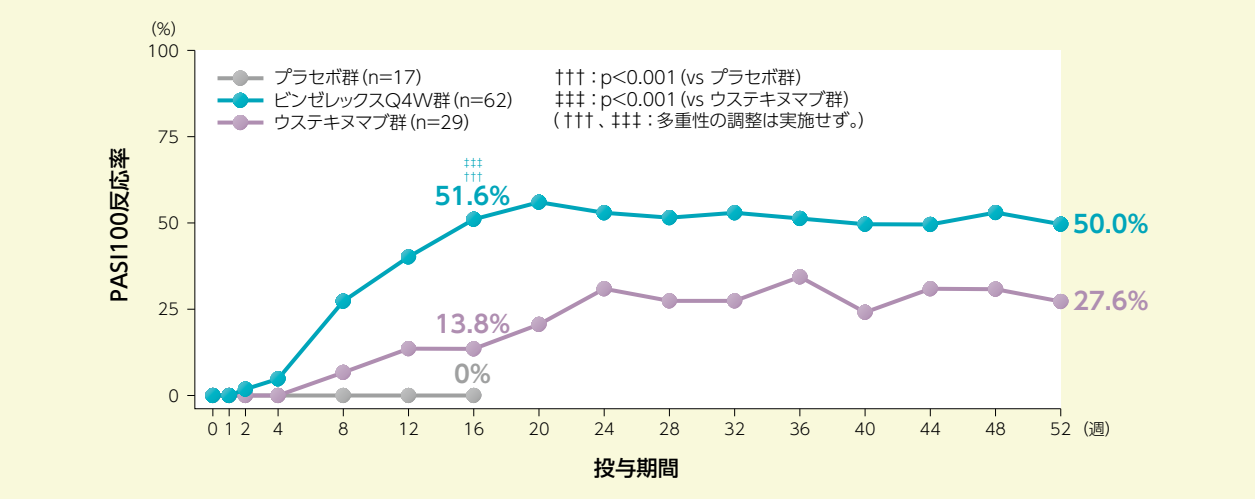
4週時のPASI75反応率はビンゼレックスQ4W群85.5%で、プラセボ群0%及びウステキヌマブ群3.4%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI100反応率［16週時：副次評価項目の日本人サブグループ解析］

16週時のPASI100反応率はビンゼレックスQ4W群51.6%で、プラセボ群0%及びウステキヌマブ群13.8%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。



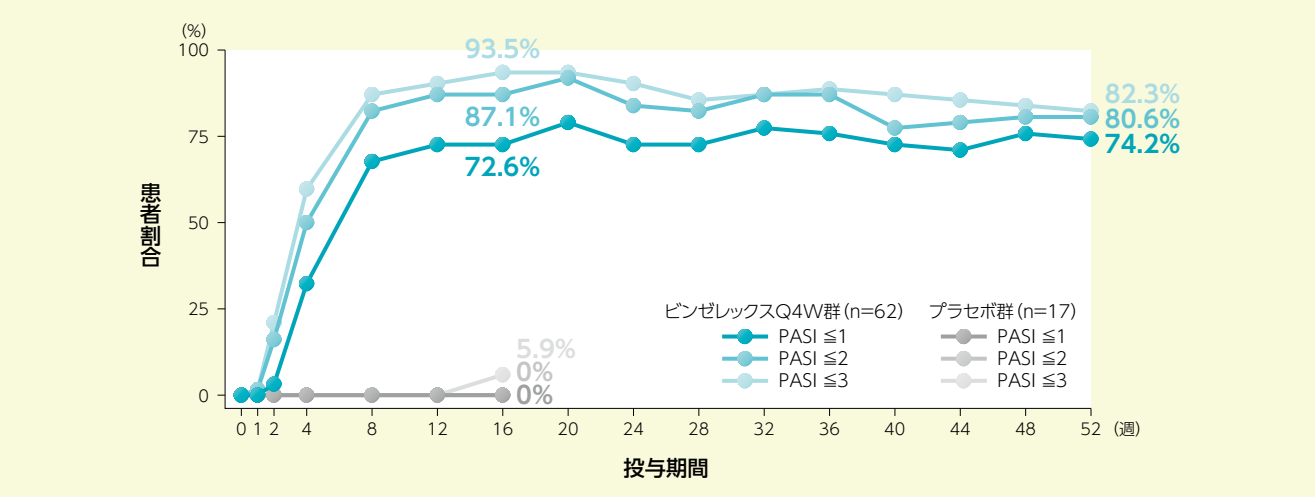
解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI75/90/100反応率：PASIスコアがベースラインからそれぞれ75%以上、90%以上及び100%改善した患者の割合
IGA 0/1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）となった患者の割合

Absolute PASI［その他の評価項目の日本人サブグループ解析］

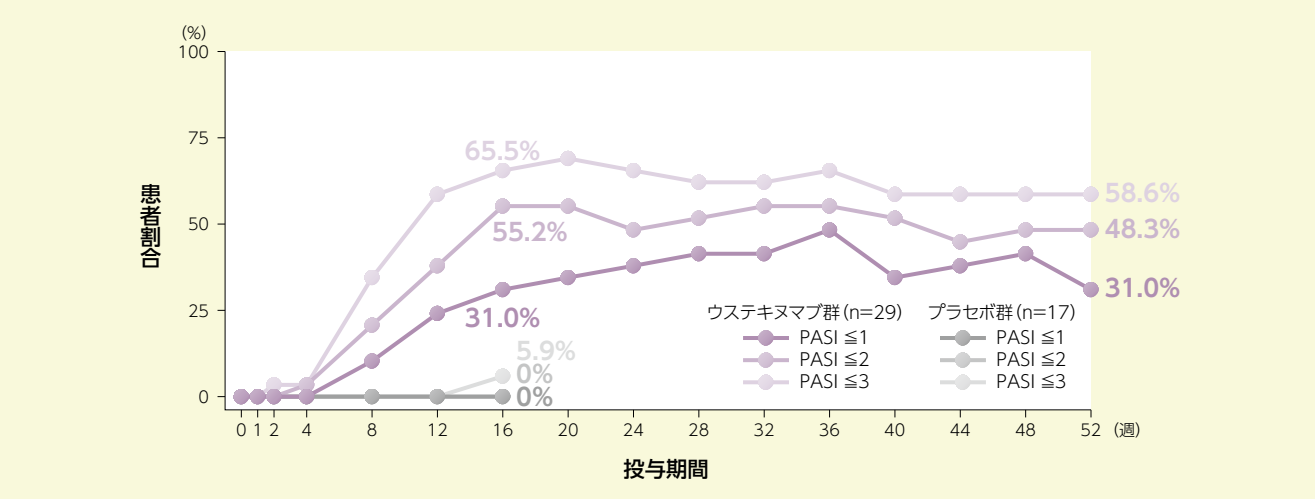
16週時のPASIスコアが1以下、2以下及び3以下の患者の割合は、ビンゼレックスQ4W群でそれぞれ72.6%、87.1%及び93.5%、ウステキヌマブ群でそれぞれ31.0%、55.2%及び65.5%、プラセボ群でそれぞれ0%、0%及び5.9%であった。52週時ではビンゼレックスQ4W群でそれぞれ74.2%、80.6%及び82.3%、ウステキヌマブ群でそれぞれ31.0%、48.3%及び58.6%であった。

■ビンゼレックスQ4W群/プラセボ群



解析対象：無作為化解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

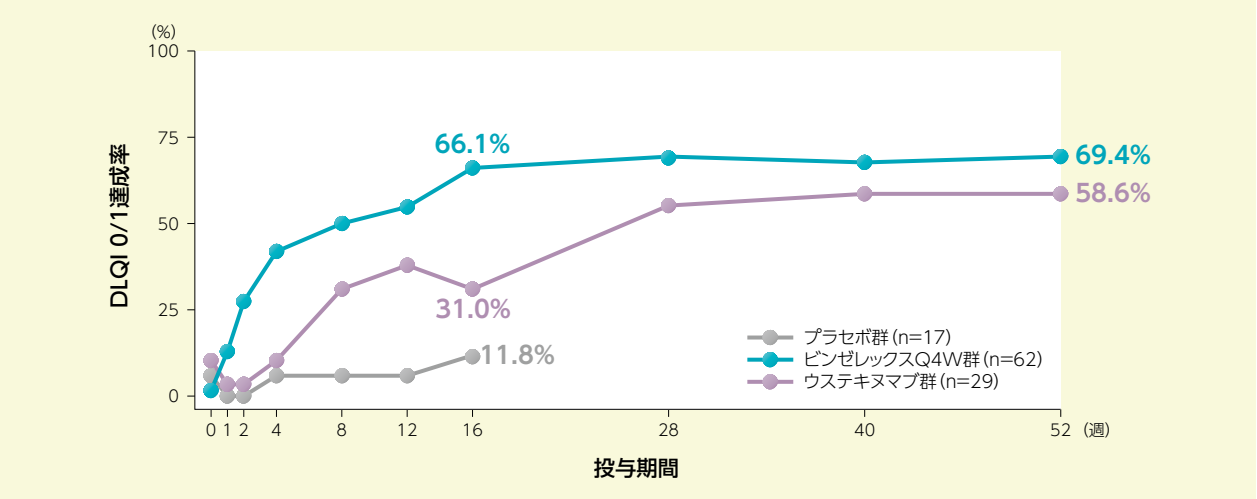
■ウステキヌマブ群/プラセボ群



解析対象：無作為化解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

DLQI 0/1達成率［その他の評価項目の日本人サブグループ解析］

16週時のDLQI 0/1達成率はプラセボ群11.8%、ビンゼレックスQ4W群66.1%及びウステキヌマブ群31.0%、52週時ではビンゼレックスQ4W群69.4%、ウステキヌマブ群58.6%であった。



解析対象：無作為化解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

DLQI 0/1達成率：DLQIスコアが0又は1となった患者の割合

曝露期間で補正した有害事象［治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：副次評価項目の日本人サブグループ解析］

導入期間（0～16週時）の治験薬曝露期間の中央値はプラセボ群112.0日、ビンゼレックスQ4W群112.0日、ウステキヌマブ群112.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、プラセボ群192.24/100人年、ビンゼレックスQ4W群354.70/100人年、ウステキヌマブ群301.57/100人年であった。重篤な有害事象発現率は、ビンゼレックスQ4W群5.22/100人年、ウステキヌマブ群11.62/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、プラセボ群20.06/100人年、ビンゼレックスQ4W群5.25/100人年、ウステキヌマブ群11.47/100人年であった。

実薬投与解析対象集団における、導入期間+維持期間（0～52週時）の治験薬曝露期間の中央値は全ビンゼレックス投与363.0日、ウステキヌマブ群364.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、全ビンゼレックス投与252.75/100人年、ウステキヌマブ群205.15/100人年であった。重篤な有害事象発現率は、全ビンゼレックス投与7.32/100人年、ウステキヌマブ群7.68/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、全ビンゼレックス投与8.81/100人年、ウステキヌマブ群7.45/100人年であった。

有害事象

導入期間（0～16週時）の治験薬と関連ありと判断された有害事象は、プラセボ群17例中1例（5.9%）、ビンゼレックスQ4W群62例中19例（30.6%）、ウステキヌマブ群29例中5例（17.2%）であった。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象はプラセボ群で乾癬1例（5.9%）、ビンゼレックスQ4W群で口腔カンジダ症6例（9.7%）、口角口唇炎2例（3.2%）、ウステキヌマブ群で筋肉痛2例（6.9%）、蜂巣炎1例（3.4%）であった。重篤な有害事象はビンゼレックスQ4W群で1例（頭蓋内動脈瘤）、ウステキヌマブ群で1例（黄斑円孔）、投与中止に至った有害事象はプラセボ群で1例（乾癬）、ビンゼレックスQ4W群で1例（肝酵素上昇）、ウステキヌマブ群で1例（乾癬様皮膚炎）でした。死亡に至った有害事象は認められなかった。

実薬投与解析対象集団における、導入期間+維持期間（0～52週時）の治験薬と関連ありと判断された有害事象は、全ビンゼレックス投与77例中33例（42.9%）、ウステキヌマブ群29例中8例（27.6%）であった。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象は全ビンゼレックス投与で口腔カンジダ症12例（15.6%）、足部白癬4例（5.2%）、ウステキヌマブ群で筋肉痛2例（6.9%）、歯周病1例（3.4%）であった。重篤な有害事象は全ビンゼレックス投与で5例（食道カンジダ症、上腕骨骨折各1例等）、ウステキヌマブ群で2例（黄斑円孔、糖尿病）、投与中止に至った有害事象は全ビンゼレックス投与で6例（口腔カンジダ症2例、薬物性肝障害1例等）、ウステキヌマブ群で2例（糖尿病、乾癬様皮膚炎）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

(MedDRA ver.19.0)

免疫原性

抗ビメキズマブ抗体発現率は、導入期間（0～16週時）でビンゼレックスQ4W群16.1%、導入期間+維持期間（0～52週時）でプラセボ/ビンゼレックスQ4W群26.7%、ビンゼレックスQ4W群27.4%であった。

③ 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（海外データ：尋常性乾癬患者を対象としたBE READY試験）[11,12]

11）承認時評価資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 PS0013試験（BE READY試験）
12）Gordon KB. et al.：Lancet. 397：475-486, 2021
利益相反：本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

主要目的

中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人患者を対象に、ビンゼレックスを16週間皮下投与した時の有効性をプラセボと比較する。

対象

既存治療で効果不十分な中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者 435例
・18歳以上の患者
・スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから6ヵ月以上経過している患者
・PASIスコアが12以上、病変BSAが10%以上、IGAスコアが5段階中3以上の患者
・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患者

デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照

投与方法

導入期間（0～16週時）
ビンゼレックスQ4W群又はプラセボ群に4：1の割合で無作為に割り付け、用法及び用量は以下のとおりとした。
・ビンゼレックスQ4W群：ビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与
・プラセボ群：プラセボを4週間隔で皮下投与

無作為化休薬期間（16～56週時）
導入期間の16週時にPASI90改善を達成したビンゼレックスQ4W群の患者は、ビンゼレックスQ4W/Q4W群、ビンゼレックスQ4W/Q8W群又はビンゼレックスQ4W/プラセボ群に1：1：1の割合で無作為に再割り付けされた。用法及び用量は以下のとおりとした。
・ビンゼレックスQ4W/Q4W群：16週以降もビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与
・ビンゼレックスQ4W/Q8W群：16週以降はビンゼレックス320mgを8週間隔で皮下投与
・ビンゼレックスQ4W/プラセボ群：16週以降はプラセボを4週間隔で皮下投与
16週時にPASI90改善を達成したプラセボ群の患者は、16週以降もプラセボを4週間隔で投与を継続した。
16週時にPASI90改善を達成しなかった患者及び無作為化休薬期間の20週以降に再燃が認められたすべての患者は、Escape投与として非盲検下でビンゼレックス320mgを4週間隔で12週間皮下投与した。

6. 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。

再燃：16週時にPASI90改善を達成した患者で、無作為化休薬期間の20週以降にPASI75を達成しなくなった場合

有効性評価項目

複合主要評価項目(検証項目)：16週時のPASI90反応率、16週時のIGA 0/1達成率
副次評価項目：16週時のPASI100反応率、16週時のIGA 0達成率、4週時のPASI75反応率、16週時の患者症状日誌(PSD)改善率、16週時のscalp-IGA 0/1達成率、56週時のPASI90反応率(16週時のPASI90レスポンダーのみ)
その他の評価項目：16週時のPASI90レスポンダーにおけるPASI75、PASI90及びPASI100反応率、16週時のPASI90レスポンダーにおける再燃までの期間　等

安全性評価項目

副次評価項目：曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象、曝露期間で補正した重篤な有害事象、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

免疫原性評価項目

抗ビメキズマブ抗体(治験薬投与前及び投与後)

解析計画

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。複合主要評価項目に対応する仮説検定として、16週時のPASI90反応率及びIGA 0/1達成率に関してプラセボに対するビンゼレックスの優越性をそれぞれ検定した。両検定の結果、両側有意水準0.05で仮説が棄却された場合には検定の続行が可能となり、α値を次の順序の検定に引き続き用いた。以降の検定は副次評価項目に関する仮説検定であり、プラセボに対するビンゼレックスの優越性を検定した。

複合主要評価項目において、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。

副次評価項目において、2値変数(16週時のPASI100反応率及び4週時のPASI75反応率を含む)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。56週時のPASI90反応率は、16週時にPASI90改善を達成し、無作為化休薬期間に治験薬を1回以上投与された患者を対象として、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。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。

その他の評価項目において、特定の評価項目に関しては、統計学的検定を実施して推測統計量を算出した。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。

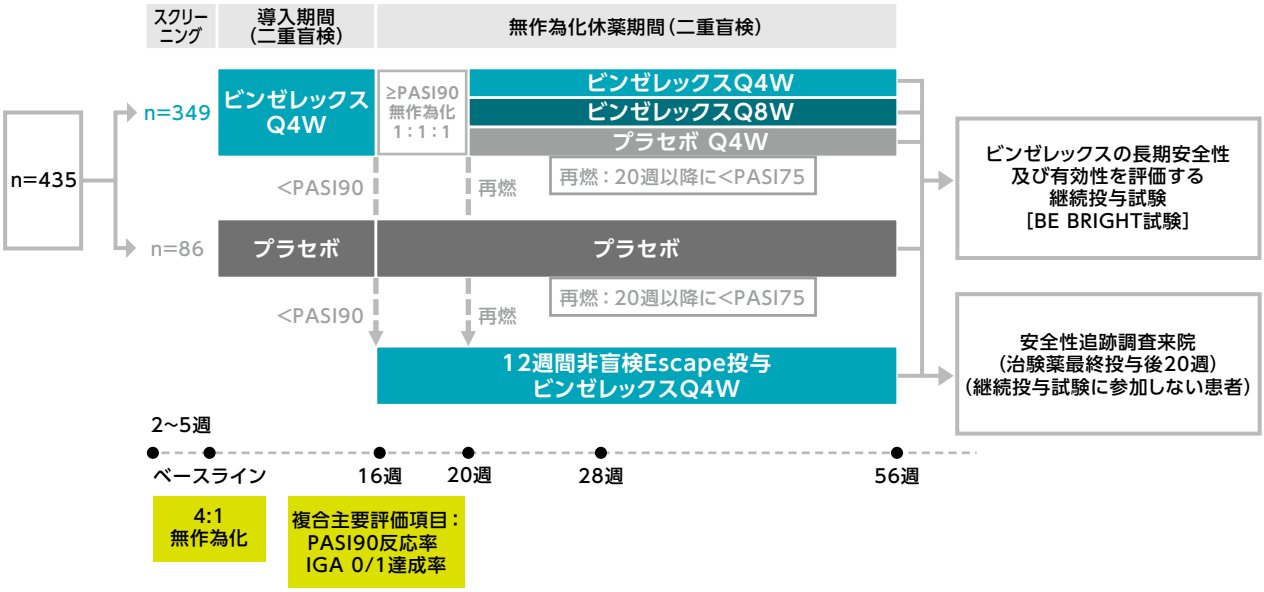
固定順序法：以下の検定順序で、優越性が確認された場合に次の検定を実施することにより、全体としての有意水準を保った。

複合主要評価項目	16週時のPASI90反応率 及びIGA 0/1達成率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
副次評価項目	16週時のPASI100反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のIGA 0達成率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	4週時のPASI75反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時の疼痛に対するPSD改善率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時の掻痒に対するPSD改善率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時の落屑に対するPSD改善率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のscalp-IGA 0/1達成率	ビンゼレックスQ4W群 対 プラセボ群	優越性
	56週時のPASI90反応率	全ビンゼレックス群 対 ビンゼレックスQ4W/プラセボ群	優越性

他の評価項目については固定順序法は用いず、有意水準の調整は実施しなかった。

全ビンゼレックス群：ビンゼレックスQ4W/Q4W群+ビンゼレックスQ4W/Q8W群

試験デザイン



患者背景

		プラセボ群（n=86）	ビンゼレックスQ4W群（n=349）	全患者（n=435）
年齢（歳）	平均値±SD	43.5±13.1	44.5±12.9	44.3±12.9
性別	男性	58（67.4%）	255（73.1%）	313（72.0%）
	女性	28（32.6%）	94（26.9%）	122（28.0%）
体重（kg）	平均値±SD	91.7±22.2	88.7±20.6	89.3±20.9
BMI（kg/m²）	平均値±SD	30.4±7.0	29.4±6.2	29.6±6.4
人種	白人	79（91.9%）	324（92.8%）	403（92.6%）
	アジア人	5（5.8%）	13（3.7%）	18（4.1%）
	黒人	0	6（1.7%）	6（1.4%）
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	0	2（0.6%）	2（0.5%）
	その他/混血	2（2.3%）	4（1.1%）	6（1.4%）
罹病期間（年）	平均値±SD	19.1±12.8	19.6±13.3	19.5±13.2
PASIスコア	平均値±SD	20.1±7.6	20.4±7.6	20.3±7.6
IGAスコア	3：中等度	62（72.1%）	242（69.3%）	304（69.9%）
	4：重度	24（27.9%）	107（30.7%）	131（30.1%）
病変BSA（%）	平均値±SD	24.4±16.0	24.6±15.2	24.5±15.4
DLQIスコア	平均値±SD	11.3±6.9	10.4±6.3	10.6±6.4
過去の生物学的製剤の使用あり		37（43.0%）	154（44.4%）	192（44.1%）
TNF阻害薬		12（14.0%）	62（17.8%）	74（17.0%）
IL-17阻害薬		18（20.9%）	85（24.4%）	103（23.7%）
IL-23p19阻害薬		5（5.8%）	28（8.0%）	33（7.6%）
IL-12/IL-23p40阻害薬		11（12.8%）	40（11.5%）	51（11.7%）
乾癬に対する全身療法の経験あり		71（82.6%）	276（79.1%）	347（79.8%）

解析対象：無作為化解析対象集団

例数（%）

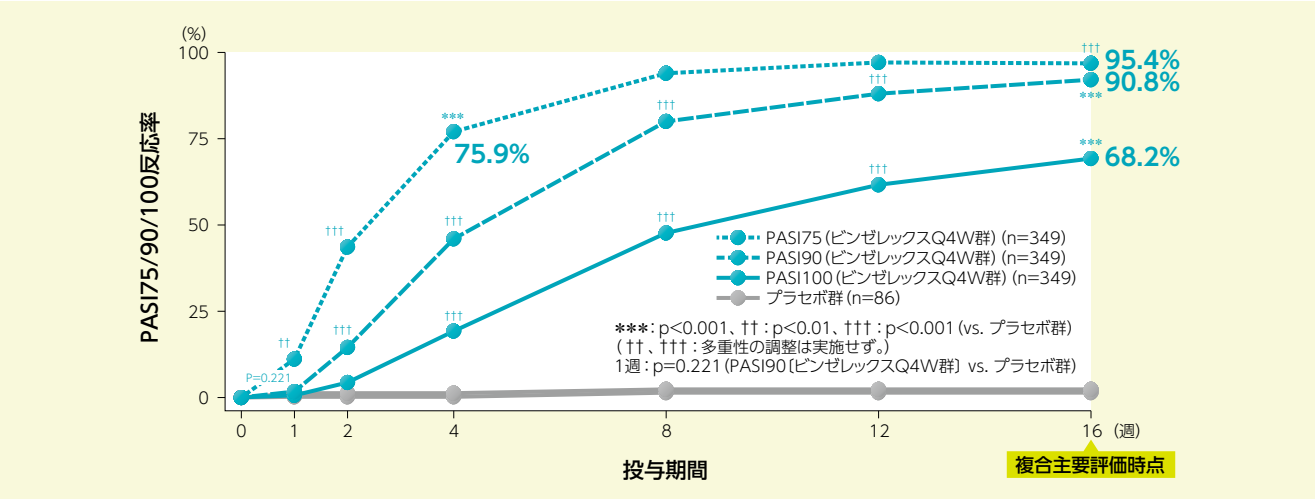
PASI90レスポンダー：16週時のPASIスコアがベースラインと比較して90%以上改善した患者

PASI75/90/100反応率［16週時PASI90反応率：複合主要評価項目（検証項目）、4週時PASI75反応率、16週時PASI100反応率：副次評価項目］
IGA 0/1達成率［16週時：複合主要評価項目（検証項目）］

16週時のPASI90反応率はビンゼレックスQ4W群90.8%及びプラセボ群1.2%、IGA 0/1達成率はそれぞれ92.6%及び1.2%で、ビンゼレックスQ4W群はプラセボ群に比べ有意に高く、ビンゼレックスQ4W群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p<0.001、層別CMH検定）。

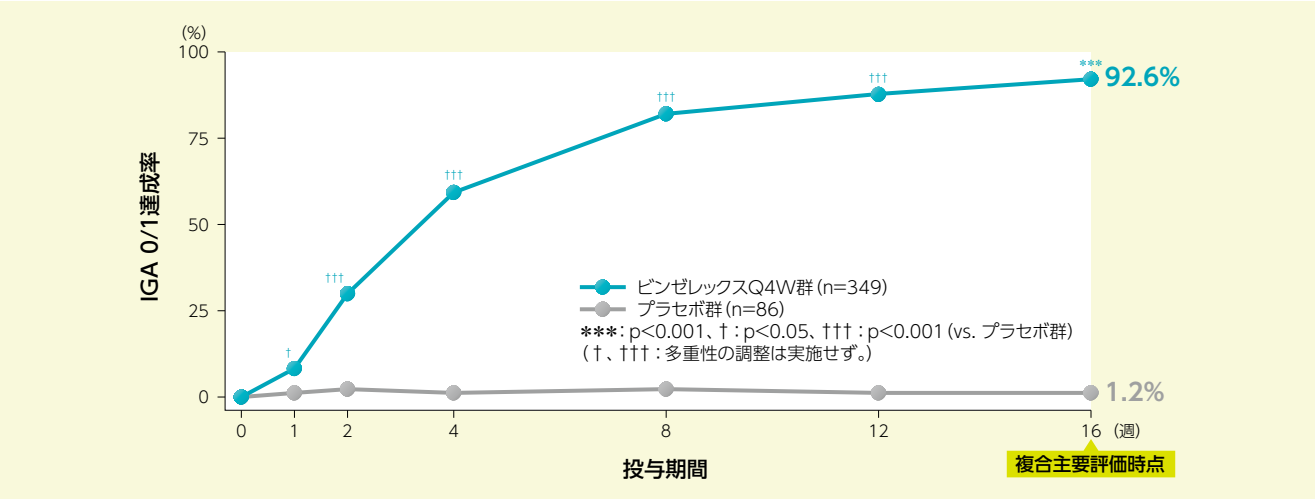
4週時のPASI75反応率及び16週時のPASI100反応率において、ビンゼレックスQ4W群はプラセボ群に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。

■PASI75/90/100反応率



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

■IGA 0/1達成率

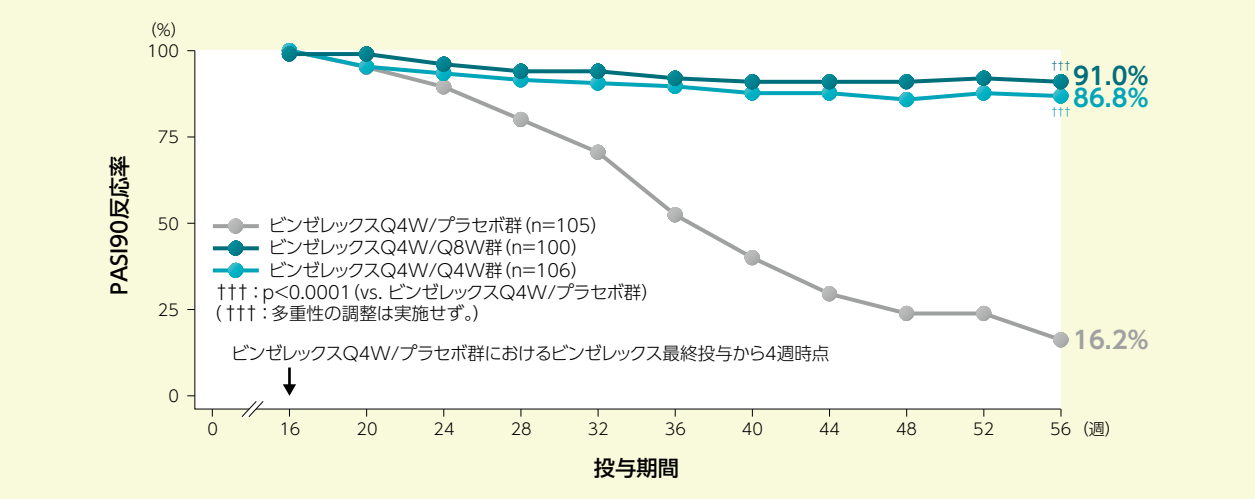


解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI75/90/100反応率：PASIスコアがベースラインからそれぞれ75%以上、90%以上及び100%改善した患者の割合
IGA 0/1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）となった患者の割合

16週時のPASI90レスポンダーにおけるPASI90反応率［その他の評価項目］

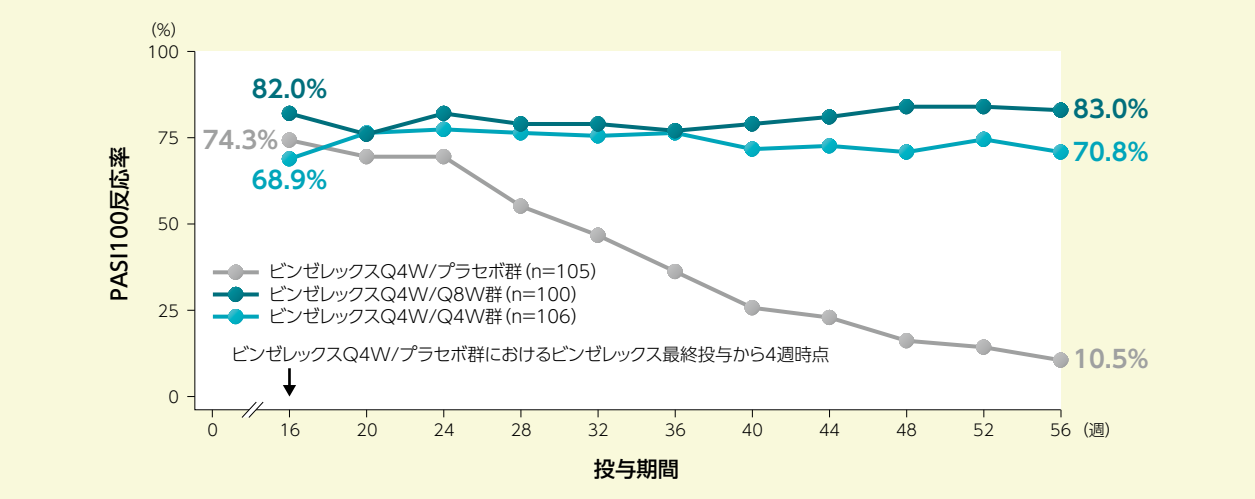
無作為化休薬期間のPASI90反応率は、56週時でビンゼレックスQ4W/Q8W群91.0%及びビンゼレックスQ4W/Q4W群86.8%で、ビンゼレックスQ4W/プラセボ群16.2%に比べ有意に高いことが示された（p<0.0001、層別CMH検定）。ビンゼレックスQ4W/プラセボ群は24週時（投与中止後12週）では89.5%であった。



解析対象：PASI90レスポンダー解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

16週時のPASI90レスポンダーにおけるPASI100反応率［その他の評価項目］

無作為化休薬期間のPASI100反応率は、16週時でビンゼレックスQ4W/Q8W群82.0%及びビンゼレックスQ4W/Q4W群68.9%、56週時でそれぞれ83.0%及び70.8%であった。ビンゼレックスQ4W/プラセボ群は16週時で74.3%、24週時（投与中止後12週）で69.5%、28週時（投与中止後16週）で55.2%、56週時では10.5%であった。



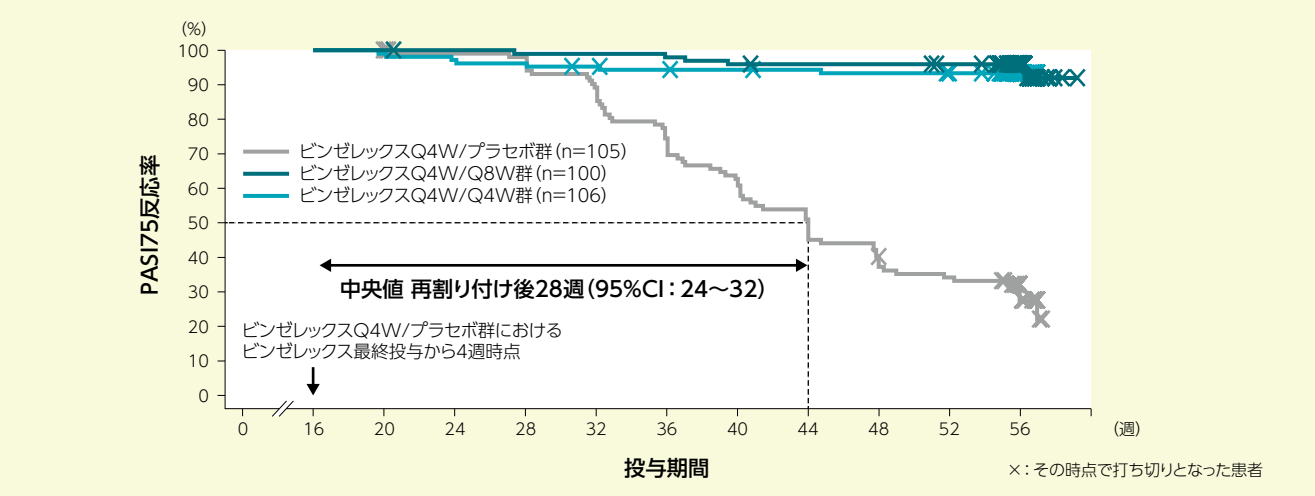
解析対象：PASI90レスポンダー解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI90レスポンダー解析対象集団：16週時にPASI90改善を達成し、無作為化休薬期間（16週以降）に治験薬を1回以上投与された患者

16週時のPASI90レスポンダーにおける再燃までの期間［その他の評価項目］

無作為化休薬期間にビンゼレックス投与からプラセボ投与に再割り付けされた患者（ビンゼレックスQ4W/プラセボ群）において、再燃が認められるまでの時間の中央値は再割り付け後28週（ビンゼレックス最終投与後32週）であった。

■PASI75反応率



解析対象：PASI90レスポンダー解析対象集団
Kaplan-Meier法
再燃：16週時にPASI90改善を達成した患者で、無作為化休薬期間の20週以降にPASI75を達成しなくなった場合

Kaplan-Meier法：「イベント」発現/非発現状況を経時的に検討し、生存関数を推定する方法

曝露期間で補正した有害事象［治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：副次評価項目］

導入期間（0～16週時）の治験薬曝露期間の中央値はプラセボ群112.0日、ビンゼレックスQ4W群112.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、プラセボ群177.38/100人年、ビンゼレックスQ4W群323.61/100人年であった。重篤な有害事象発現率は、プラセボ群7.66/100人年、ビンゼレックスQ4W群5.59/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、プラセボ群3.85/100人年、ビンゼレックスQ4W群3.71/100人年であった。

PASI90レスポンダー解析対象集団における、無作為化休薬期間（16～56週時）の治験薬曝露期間の中央値はビンゼレックスQ4W/プラセボ群196.0日、ビンゼレックスQ4W/Q8W群280.0日、ビンゼレックスQ4W/Q4W群280.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、ビンゼレックスQ4W/プラセボ群242.11/100人年、ビンゼレックスQ4W/Q8W群224.87/100人年、ビンゼレックスQ4W/Q4W群209.85/100人年であった。重篤な有害事象発現率は、ビンゼレックスQ4W/プラセボ群7.20/100人年、ビンゼレックスQ4W/Q8W群4.04/100人年、ビンゼレックスQ4W/Q4W群6.73/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、ビンゼレックスQ4W/プラセボ群5.33/100人年、ビンゼレックスQ4W/Q8W群2.69/100人年であった。

有害事象

導入期間（0～16週時）の治験薬と関連ありと判断された有害事象は、プラセボ群86例中7例（8.1%）、ビンゼレックスQ4W群349例中65例（18.6%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象はプラセボ群で鼻咽頭炎2例（2.3%）、注射部位内出血1例（1.2%）、ビンゼレックスQ4W群で口腔カンジダ症17例（4.9%）、注射部位反応4例（1.1%）であった。重篤な有害事象はプラセボ群で2例（僧帽弁逸脱、心筋梗塞）、ビンゼレックスQ4W群で6例（網膜剥離、憩室穿孔各1例等）、投与中止に至った有害事象はプラセボ群で1例（乾癬）、ビンゼレックスQ4W群で4例（過敏症、歯膿瘍各1例等）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

PASI90レスポンダー解析対象集団における、無作為化休薬期間（16～56週時）の治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ビンゼレックスQ4W/プラセボ群105例中23例（21.9%）、ビンゼレックスQ4W/Q8W群100例中23例（23.0%）、ビンゼレックスQ4W/Q4W群106例中28例（26.4%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象はビンゼレックスQ4W/プラセボ群で口腔カンジダ症6例（5.7%）、鼻咽頭炎5例（4.8%）、ビンゼレックスQ4W/Q8W群で口腔カンジダ症7例（7.0%）、鼻咽頭炎5例（5.0%）、ビンゼレックスQ4W/Q4W群で口腔カンジダ症8例（7.5%）、上気道感染4例（3.8%）であった。重篤な有害事象はビンゼレックスQ4W/プラセボ群で4例（網膜剥離、前立腺癌各1例等）、ビンゼレックスQ4W/Q8W群で3例（下痢2例、急性心筋梗塞1例）、ビンゼレックスQ4W/Q4W群で5例（卵巣腺腫、白内障各1例等）、投与中止に至った有害事象はビンゼレックスQ4W/プラセボ群で3例（乾癬性紅皮症、精神医学的評価異常各1例等）、ビンゼレックスQ4W/Q8W群で2例（ウイルス性上気道感染、下痢）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

(MedDRA ver.19.0)

免疫原性

抗ビメキズマブ抗体発現率は、導入期間（0～16週時）でビンゼレックスQ4W/プラセボ群15.2%、ビンゼレックスQ4W/Q8W群20.4%及びビンゼレックスQ4W/Q4W群24.5%であった。導入期間+無作為化休薬期間（0～56週時）ではそれぞれ42.4%、49.5%及び52.1%であった。

④ 海外第Ⅲb相二重盲検比較試験（海外データ：尋常性乾癬患者を対象としたBE RADIANT試験）[13,14]

13）承認時申請資料：海外第Ⅲb相二重盲検比較試験 PS0015試験（BE RADIANT試験）
14）Reich K. et al.：N Engl J Med. 385：142-152, 2021
利益相反：本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

本試験は継続中であり、48週時（維持期間終了時）までの解析結果を示す。

主要目的

中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人患者を対象に、ビンゼレックスを16週間皮下投与した時の有効性［乾癬症状の完全消失の達成（PASI100反応率）］をセクキヌマブと比較する。

対象

既存治療で効果不十分な中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者 743例
・18歳以上の患者
・スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから6ヵ月以上経過している患者
・PASIスコアが12以上、病変BSAが10%以上、IGAスコアが5段階中3以上の患者
・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患者

デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間

投与方法

導入期間（0～16週時）［無作為化解析対象集団（RS）：743例］
ビンゼレックスQ4W群又はセクキヌマブ群に1：1の割合で無作為に割り付け、用法及び用量は以下のとおりとした。
・ビンゼレックスQ4W群：ビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与
・セクキヌマブ群：セクキヌマブ300mgを4週時まで毎週皮下投与後、16週時まで4週間隔で皮下投与

維持期間（16～48週時）［維持期間解析対象集団（MS）：716例］
導入期間にビンゼレックスQ4W群であった患者は、治験実施計画書改訂前（初版）に導入期間を終了した場合は、維持期間もビンゼレックス320mgを4週間隔で継続投与し、治験実施計画書改訂後（改訂第1版）に導入期間を終了した場合は、ビンゼレックスQ4W/Q4W群又はビンゼレックスQ4W/Q8W群に1：2の割合で無作為に再割り付けされた。用法及び用量は以下のとおりとした。
・ビンゼレックスQ4W/Q4W群：16週以降もビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与
・ビンゼレックスQ4W/Q8W群：16週以降はビンゼレックス320mgを8週間隔で皮下投与
・セクキヌマブ群：16週以降もセクキヌマブ300mgを4週間隔で皮下投与

非盲検継続投与期間（48～144週時）
二重盲検期間終了後、任意の非盲検期間への参加を可とし、すべての患者がビンゼレックス320mgを4週間隔又は8週間隔で皮下投与

6. 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。

6. 用法及び用量（抜粋）（セクキヌマブ）
〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉
通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回300mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1回150mgを投与することができる。
通常、6歳以上の小児にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、体重50kg未満の患者には1回75mgを、体重50kg以上の患者には1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。なお、体重50kg以上の患者では、状態に応じて1回300mgを投与することができる。

有効性評価項目

主要評価項目(検証項目)：16週時のPASI100反応率
副次評価項目：4週時のPASI75反応率、16週時のPASI90反応率、48週時のPASI100反応率、16週時のIGA 0/1達成率
その他の評価項目：PASI75、PASI90及びPASI100反応率、IGA 0/1達成率、PASIスコア(Absolute PASI)が1以下、2以下、3以下及び5以下の患者の割合　等

安全性評価項目

副次評価項目：曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象、曝露期間で補正した重篤な有害事象、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

免疫原性評価項目

抗ビメキズマブ抗体(治験薬投与前及び投与後)

解析計画

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。主要評価項目に対応する仮説検定として、16週時のPASI100反応率に関してセクキヌマブに対するビンゼレックスの非劣性及び優越性をそれぞれ検定した。両検定の結果、両側有意水準0.05で仮説が棄却された場合には検定の続行が可能となり、α値を次の順序の検定に引き続き用いた。仮説が棄却されなかった場合には、以降の検定でp値を算出しなかった。以降の検定は副次評価項目に関する仮説検定であり、セクキヌマブに対するビンゼレックスの優越性を検定した。

主要評価項目において、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CMH検定に基づき実施した。セクキヌマブに対するビンゼレックスの非劣性の検定では、非劣性マージンを10%とし、層別CMH検定のリスク差の97.5%CI下限値が-10%を上回った場合に非劣性と判定した。

副次評価項目において、48週時のPASI100反応率、4週時のPASI75反応率、16週時のPASI90反応率及びIGA 0/1達成率について、主要解析と同様の層別CMH検定を用いてビンゼレックスとセクキヌマブを比較した。16週時のPASI90反応率及びIGA 0/1達成率は閉検定手順に含まれていないため、算出したp値は名目上の値として扱った。

固定順序法：以下の検定順序で、非劣性又は優越性が確認された場合に次の検定を実施することにより、全体としての有意水準を保った。

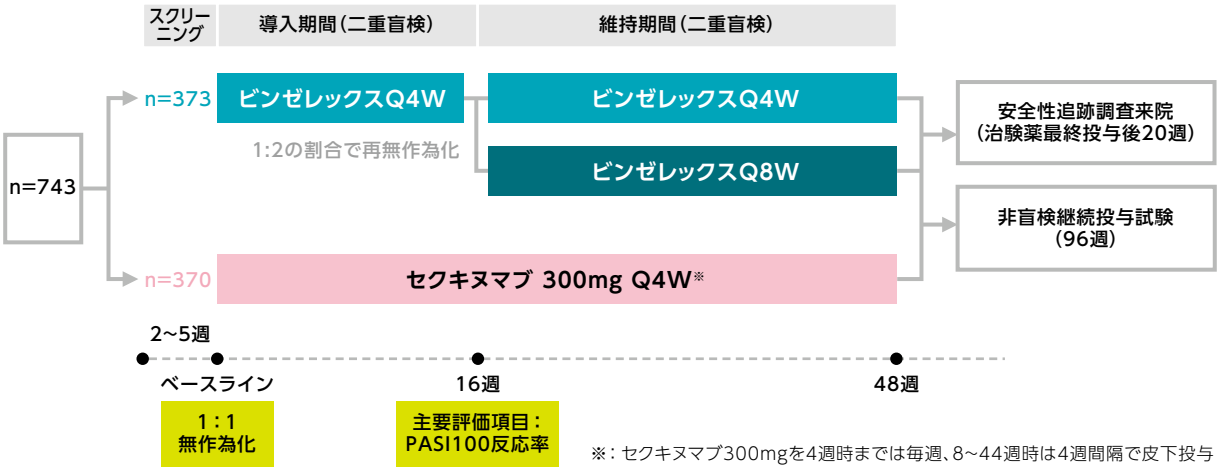
主要評価項目	16週時のPASI100反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 セクキヌマブ群	非劣性
	16週時のPASI100反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 セクキヌマブ群	優越性
副次評価項目	4週時のPASI75反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 セクキヌマブ群	優越性
	48週時のPASI100反応率	ビンゼレックスQ4W群 対 セクキヌマブ群	優越性
	48週時のPASI100反応率※	ビンゼレックスQ4W/Q4W群 対 セクキヌマブ群	優越性
	48週時のPASI100反応率※	ビンゼレックスQ4W/Q8W群 対 セクキヌマブ群	優越性

※：維持期間解析対象集団

他の評価項目については固定順序法は用いず、有意水準の調整は実施しなかった。

維持期間解析対象集団：二重盲検期間の維持期間(16週以降)に治験薬を1回以上投与された患者

試験デザイン



※：セクキヌマブ300mgを4週時までは毎週、8~44週時は4週間隔で皮下投与

■患者背景

		ビンゼレックス Q4W群 (n=373)	セクキヌマブ群 (n=370)	全患者 (n=743)
年齢（歳）	平均値±SD	45.9±14.2	44.0±14.7	45.0±14.5
性別	男性	251（67.3%）	235（63.5%）	486（65.4%）
	女性	122（32.7%）	135（36.5%）	257（34.6%）
体重（kg）	平均値±SD	90.1±21.3	88.8±20.0	89.5±20.7
BMI（kg/m²）	平均値±SD	30.0±6.6	29.8±6.0	29.9±6.3
人種	白人	347（93.0%）	348（94.1%）	695（93.5%）
	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	2（0.5%）	2（0.3%）
	アジア人	10（2.7%）	9（2.4%）	19（2.6%）
	黒人	6（1.6%）	4（1.1%）	10（1.3%）
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	1（0.3%）	1（0.3%）	2（0.3%）
	その他/混血	9（2.4%）	6（1.6%）	15（2.0%）
罹病期間（年）	平均値±SD	18.4±13.1	17.2±12.3	17.8±12.7
PASIスコア	平均値±SD	20.2±7.5	19.7±6.7	20.0±7.1
IGAスコア	2：軽度	2（0.5%）	0	2（0.3%）
	3：中等度	240（64.3%）	268（72.4%）	508（68.4%）
	4：重度	131（35.1%）	102（27.6%）	233（31.4%）
病変BSA（%）	平均値±SD	24.8±15.5	23.8±14.3	24.3±14.9
DLQIスコア	平均値±SD	10.8±6.6	11.3±7.2	11±6.9
過去の生物学的製剤の使用あり		125（33.5%）	119（32.2%）	244（32.8%）
TNF阻害薬		71（19.0%）	69（18.6%）	140（18.8%）
乾癬に対する全身療法の経験あり		267（71.6%）	272（73.5%）	539（72.5%）

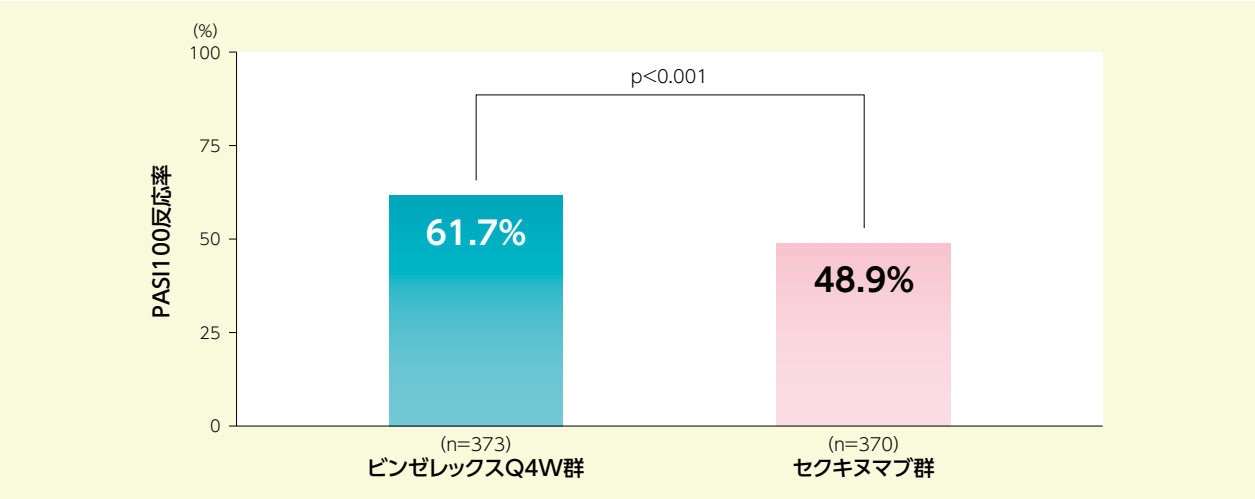
解析対象：無作為化解析対象集団

例数（%）

16週時のPASI100反応率［主要評価項目（検証項目）］

16週時のPASI100反応率はビンゼレックスQ4W群61.7%、セクキヌマブ群48.9%で、ビンゼレックスQ4W群のセクキヌマブ群に対する非劣性※（リスク差の95%CI：5.800～19.610）及び優越性が検証された（p<0.001、層別CMH検定）。

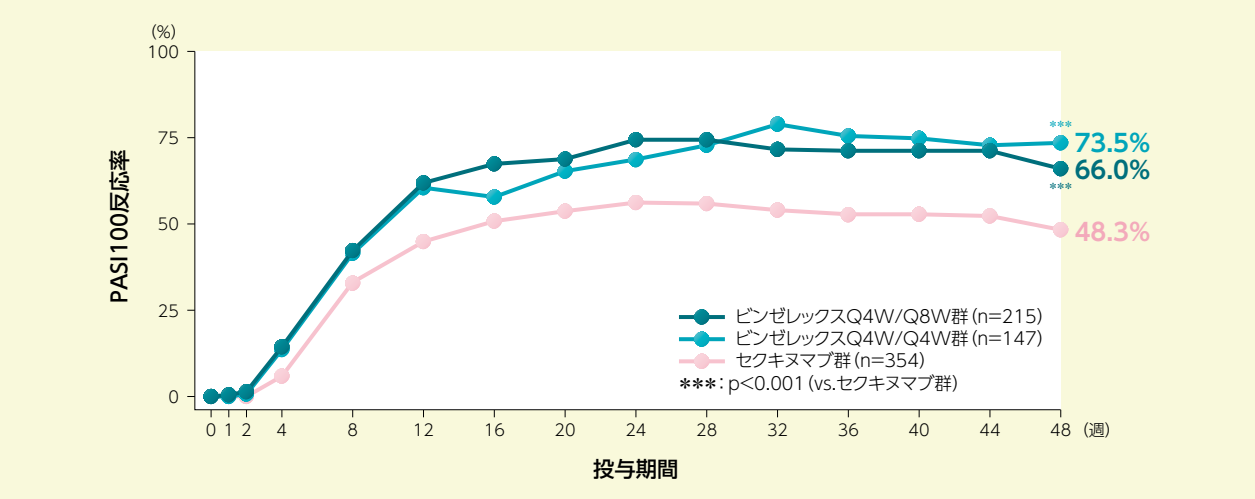
※：非劣性の検定について、片側有意水準0.025、片側97.5%CI及び非劣性マージン10%に基づき判定した。



解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI100反応率［48週時：副次評価項目］

48週時のPASI100反応率はビンゼレックスQ4W/Q8W群66.0%及びビンゼレックスQ4W/Q4W群73.5%で、セクキヌマブ群48.3%に比べ有意に高いことが示された（p<0.001、層別CMH検定）。

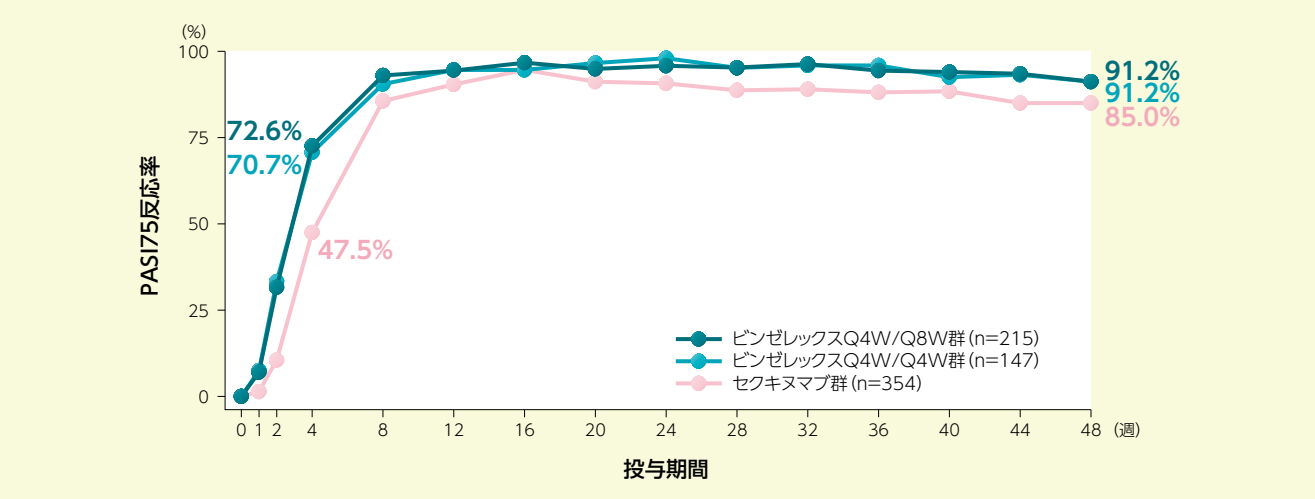


解析対象：維持期間解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI100反応率：PASIスコアがベースラインから100%改善した患者の割合

PASI75反応率［その他の評価項目］

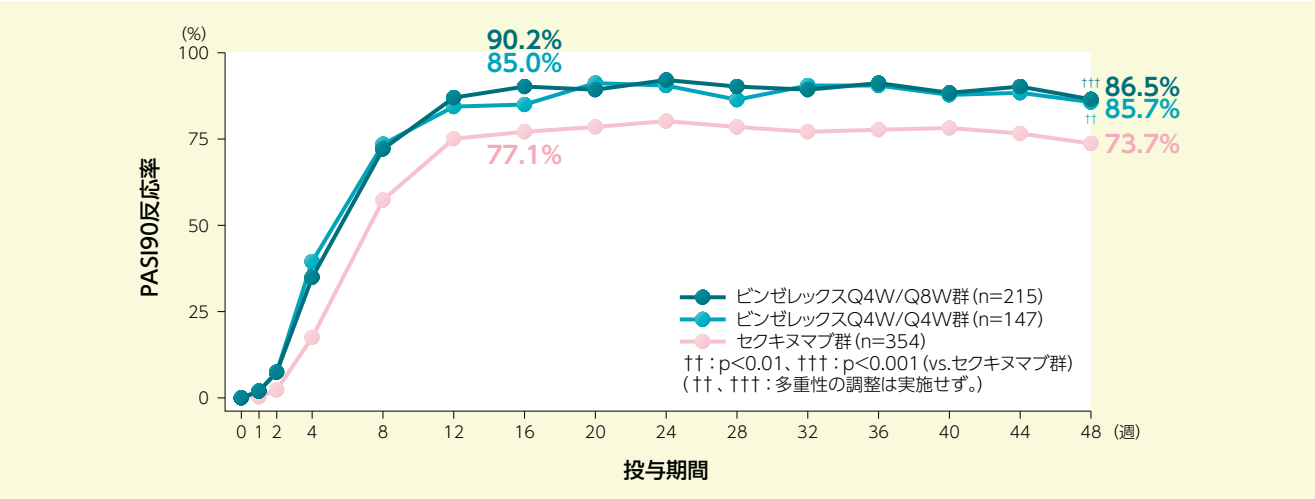
4週時のPASI75反応率はビンゼレックスQ4W/Q8W群72.6%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群70.7%及びセクキヌマブ群47.5%であった。48週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群91.2%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群91.2%及びセクキヌマブ群85.0%であった。



解析対象：維持期間解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。
※無作為化解析対象集団における4週時のPASI75反応率は副次評価項目であるが、本データはその他の評価項目である。

PASI90反応率［その他の評価項目］

16週時のPASI90反応率はビンゼレックスQ4W/Q8W群90.2%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群85.0%及びセクキヌマブ群77.1%であった。48週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群86.5%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群85.7%で、セクキヌマブ群73.7%に比べ有意に高いことが示された（ビンゼレックスQ4W/Q8W群：p<0.001、ビンゼレックスQ4W/Q4W群：p<0.01、層別CMH検定）。

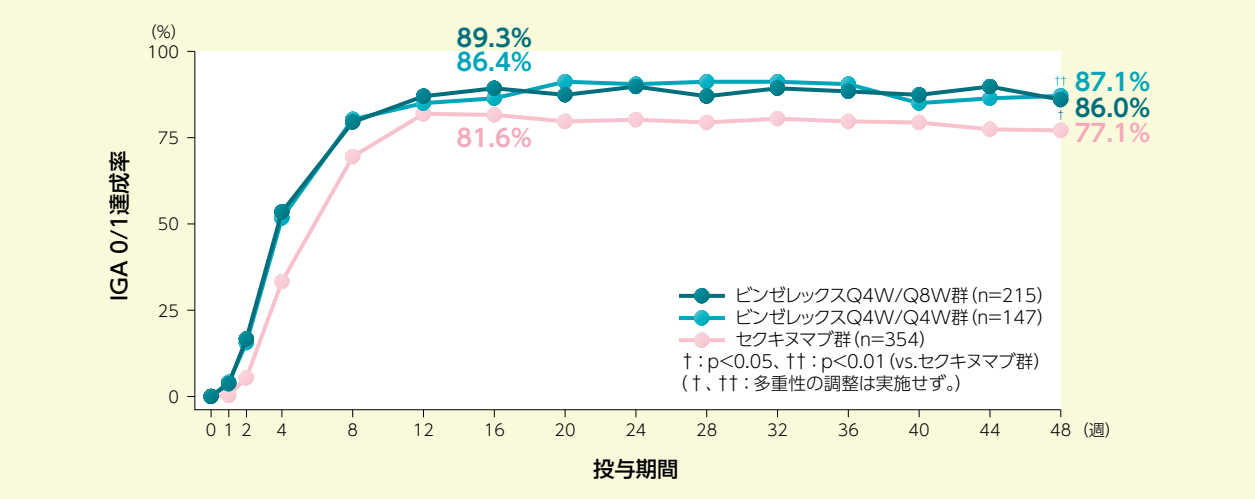


解析対象：維持期間解析対象集団
層別CMH検定（層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無）
NRI法を用いて欠測値を補完した。
※無作為化解析対象集団における16週時のPASI90反応率は副次評価項目であるが、本データはその他の評価項目である。

PASI75/90反応率：PASIスコアがベースラインからそれぞれ75%以上及び90%以上改善した患者の割合

IGA 0/1達成率[その他の評価項目]

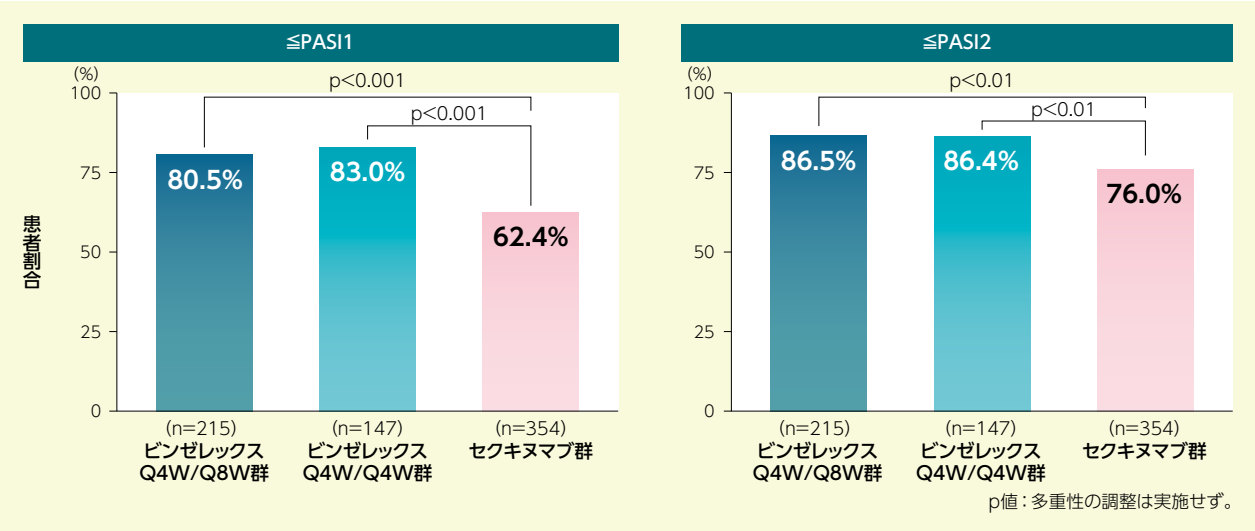
16週時のIGA 0/1達成率はビンゼレックスQ4W/Q8W群89.3%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群86.4%及びセクキヌマブ群81.6%であった。48週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群86.0%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群87.1%で、セクキヌマブ群77.1%に比べ有意に高いことが示された(ビンゼレックスQ4W/Q8W群：p<0.05、ビンゼレックスQ4W/Q4W群：p<0.01、層別CMH検定)。



解析対象：維持期間解析対象集団
層別CMH検定(層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無)
NRI法を用いて欠測値を補完した。
※無作為化解析対象集団における16週時のIGA 0/1達成率は副次評価項目であるが、本データはその他の評価項目である。

48週時のAbsolute PASI[その他の評価項目]

48週時のPASIスコアが1以下の患者の割合は、ビンゼレックスQ4W/Q8W群80.5%及びビンゼレックスQ4W/Q4W群83.0%で、セクキヌマブ群62.4%に比べ有意に高いことが示された(p<0.001、層別CMH検定)。2以下の患者の割合はそれぞれ86.5%及び86.4%で、セクキヌマブ群76.0%に比べ有意に高いことが示された(p<0.01、層別CMH検定)。



解析対象：維持期間解析対象集団
層別CMH検定(層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無)
NRI法を用いて欠測値を補完した。

IGA 0/1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)となった患者の割合

曝露期間で補正した有害事象［治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：副次評価項目］

導入期間+維持期間（0～48週時）の治験薬曝露期間の中央値は全ビンゼレックス群336.0日、セクキヌマブ群336.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、全ビンゼレックス群282.46/100人年、セクキヌマブ群229.75/100人年であった。重篤な有害事象発現率は、全ビンゼレックス群6.63/100人年、セクキヌマブ群6.45/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、全ビンゼレックス群3.86/100人年、セクキヌマブ群3.03/100人年であった。

維持期間解析対象集団における、維持期間（16～48週時）の治験薬曝露期間の中央値はビンゼレックスQ4W/Q8W群224.0日、ビンゼレックスQ4W/Q4W群224.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、ビンゼレックスQ4W/Q8W群251.05/100人年、ビンゼレックスQ4W/Q4W群280.09/100人年であった。重篤な有害事象発現率は、ビンゼレックスQ4W/Q8W群6.94/100人年、ビンゼレックスQ4W/Q4W群4.45/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、ビンゼレックスQ4W/Q8W群0.75/100人年、ビンゼレックスQ4W/Q4W群3.32/100人年であった。

有害事象

導入期間+維持期間（0～48週時）の治験薬と関連ありと判断された有害事象は、全ビンゼレックス群373例中160例（42.9%）、セクキヌマブ群370例中117例（31.6%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象は全ビンゼレックス群で口腔カンジダ症60例（16.1%）、上気道感染18例（4.8%）、セクキヌマブ群で鼻咽頭炎25例（6.8%）、上気道感染17例（4.6%）であった。重篤な有害事象は全ビンゼレックス群で22例（虫垂炎、交通事故各2例等）、セクキヌマブ群で21例（心房細動2例、冠動脈疾患1例等）、投与中止に至った有害事象は全ビンゼレックス群で13例（内分泌障害、大腸ポリープ各1例等）、セクキヌマブ群で10例（霧視、潰瘍性大腸炎各1例等）であった。死亡に至った有害事象は全ビンゼレックス群で1例（交通事故）、セクキヌマブ群で1例（窒息・誤嚥）に認められた。

維持期間解析対象集団における、維持期間（16～48週時）の治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ビンゼレックスQ4W/Q8W群215例中72例（33.5%）、ビンゼレックスQ4W/Q4W群147例中46例（31.3%）に認められた。主な有害事象はビンゼレックスQ4W/Q8W群で口腔カンジダ症36例（16.7%）、鼻咽頭炎33例（15.3%）、ビンゼレックスQ4W/Q4W群で鼻咽頭炎20例（13.6%）、口腔カンジダ症19例（12.9%）であった。重篤な有害事象はビンゼレックスQ4W/Q8W群で9例（虫垂炎2例、心房細動1例等）、ビンゼレックスQ4W/Q4W群で4例（上室性頻脈、食道憩室各1例等）、投与中止に至った有害事象はビンゼレックスQ4W/Q8W群で1例（交通事故）、ビンゼレックスQ4W/Q4W群で3例（食道憩室、皮膚カンジダ各1例等）であった。死亡に至った有害事象はビンゼレックスQ4W/Q8W群で1例（交通事故）に認められた。

(MedDRA ver.19.0)

免疫原性

抗ビメキズマブ抗体発現率は、導入期間（0～16週時）でビンゼレックスQ4W/Q8W群22.8%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群23.1%であった。導入期間+維持期間（0～48週時）ではそれぞれ36.7%、38.8%であった。

5 国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験［国内及び海外データ：尋常性乾癬患者（コホートA）、及び日本人の尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者（コホートB）を対象としたBE BRIGHT試験］[15)]

15）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験 PS0014試験（BE BRIGHT試験）

本試験は継続中であり、コホートBの最後に組み入れられた患者が48週を完了した時点まで（コホートA及びコホートBを含む）の解析結果を示す。

主要目的

中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者を対象に、ビンゼレックスを長期間にわたり皮下投与した時の安全性及び忍容性を評価する。

対象

コホートA

3つの第Ⅲ相先行試験（BE SURE試験、BE VIVID試験及びBE READY試験）のうち、いずれか1試験を完了した既存治療で効果不十分な中等度～重度の尋常性乾癬患者 1,286例（日本人88例を含む）

・いずれの中止基準にも該当することなく、先行試験を完了した患者

コホートB

新規に登録された日本人の既存治療で効果不十分な中等度～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

・18歳以上の患者

尋常性乾癬患者

・スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから6ヵ月以上経過している患者
・PASIスコアが12以上、病変BSAが10%以上、IGAスコアが5段階中3以上の患者
・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患者

膿疱性乾癬患者

・スクリーニング時点で膿疱性乾癬と診断されている患者
・膿疱性乾癬の診断が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未満の患者

乾癬性紅皮症患者

・スクリーニング時点で乾癬性紅皮症と診断されている患者
・尋常性乾癬の既往歴を有し、ベースラインの病変BSAが80%以上の患者

デザイン

多施設共同、非盲検

6. 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。

JDA：Japanese Dermatological Association（日本皮膚科学会）
JDA重症度分類スコア：皮膚症状（総紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫面積）、全身症状及び臨床検査所見（発熱、白血球数、C反応性蛋白、血清アルブミン）の評価をスコア化し、合計スコアにより軽症（0～6）、中等症（7～10）、重症（11～17）に分類する。

投与方法

コホートA

先行試験の治療内容及びPASI反応率に基づき、ビンゼレックス320mgを4週間隔又は8週間隔で皮下投与

コホートB

全患者が16週時までビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与し、16週以降は、尋常性乾癬患者はビンゼレックス320mgを8週間隔で皮下投与、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者は16週時のIGA 0/1改善に基づき、ビンゼレックス320mgを4週間隔又は8週間隔で皮下投与

安全性評価項目

コホートA

主要評価項目：曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象
副次評価項目：曝露期間で補正した重篤な有害事象、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

コホートB

主要評価項目：曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象
副次評価項目：曝露期間で補正した重篤な有害事象、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

有効性評価項目

コホートA

副次評価項目：144週時のPASI90反応率、144週時のIGA 0/1達成率
その他の評価項目：PASI90反応率、IGA 0/1達成率　等

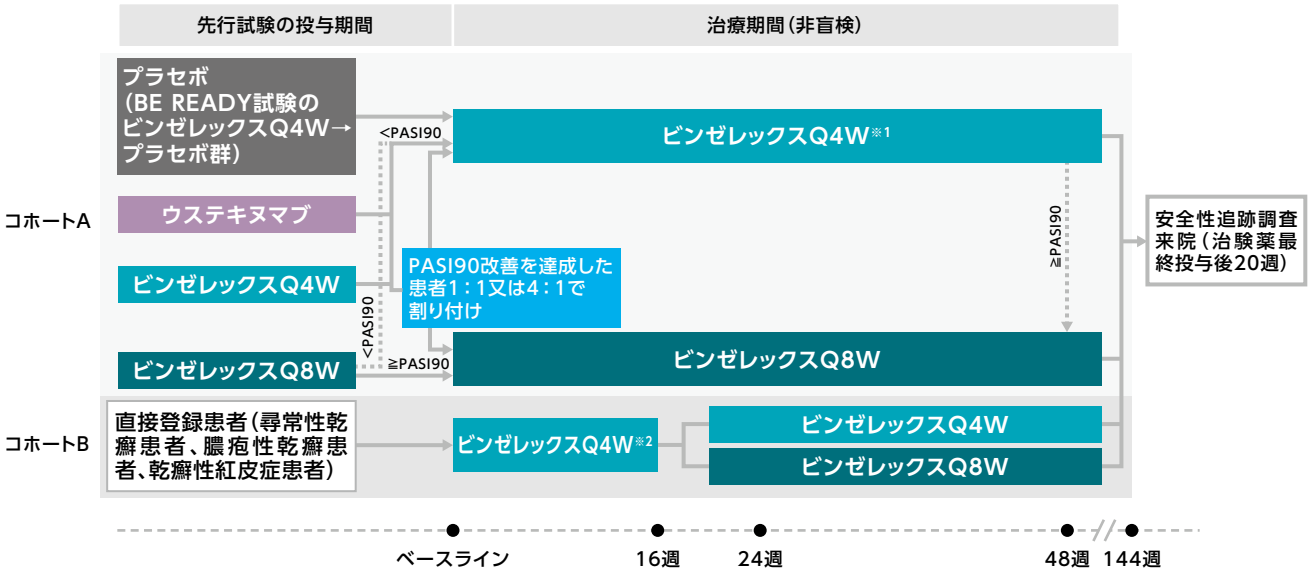
コホートB

その他の評価項目：PASI90反応率、IGA 0/1達成率、CGI-I（膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のみ）、膿疱性乾癬のJDA重症度分類スコアを用いた全般改善度（膿疱性乾癬患者のみ）　等

免疫原性評価項目

抗ビメキズマブ抗体及び中和抗体（治験薬投与前及び投与後）

試験デザイン



※1：ビンゼレックスQ4W群で24週時にPASI90改善を達成した場合は、治験責任医師の判断により任意でビンゼレックスQ8W群に切替え可とし、48週時にPASI90改善を達成した場合は、治験責任医師が判断した場合を除き、ビンゼレックスQ8W群に切り替えることとした。
※2：すべての患者が16週時までビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与した。16週以降は、尋常性乾癬患者はビンゼレックス320mgを8週間隔で皮下投与、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者は16週時のIGA 0/1改善に基づき、ビンゼレックス320mgを4週間隔又は8週間隔で皮下投与した。

1）コホートA※

※：本資材に掲載しているデータは2020年6月1日までの解析に基づき、コホートBの最後に組み入れられた患者が48週を完了した時点までの結果を含む。
48週時の治験薬投与以降に発現した有害事象は、本解析から除外した。
有効性評価項目に関して、欠測データが多いため、24週時までのデータのみを示した。

■患者背景（先行試験のベースライン値）

		ビンゼレックス Q8W群 (n=383)	ビンゼレックス Q4W群 (n=903)	コホートA 全患者 (n=1,286)
年齢（歳）	平均値±SD	45.2±13.8	45.5±13.2	45.4±13.4
性別	男性	265（69.2%）	658（72.9%）	923（71.8%）
	女性	118（30.8%）	245（27.1%）	363（28.2%）
体重（kg）	平均値±SD	87.6±21.1	90.6±21.6	89.7±21.5
BMI（kg/m²）	平均値±SD	29.2±6.3	30.1±6.6	29.8±6.5
人種	白人	343（89.6%）	753（83.4%）	1,096（85.2%）
	アメリカ先住民/アラスカ先住民	1（0.3%）	1（0.1%）	2（0.2%）
	アジア人	31（8.1%）	115（12.7%）	146（11.4%）
	黒人	1（0.3%）	16（1.8%）	17（1.3%）
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	2（0.5%）	2（0.2%）	4（0.3%）
	その他/混血	5（1.3%）	16（1.8%）	21（1.6%）
罹病期間（年）	平均値±SD	18.7±12.3	18.3±12.6	18.4±12.5
PASIスコア	平均値±SD	20.7±7.4	20.6±7.5※1	20.7±7.5※2
IGAスコア	2：軽度	0	2（0.2%）	2（0.2%）
	3：中等度	266（69.5%）	584（64.7%）	850（66.1%）
	4：重度	117（30.5%）	317（35.1%）	434（33.7%）
病変BSA（%）	平均値±SD	25.7±14.0	26.7±16.4※1	26.4±15.7※2
DLQIスコア	平均値±SD	10.8±6.3	10.4±6.6※1	10.5±6.5※2
過去の生物学的製剤の使用あり		150（39.2%）	359（39.8%）	509（39.6%）
乾癬に対する全身療法の経験あり		304（79.4%）	713（79.0%）	1,017（79.1%）

解析対象：コホートA安全性解析対象集団　　例数（%）
※1：n=902
※2：n=1285

CGI-I：Clinical Global Impressions Improvement（臨床全般印象改善度）

曝露期間で補正した有害事象［治験薬投与後に発現した有害事象：主要評価項目、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：副次評価項目］

治験薬曝露期間の中央値はビンゼレックスQ8W群※253.0日、ビンゼレックスQ4W群281.0日、コホートA全患者282.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、ビンゼレックスQ8W群※167.72/100人年、ビンゼレックスQ4W群196.35/100人年、コホートA全患者184.35/100人年であった。

曝露期間で補正した100人年あたりの重篤な有害事象発現率は、ビンゼレックスQ8W群※5.87/100人年、ビンゼレックスQ4W群7.24/100人年、コホートA全患者6.78/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、ビンゼレックスQ8W群※3.05/100人年、ビンゼレックスQ4W群2.25/100人年、コホートA全患者2.52/100人年であった。

有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ビンゼレックスQ8W群※514例中100例（19.5%）、ビンゼレックスQ4W群903例中251例（27.8%）、コホートA全患者1,286例中336例（26.1%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象はビンゼレックスQ8W群※で口腔カンジダ症36例（7.0%）、鼻咽頭炎12例（2.3%）、ビンゼレックスQ4W群で口腔カンジダ症106例（11.7%）、鼻咽頭炎37例（4.1%）、コホートA全患者で口腔カンジダ症136例（10.6%）、鼻咽頭炎49例（3.8%）であった。重篤な有害事象はビンゼレックスQ8W群※で19例（心房細動、心筋梗塞各1例等）、ビンゼレックスQ4W群で47例（四肢膿瘍、肺塞栓症各2例等）、コホートA全患者で66例（四肢膿瘍、心房細動各2例等）、投与中止に至った有害事象はビンゼレックスQ8W群※で10例（心筋梗塞、上腹部痛各1例等）、ビンゼレックスQ4W群で15例（精神医学的評価異常2例、心肺不全1例等）、コホートA全患者で25例（精神医学的評価異常、結腸癌各2例等）、死亡に至った有害事象はビンゼレックスQ8W群※で2例（心筋梗塞、循環虚脱）、ビンゼレックスQ4W群で1例（心肺不全）に認められた。

（MedDRA ver.19.0）

※：ビンゼレックスQ4W群で24週時にPASI90改善を達成した場合は、治験責任医師の判断により任意でビンゼレックスQ8W群に切替え可とした。24週時にビンゼレックスQ4W群からビンゼレックスQ8W群に切り替えた患者が含まれる。

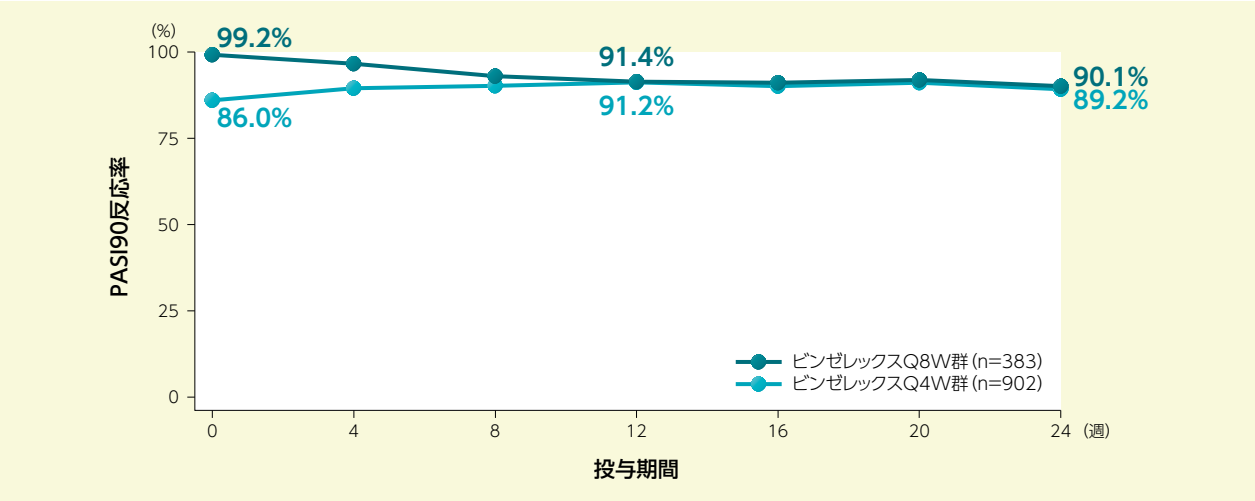
免疫原性

抗ビメキズマブ抗体発現率はビンゼレックスQ8W/Q8W群23.8%、ビンゼレックスQ4W/Q8W群35.1%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群30.8%、コホートA全患者29.2%であった。

ビンゼレックスQ8W/Q8W群：先行試験から本試験の24週時まで8週間隔で皮下投与、24週以降も8週間隔で皮下投与
ビンゼレックスQ4W/Q8W群：先行試験から本試験の24週時まで4週間隔で皮下投与、24週以降は8週間隔で皮下投与
ビンゼレックスQ4W/Q4W群：先行試験から本試験の24週時まで4週間隔で皮下投与、24週以降も4週間隔で皮下投与

PASI90反応率［その他の評価項目］

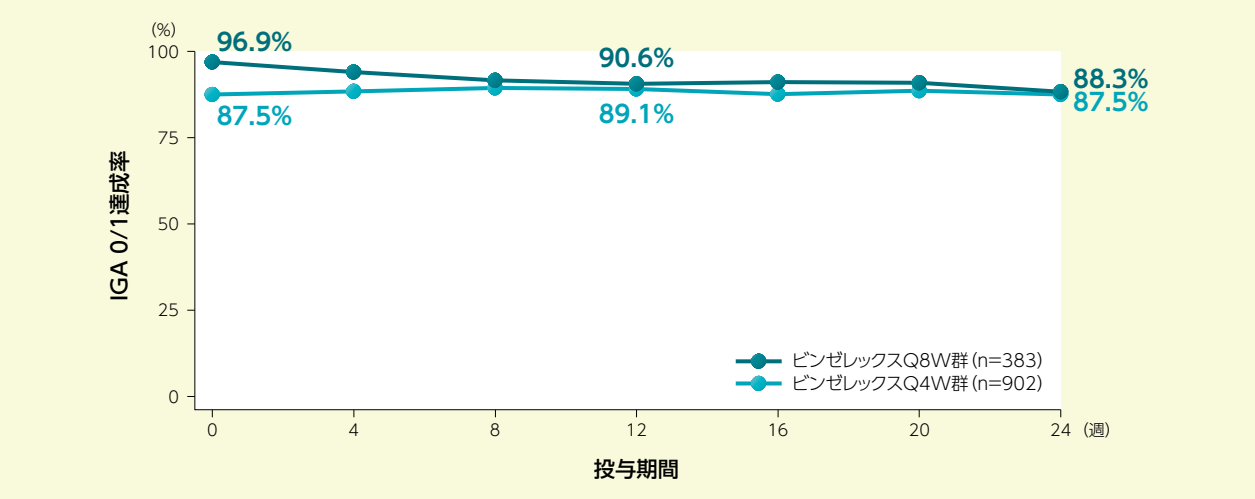
本試験のベースライン時にPASI90改善を達成していた患者の割合は、ビンゼレックスQ8W群99.2%及びビンゼレックスQ4W群86.0%であった。12週時ではそれぞれ91.4%及び91.2%、24週時では90.1%及び89.2%であった。



解析対象：コホートA最大の解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

IGA 0/1達成率［その他の評価項目］

本試験のベースライン時にIGA 0/1改善を達成していた患者の割合は、ビンゼレックスQ8W群96.9%及びビンゼレックスQ4W群87.5%であった。12週時ではそれぞれ90.6%及び89.1%、24週時では88.3%及び87.5%であった。



解析対象：コホートA最大の解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

PASI90反応率：PASIスコアがベースラインから90%以上改善した患者の割合
IGA 0/1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）となった患者の割合
コホートA最大の解析対象集団：コホートA参加の同意を取得した患者のうち、治験薬を1回以上投与され、先行試験及び本試験のベースラインのPASIデータを有する患者

2）コホートB※

※：本資材に掲載しているデータは2020年6月1日までの解析に基づき、コホートBの最後に組み入れられた患者が48週を完了した時点までの結果を含む。
48週時の治験薬投与以降に発現した有害事象は、本解析から除外した。
有効性評価項目に関して、48週時までの結果を要約した。

■患者背景

		尋常性乾癬患者（n=45）	膿疱性乾癬患者（n=10）	乾癬性紅皮症患者（n=11）
年齢（歳）	平均値±SD	48.8±11.5	46.0±12.5	55.3±11.9
性別	男性	36（80.0%）	6（60.0%）	11（100%）
	女性	9（20.0%）	4（40.0%）	0
体重（kg）	平均値±SD	76.0±14.3	68.0±18.0	76.7±17.2
BMI（kg/m^2）	平均値±SD	27.1±4.8	24.3±3.4	27.8±6.9
人種	アジア人（日本人）	45（100%）	10（100%）	11（100%）
罹病期間（年）	平均値±SD	14.2±8.8	9.4±10.3	19.7±12.1
PASIスコア	平均値±SD	23.1±8.6	16.5±13.9	45.4±13.6
IGAスコア	0：消失	0	1（10.0%）	0
	1：ほぼ消失	0	1（10.0%）	0
	2：軽度	0	1（10.0%）	0
	3：中等度	29（64.4%）	5（50.0%）	0
	4：重度	16（35.6%）	2（20.0%）	11（100%）
病変BSA（%）	平均値±SD	36.0±18.1	28.0±28.4	86.1±2.7
DLQIスコア	平均値±SD	6.8±5.4	6.1±6.2	7.1±6.1
JDA重症度分類スコア	平均値±SD	—	3.3±2.0	—
過去の生物学的製剤の使用あり		19（42.2%）	7（70.0%）	4（36.4%）
TNF阻害薬		11（24.4%）	3（30.0%）	3（27.3%）
IL-17阻害薬		10（22.2%）	1（10.0%）	1（9.1%）
IL-23p19阻害薬		4（8.9%）	4（40.0%）	0
IL-12/IL-23p40阻害薬		3（6.7%）	0	1（9.1%）
乾癬に対する全身療法の経験あり		36（80.0%）	10（100%）	10（90.9%）

解析対象：コホートB安全性解析対象集団

例数（%）

曝露期間で補正した有害事象［治験薬投与後に発現した有害事象：主要評価項目、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象：副次評価項目］

尋常性乾癬患者における48週時までの治験薬曝露期間の中央値は335.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は307.18/100人年、曝露期間で補正した100人年あたりの重篤な有害事象発現率は2.47/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は4.99/100人年であった。

膿疱性乾癬患者における48週時までの治験薬曝露期間の中央値は336.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、329.38/100人年、曝露期間で補正した100人年あたりの重篤な有害事象発現率は、11.46/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は11.46/100人年であった。

乾癬性紅皮症患者における48週時までの治験薬曝露期間の中央値は336.0日であった。曝露期間で補正した100人年あたりの治験薬投与後に発現した有害事象発現率は、372.70/100人年、曝露期間で補正した100人年あたりの重篤な有害事象発現率は、35.18/100人年、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、10.69/100人年であった。

有害事象

尋常性乾癬患者における48週時までの治験薬と関連ありと判断された有害事象は、45例中25例（55.6%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象は口腔カンジダ症8例（17.8%）、湿疹5例（11.1%）であった。重篤な有害事象は1例（薬物性肝障害）、投与中止に至った有害事象は2例（下痢、薬物性肝障害）にみられた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

膿疱性乾癬患者における48週時までの治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ビンゼレックスQ8W群6例中1例（16.7%）、ビンゼレックスQ4W群10例中3例（30.0%）、全ビンゼレックス群10例中3例（30.0%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象はビンゼレックスQ8W群で自己免疫性肝炎、薬物性肝障害各1例（16.7%）、ビンゼレックスQ4W群で悪心、口腔カンジダ症各1例（10.0%）、全ビンゼレックス群で悪心、自己免疫性肝炎各1例（10.0%）であった。重篤な有害事象はビンゼレックスQ8W群で1例（薬物性肝障害・自己免疫性肝炎）、全ビンゼレックス群で1例（薬物性肝障害・自己免疫性肝炎）、投与中止に至った有害事象はビンゼレックスQ8W群で1例（薬物性肝障害）、全ビンゼレックス群で1例（薬物性肝障害）にみられた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

乾癬性紅皮症患者における48週時までの治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ビンゼレックスQ4W群11例中6例（54.5%）、全ビンゼレックス群11例中6例（54.5%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された主な有害事象はビンゼレックスQ4W群で口腔カンジダ症3例（27.3%）、上腹部痛1例（9.1%）、全ビンゼレックス群で口腔カンジダ症3例（27.3%）、上腹部痛1例（9.1%）であった。重篤な有害事象はビンゼレックスQ4W群で3例（細菌性肺炎・胸膜炎、心室性頻脈、筋力低下・末梢性浮腫）、全ビンゼレックス群で3例（細菌性肺炎・胸膜炎、心室性頻脈、筋力低下・末梢性浮腫）、投与中止に至った有害事象はビンゼレックスQ4W群で1例（筋力低下）、全ビンゼレックス群で1例（筋力低下）にみられた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

(MedDRA ver.19.0)

免疫原性

48週時までの抗ビメキズマブ抗体発現率はコホートB全患者で45.5%であった。

PASI90反応率［その他の評価項目］

16週時のPASI90反応率は尋常性乾癬患者93.2%、膿疱性乾癬患者7/9例及び乾癬性紅皮症患者72.7%、48週時ではそれぞれ82.9%、6/9例及び100%であった。

投与期間		4週	8週	12週	16週	24週	32週	40週	48週
尋常性乾癬患者（n=45）	例数	n=45	n=45	n=44	n=44	n=43	n=42	n=42	n=41
	反応率	51.1%	80.0%	90.9%	93.2%	90.7%	92.9%	92.9%	82.9%
膿疱性乾癬患者（n=10）	例数	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9	n=9
	反応率※	4/9	6/9	5/9	7/9	7/9	8/9	8/9	6/9
乾癬性紅皮症患者（n=11）	例数	n=11	n=11	n=11	n=11	n=10	n=10	n=10	n=10
	反応率	27.3%	45.5%	63.6%	72.7%	90.0%	90.0%	100%	100%

※：PASI90改善を達成した患者数/測定が欠落していない患者数

解析対象：コホートB最大の解析対象集団
欠測値の補完を行わないデータに基づく要約を用いた。

IGA 0/1達成率［その他の評価項目］

16週時のIGA 0/1達成率は尋常性乾癬患者84.1%、膿疱性乾癬患者60.0%及び乾癬性紅皮症患者9.1%、48週時ではそれぞれ78.0%、4/9例及び70.0%であった。

投与期間		4週	8週	12週	16週	24週	32週	40週	48週
尋常性乾癬患者（n=45）	例数	n=45	n=45	n=44	n=44	n=43	n=42	n=42	n=41
	反応率	37.8%	66.7%	77.3%	84.1%	81.4%	81.0%	81.0%	78.0%
膿疱性乾癬患者（n=10）	例数	n=10	n=10	n=10	n=10	n=9	n=9	n=9	n=9
	反応率	60.0%	60.0%	60.0%	60.0%	7/9	7/9	7/9	4/9
乾癬性紅皮症患者（n=11）	例数	n=11	n=11	n=11	n=11	n=10	n=10	n=10	n=10
	反応率	9.1%	27.3%	36.4%	9.1%	40.0%	60.0%	80.0%	70.0%

膿疱性乾癬患者の24、32、40、48週：IGA0/1改善を達成した患者数/測定が欠落していない患者数

解析対象：コホートB最大の解析対象集団
欠測値の補完を行わないデータに基づく要約を用いた。

PASI90反応率：PASIスコアがベースラインから90%以上改善した患者の割合
IGA 0/1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）となった患者の割合
コホートB最大の解析対象集団：コホートB参加の同意を取得した患者のうち、治験薬を1回以上投与され、本試験のベースラインのPASIデータを有する患者

CGI-I（膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のみ）［その他の評価項目］

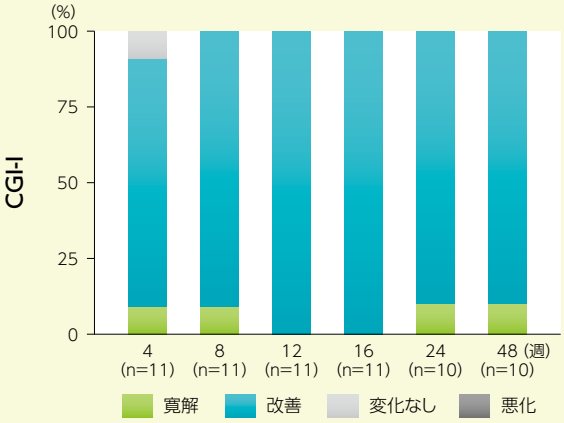
膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のCGI-Iにおいて、すべての患者が48週時までに寛解又は改善を示した。

膿疱性乾癬患者（n=10）

投与期間	4週	8週	12週	16週	24週	48週
例数	n=9	n=9	n=10	n=10	n=9	n=9
寛解	1/9	4/9	40.0%	50.0%	4/9	3/9
改善	7/9	4/9	50.0%	40.0%	4/9	6/9
変化なし	1/9	1/9	0%	10.0%	1/9	0/9
悪化	0/9	0/9	10.0%	0%	0/9	0/9

4、8、24、48週：各スケールの患者数/測定が欠落していない患者数

乾癬性紅皮症患者（n=11）



解析対象：コホートB膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症最大の解析対象集団
欠測値の補完を行わないデータに基づく要約を用いた。

膿疱性乾癬のJDA重症度分類スコアを用いた全般改善度（膿疱性乾癬患者のみ）［その他の評価項目］

膿疱性乾癬患者における全般改善度は、すべての患者が48週時までに著明改善又は中等度改善を示した。

投与期間	4週	8週	16週	24週	48週
例数	n=10	n=10	n=10	n=10	n=9
著明改善	10.0%	30.0%	30.0%	40.0%	6/9
中等度改善	50.0%	40.0%	50.0%	40.0%	3/9
軽度改善	10.0%	10.0%	0%	0%	0/9
不変	30.0%	20.0%	20.0%	20.0%	0/9
悪化	0%	0%	0%	0%	0/9

（n=10）　48週：各改善度の患者数/測定が欠落していない患者数

解析対象：コホートB膿疱性乾癬最大の解析対象集団
欠測値の補完を行わないデータに基づく要約を用いた。

コホートB膿疱性乾癬最大の解析対象集団：コホートB最大の解析対象集団のうち、膿疱性乾癬を有する患者
コホートB乾癬性紅皮症最大の解析対象集団：コホートB最大の解析対象集団のうち、乾癬性紅皮症を有する患者

6 副作用

第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象症例※1,495例中550例(36.8%)に副作用が認められた。

安全性解析対象症例数	1,495
副作用発現例数(%)	550(36.8)

副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	
白血球減少症	3(0.2)
リンパ球減少症	3(0.2)
リンパ節症	1(<0.1)
好中球減少症	4(0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	
汗孔角化症	1(<0.1)
耳および迷路障害	
耳不快感	1(<0.1)
耳痛	1(<0.1)
耳そう痒症	1(<0.1)
外耳の炎症	1(<0.1)
耳鳴	1(<0.1)
内分泌障害	
甲状腺腫	1(<0.1)
眼障害	
結膜充血	1(<0.1)
眼乾燥	2(0.1)
流涙増加	1(<0.1)
霰粒腫	4(0.3)
眼瞼炎	2(0.1)
眼瞼湿疹	2(0.1)
眼そう痒症	1(<0.1)
眼充血	1(<0.1)
胃腸障害	
潰瘍性大腸炎	1(<0.1)
歯痛	2(0.1)
下痢	14(0.9)
消化不良	1(<0.1)
軟便	1(<0.1)
腹部膨満	1(<0.1)
鼓腸	1(<0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
胃炎	3(0.2)
上腹部痛	3(0.2)
腹痛	1(<0.1)
胃食道逆流性疾患	1(<0.1)
胃腸障害	1(<0.1)
小腸炎	2(0.1)
腸炎	1(<0.1)
嚥下障害	1(<0.1)
過敏性腸症候群	1(<0.1)
悪心	5(0.3)
嘔吐	2(0.1)
口唇炎	2(0.1)
口の錯感覚	1(<0.1)
口腔内被膜	1(<0.1)
アフタ性潰瘍	6(0.4)
口内炎	6(0.4)
口腔内潰瘍形成	2(0.1)
舌炎	4(0.3)
舌潰瘍	2(0.1)
舌変色	1(<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	8(0.5)
倦怠感	2(0.1)
発熱	4(0.3)
異常感	1(<0.1)
末梢腫脹	1(<0.1)
乾燥症	1(<0.1)
注射部位疼痛	13(0.9)
注射部位紅斑	11(0.7)
注射部位反応	9(0.6)
注射部位内出血	5(0.3)
注射部位浮腫	3(0.2)

※：第Ⅲ相臨床試験(PS0008試験、PS0009試験、PS0013試験、PS0014試験)でビンゼレックスを投与されたすべての患者により構成される安全性併合解析対象集団、PS0014試験コホートBの日本人の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者のデータを含む。

副作用の種類	発現例数(%)
注射部位血腫	2(0.1)
注射部位腫脹	2(0.1)
注射部位湿疹	1(<0.1)
注射部位出血	1(<0.1)
注射部位硬結	1(<0.1)
注射部位そう痒感	1(<0.1)
粘膜の炎症	1(<0.1)
末梢性浮腫	1(<0.1)
疼痛	1(<0.1)
肝胆道系障害	
薬物性肝障害	3(0.2)
自己免疫性肝炎	1(<0.1)
アルコール性脂肪肝	1(<0.1)
免疫系障害	
過敏症	1(<0.1)
感染症および寄生虫症	
胃腸炎	2(0.1)
消化管感染	2(0.1)
蜂巣炎	8(0.5)
細菌性結膜炎	3(0.2)
無症候性細菌尿	2(0.1)
細菌性肺炎	2(0.1)
細菌性腟症	1(<0.1)
細菌尿	1(<0.1)
口腔カンジダ症	198(13.2)
中咽頭カンジダ症	18(1.2)
皮膚カンジダ	8(0.5)
外陰部腟カンジダ症	6(0.4)
食道カンジダ症	3(0.2)
消化器カンジダ症	2(0.1)
性器カンジダ症	2(0.1)
口角口唇炎	14(0.9)
歯肉炎	2(0.1)
歯感染	2(0.1)
感染性舌炎	1(<0.1)
歯髄炎	1(<0.1)
外耳炎	6(0.4)
中耳炎	5(0.3)

副作用の種類	発現例数(%)
耳感染	2(0.1)
急性中耳炎	1(<0.1)
毛嚢虫症	1(<0.1)
結膜炎	16(1.1)
麦粒腫	6(0.4)
腟感染	1(<0.1)
口腔真菌感染	19(1.3)
外陰腟真菌感染	5(0.3)
皮膚真菌感染	4(0.3)
真菌性舌感染	3(0.2)
爪真菌症	2(0.1)
真菌性口腔咽頭炎	2(0.1)
真菌感染	1(<0.1)
真菌性咽頭炎	1(<0.1)
ヘリコバクター感染	1(<0.1)
口腔ヘルペス	13(0.9)
単純ヘルペス	2(0.1)
帯状疱疹	2(0.1)
鼻ヘルペス	1(<0.1)
臍炎	2(0.1)
性器膿瘍	1(<0.1)
気道感染	1(<0.1)
インフルエンザ	6(0.4)
気管支炎	6(0.4)
下気道感染	1(<0.1)
肺炎	1(<0.1)
精巣上体炎	1(<0.1)
伝染性軟属腫	1(<0.1)
軟部組織感染	1(<0.1)
敗血症	1(<0.1)
毛包炎	25(1.7)
膿痂疹	5(0.3)
皮下組織膿瘍	4(0.3)
感染性湿疹	3(0.2)
爪囲炎	2(0.1)
膿疱性ざ瘡	1(<0.1)
膿皮症	1(<0.1)
膿疱性皮疹	1(<0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
せつ	6(0.4)
ブドウ球菌感染	2(0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	2(0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	3(0.2)
丹毒	1(<0.1)
レンサ球菌性尿路感染	1(<0.1)
足部白癬	16(1.1)
体部白癬	7(0.5)
頭部白癬	2(0.1)
股部白癬	1(<0.1)
白癬感染	1(<0.1)
手白癬	1(<0.1)
潜伏結核	3(0.2)
鼻咽頭炎	76(5.1)
上気道感染	23(1.5)
咽頭炎	16(1.1)
副鼻腔炎	15(1.0)
扁桃炎	11(0.7)
鼻炎	10(0.7)
急性副鼻腔炎	1(<0.1)
扁桃周囲膿瘍	1(<0.1)
声門下喉頭炎	1(<0.1)
尿路感染	15(1.0)
膀胱炎	2(0.1)
ウイルス性上気道感染	4(0.3)
ウイルス性消化管感染	1(<0.1)
カポジ水痘様発疹	1(<0.1)
ウイルス性髄膜炎	1(<0.1)
ウイルス性咽頭炎	1(<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	
処置による悪心	1(<0.1)
腱損傷	1(<0.1)
臨床検査	
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(0.3)
肝酵素上昇	2(0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(<0.1)
血中ビリルビン増加	1(<0.1)
肝機能検査値上昇	1(<0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
トランスアミナーゼ上昇	1(<0.1)
結核菌検査偽陽性	3(0.2)
インターフェロンγ応答測定陽性	1(<0.1)
結核菌群検査陽性	1(<0.1)
体重増加	3(0.2)
体重減少	2(0.1)
体温上昇	1(<0.1)
血小板数減少	1(<0.1)
C−反応性蛋白増加	1(<0.1)
コロンビア自殺評価スケール異常	1(<0.1)
尿中白血球	1(<0.1)
血圧上昇	1(<0.1)
好中球数減少	3(0.2)
好中球数増加	2(0.1)
白血球数減少	2(0.1)
リンパ球数減少	1(<0.1)
白血球数増加	1(<0.1)
代謝および栄養障害	
肥満	1(<0.1)
高脂血症	1(<0.1)
低ナトリウム血症	1(<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	
滑液包炎	1(<0.1)
肩回旋筋腱板症候群	1(<0.1)
関節痛	4(0.3)
筋炎	1(<0.1)
筋肉痛	2(0.1)
筋力低下	1(<0.1)
乾癬性関節症	1(<0.1)
腱炎	2(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	
皮膚乳頭腫	2(0.1)
神経系障害	
嗜眠	1(<0.1)
頭痛	6(0.4)
坐骨神経痛	1(<0.1)
浮動性めまい	2(0.1)
知覚過敏	1(<0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
感覚鈍麻	1(<0.1)
錯感覚	1(<0.1)
味覚減退	1(<0.1)
声帯不全麻痺	1(<0.1)
精神障害	
攻撃性	1(<0.1)
双極性障害	1(<0.1)
うつ病	1(<0.1)
初期不眠症	1(<0.1)
統合失調感情障害	1(<0.1)
腎および尿路障害	
排尿困難	1(<0.1)
膀胱壁肥厚	1(<0.1)
緊張性膀胱	1(<0.1)
血尿	2(0.1)
蛋白尿	1(<0.1)
生殖系および乳房障害	
乳房痛	1(<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	6(0.4)
鼻閉	1(<0.1)
鼻の炎症	1(<0.1)
アレルギー性鼻炎	1(<0.1)
鼻出血	1(<0.1)
鼻粘膜びらん	1(<0.1)
副鼻腔うっ血	2(0.1)
肺嚢胞	1(<0.1)
咽頭潰瘍	1(<0.1)
胸膜炎	1(<0.1)
口腔咽頭痛	8(0.5)
咽喉乾燥	1(<0.1)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	5(0.3)
ざ瘡様皮膚炎	3(0.2)
脱毛症	4(0.3)
円形脱毛症	1(<0.1)
汗腺炎	2(0.1)
多汗症	2(0.1)

副作用の種類	発現例数(%)
汗疹	1(<0.1)
偽性ポルフィリン症	1(<0.1)
皮膚乾燥	4(0.3)
皮膚疼痛	1(<0.1)
皮膚局面	1(<0.1)
湿疹	15(1.0)
皮膚炎	4(0.3)
異汗性湿疹	4(0.3)
間擦疹	4(0.3)
アトピー性皮膚炎	2(0.1)
接触性皮膚炎	1(<0.1)
脂漏性皮膚炎	1(<0.1)
薬疹	1(<0.1)
紅斑	1(<0.1)
剥脱性皮膚炎	1(<0.1)
皮膚剥脱	1(<0.1)
爪甲離床症	2(0.1)
全身性そう痒症	9(0.6)
そう痒症	6(0.4)
乾癬	13(0.9)
膿疱性乾癬	2(0.1)
乾癬様皮膚炎	1(<0.1)
粃糠疹	1(<0.1)
壊疽性膿皮症	1(<0.1)
皮膚びらん	1(<0.1)
蕁麻疹	2(0.1)
慢性蕁麻疹	1(<0.1)
血管障害	
ほてり	1(<0.1)
高血圧	3(0.2)

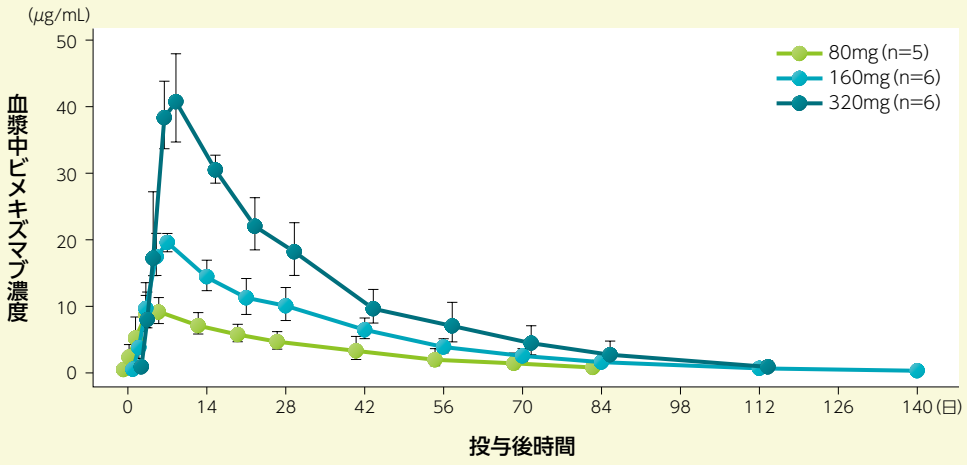
(MedDRA/J V19.0)

薬物動態

1 単回投与（健康成人）[16)]

健康成人にビメキズマブ80mg、160mg又は320mgを単回皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度、C_{max}及びAUCは投与量に比例して増加した。いずれの投与量においても4～6日でC_{max}に到達した後、血漿中ビメキズマブ濃度は20～22日の半減期で低下した。

■単回皮下投与時の血漿中ビメキズマブ濃度推移



■単回皮下投与時の血漿中ビメキズマブの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (日)	AUC_{0-t} (μg・日/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)
80mg (n=5)	9.294 (17.6)	4.021 (4.02-6.05)	327.9 (27.4)	342.3 (29.6)	22.17 (20.3)
160mg (n=6)	19.80 (8.9)	6.038 (4.03-6.20)	667.9 (18.8)	679.4 (19.0)	22.13 (8.4)
320mg (n=6)	41.33 (16.0)	6.035 (4.01-6.04)	1257 (16.8)	1278 (17.8)	19.94 (24.8)

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$：幾何平均値（変動係数[%]）、t_{max}：中央値（最小値-最大値）

[試験方法] 日本人健康成人を対象にビメキズマブ80mg、160mg又は320mgを単回皮下投与した。

4. 効能又は効果
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

6. 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。

② 反復投与（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者）[9,15]

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ビメキズマブ320mgを4週間隔で皮下投与した時、及び16週時まで4週間隔で皮下投与後8週間隔で皮下投与した時の16週時点における血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値は、尋常性乾癬患者でそれぞれ20.016μg/mL及び19.536μg/mL、膿疱性乾癬患者で15.983μg/mL及び17.640μg/mL、乾癬性紅皮症患者で13.617μg/mL及び18.800μg/mLであった。48週もしくは52週時点では、尋常性乾癬患者でそれぞれ17.223μg/mL及び4.673μg/mL、膿疱性乾癬患者で18.896μg/mL及び6.734μg/mL、乾癬性紅皮症患者で16.783μg/mL及び3.080μg/mLであった。

■反復皮下投与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
ビメキズマブ320mgを4週間隔で皮下投与			
16週	20.016(63.8) [59][a]	15.983(53.2) [4][b]	13.617(52.5) [9][b]
48週もしくは52週	17.223(86.6) [52][a]	18.896(48.0) [4][b]	16.783(49.9) [6][b]
ビメキズマブ320mgを16週時まで4週間隔で皮下投与、16週以降8週間隔で皮下投与			
16週	19.536(52.4) [44][b]	17.640(53.4) [6][b]	18.800(−) [1][b]
48週	4.673(83.8) [39][b]	6.734(87.5) [5][b]	3.080(−) [1][b]

単位：μg/mL、幾何平均値（変動係数%）[例数]
a：BE VIVID試験（日本人コホート）の16、52週時のデータ
b：BE BRIGHT試験（日本人コホート）の16、48週時のデータ

[試験方法] 日本人の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者にビメキズマブ320mgを4週間隔で皮下投与した時、及び16週時まで4週間隔で皮下投与後8週間隔で皮下投与した時の血漿中ビメキズマブ濃度のトラフ値を測定した。

C_{max}：maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
AUC：area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity（0から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
t_{max}：time to maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
$AUC_{0\text{-}t}$：area under the plasma concentration time curve from time zero to the last measurable concentration（0から最終濃度測定可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積）
$t_{1/2}$：terminal elimination half-life（終末相の半減期）

3 吸収（健康成人：外国人データを含む）[17,18]

母集団薬物動態解析より、健康成人における皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは平均70.1％（個体間変動：45.9％）と推定された。ビメキズマブ320mgの皮下投与において、体重が120kg以上の成人患者の平均血漿中ビメキズマブ濃度は、90kgの成人患者より少なくとも30％低いと推定された。

4 分布（尋常性乾癬患者：外国人データを含む）[18]

母集団薬物動態解析より、中等度～重度の尋常性乾癬患者における見かけの終末相の分布容積は中央値11.2L（個体間変動：30.5％）と推定された。ビメキズマブの用量の違い又は反復皮下投与による見かけの終末相の分布容積の変化は認められなかった。

5 代謝[19]

ビメキズマブはモノクローナル抗体であり、肝代謝は予測されていない。

6 排泄（尋常性乾癬患者：外国人データを含む）[18]

母集団薬物動態解析より、中等度～重度の尋常性乾癬患者における見かけの全身クリアランスは中央値0.337L/日（個体間変動：32.7％）と推定され、$t_{1/2}$は23日であった。ビメキズマブの用量の違い又は反復皮下投与によるクリアランスの変化は認められなかった。
ビメキズマブ320mgを4週間隔で皮下投与後、C_{max}は43μg/mL、定常状態のトラフ値は20μg/mLで約16週間後に定常状態に達した。ビメキズマブ320mg単回投与後と比較して、ビメキズマブ320mg4週間隔で反復投与後のC_{max}及びAUCは1.74倍高い値を示した。16週時までビメキズマブ320mgを4週間隔で皮下投与後8週間隔で皮下投与した場合、切り替えから約16週間後に定常状態に達し、C_{max}は30μg/mL、切り替え後のトラフ値は5μg/mLであった。

補足

胎盤通過性[20]

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。

4. 効能又は効果
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

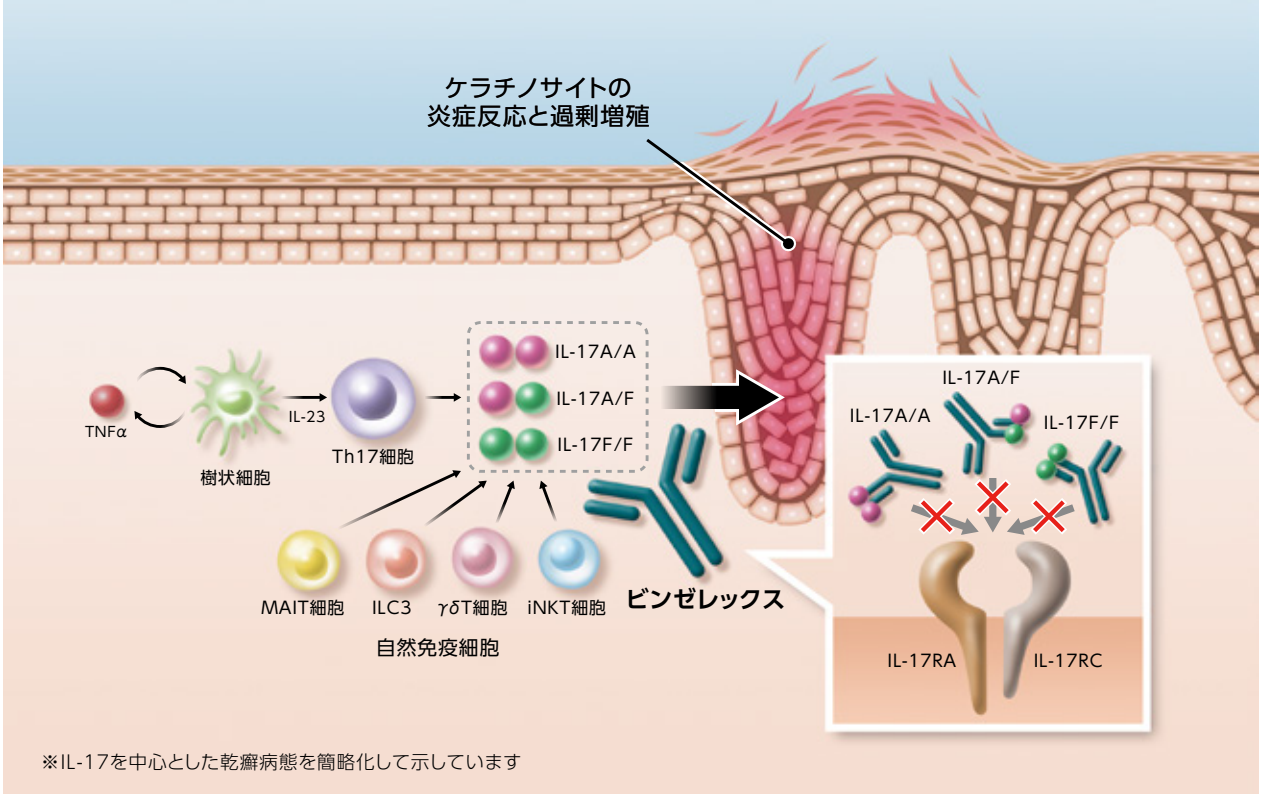
6. 用法及び用量
通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320mgを初回から16週までは4週間隔で皮下注射し、以降は8週間隔で皮下注射する。なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

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]

薬効薬理

1 作用機序

乾癬の病態においてIL-17A、IL-17F、IL-23等のサイトカインは重要な役割を果たしている。
乾癬病変部では、活性化した樹状細胞から産生されるIL-23がTh17細胞の分化を促進しIL-17A及びIL-17Fの産生を誘導するが、自然免疫細胞からのIL-17A及びIL-17Fの産生は、IL-23シグナル非依存的であることが示唆されている[21)]。
IL-17サイトカインファミリーの中で最も類似しているIL-17AとIL-17Fは、乾癬患者で発現が上昇しており[22)]、IL-17AはIL-17Fよりも高い活性を示すが、IL-17FはIL-17Aよりも高い発現が認められている[23)]。
IL-17A及びIL-17Fはホモ二量体及びヘテロ二量体を形成し、この二量体がTNFαと相乗的に作用してケラチノサイトの増殖を促し、表皮肥厚を誘導するだけでなく、同時にケラチノサイトからケモカインやサイトカイン等の産生を促進する[24)]。
ビンゼレックスはヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体で、IL-17A、IL-17F及びIL-17A/Fに対して選択的に結合してその作用を阻害することで、乾癬における炎症反応を抑制する。



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

IL-17A、IL-17F及びIL-17A/Fに対する親和性（*in vitro*）[25)]

ビメキズマブのヒト由来のIL-17A、IL-17F及びIL-17A/Fに対するKD値はそれぞれ3.5、28及び26pmol/Lで、IL-17A、IL-17F及びIL-17A/Fに対するビメキズマブの高い親和性が示された。ビメキズマブのヒトIL-17Fホモ二量体に対する親和性はヒトIL-17Aホモ二量体の1/8であり、ヒトIL-17A/Fヘテロ二量体に対する親和性と同様であった。

サイトカイン	KD（pmol/L）
ヒトIL-17A	3.5
ヒトIL-17F	28
ヒトIL-17A/F	26

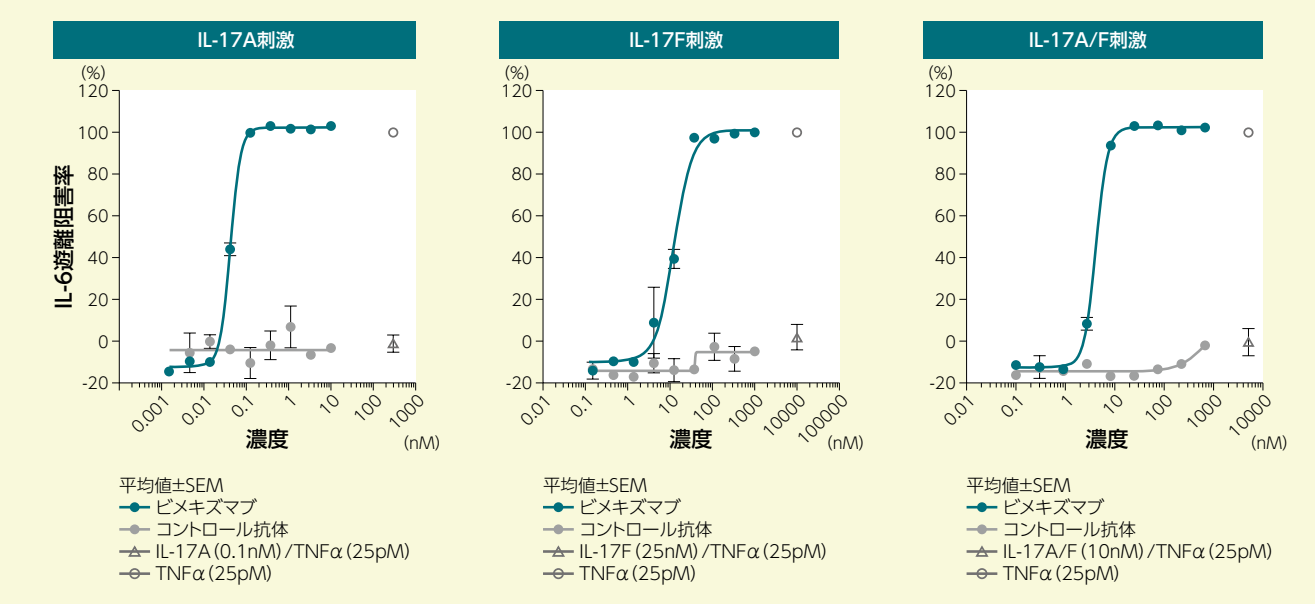
平均値

［試験方法］ 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。固定化した抗ヒトIgG Fc特異的抗体によりビメキズマブを捕捉した後にヒトIL-17A、ヒトIL-17F及びヒトIL-17A/Fで滴定した。

2 非臨床試験

IL-17A、IL-17F及びIL-17A/F刺激によるIL-6遊離に対する阻害作用（*in vitro*）[26)]

ビメキズマブはTNFα存在下でIL-17A、IL-17F又はIL-17A/F刺激による正常ヒト皮膚線維芽細胞からのIL-6遊離を阻害した。IL-17A刺激に対しては、より低濃度のビメキズマブでIL-6遊離阻害作用が認められた。

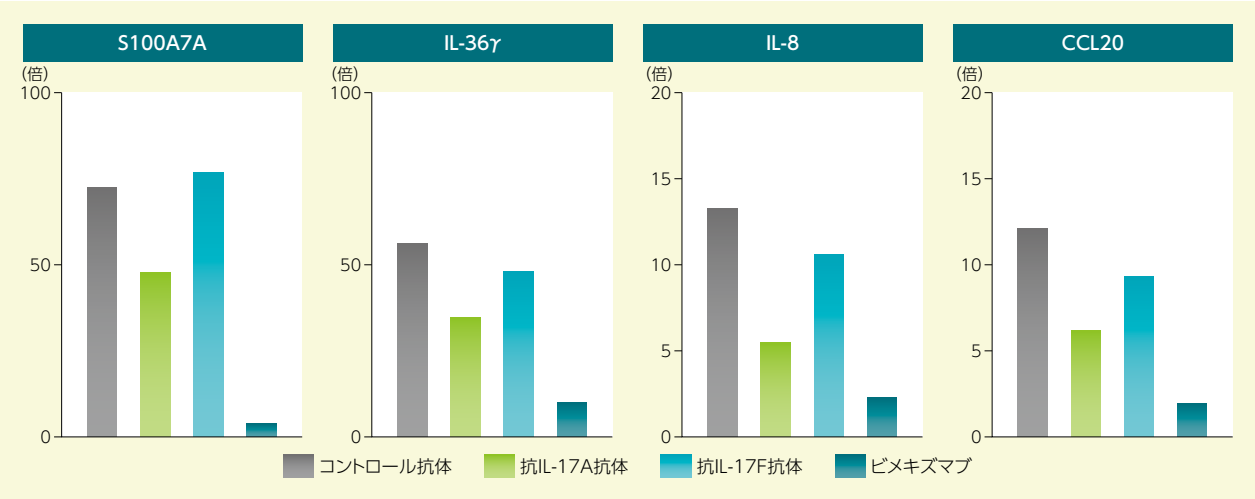


［試験方法］ 正常ヒト皮膚線維芽細胞を用いて、ビメキズマブ又はコントロール抗体存在下で、TNFα 25pMとともにIL-17A 0.1nM、IL-17F 25nM、IL-17A/F 10nMで刺激し、IL-6遊離に対するビメキズマブの阻害率を算出した。

KD：dissociation constant（解離定数）
Fc：fragment crystallizable（結晶化可能フラグメント）
SEM：Standard Error of the Mean（標準誤差）

炎症関連遺伝子発現に対する阻害作用（*in vitro*）[27、28]

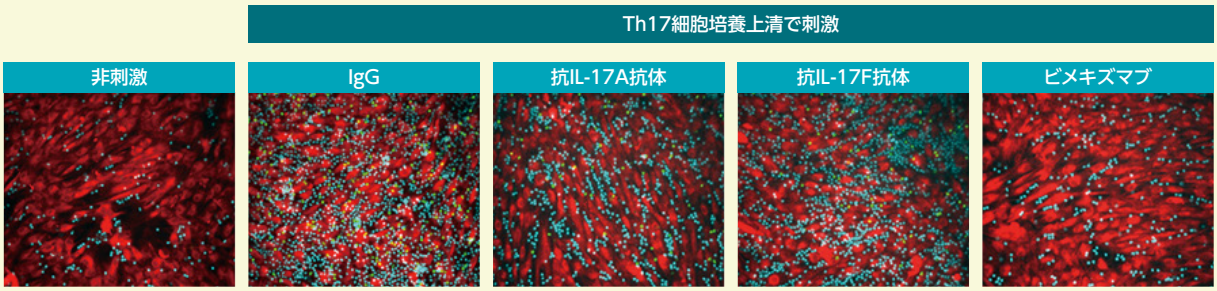
ビメキズマブによるIL-17AとIL-17Fの両方の阻害は、Th17細胞培養上清の刺激によるケラチノサイトにおける一連の炎症関連遺伝子の発現を抑制した。



［試験方法］ 正常ヒト表皮ケラチノサイトをビメキズマブ、抗IL-17A抗体、抗IL-17F抗体又はコントロール抗体存在下で、Th17細胞培養上清とともに培養し、炎症関連遺伝子発現の変化について定量PCR法を用いて測定し、非刺激群に対する倍率変化を算出した。

ヒト皮膚線維芽細胞における好中球及び単球遊走因子の産生抑制作用（*in vitro*）[28、29]

ビメキズマブがIL-17AとIL-17Fの両方を阻害することにより、ヒト皮膚線維芽細胞からの遊走因子の産生が抑制され、その結果、好中球及び単球の遊走が抑制された。



赤：正常ヒト皮膚線維芽細胞、青：好中球、緑：単球

［試験方法］ トランスウェルプレートの下部区画に正常ヒト皮膚線維芽細胞を播種し、ビメキズマブ、抗IL-17A抗体、抗IL-17F抗体又はIgG（コントロール抗体）とTh17細胞培養上清との混合液を添加した。
蛍光標識した正常ヒト皮膚線維芽細胞、好中球及び単球を上部区画に播種し、スピニングディスク共焦点顕微鏡を用いて好中球及び単球の遊走を観察した。

S100A7A：乾癬患者の血清中に豊富に存在する抗菌ペプチド。ケラチノサイト等から産生され、IL-1β等の炎症性サイトカインによって誘導される。21種の低分子タンパク質のファミリーであるS100タンパク質の一つ。
IL-36γ：乾癬病変部に高発現し、表皮細胞の活性化を誘導するサイトカイン。IL-36α、βとともに3つの分子から成るIL-36ファミリーを形成する。活性化した表皮細胞はさらにIL-36を産生する。
IL-8：好中球、好塩基球、T細胞の遊走や、好中球の血管内皮細胞への接着作用等を有するケモカイン。単球、マクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞、肥満細胞、表皮細胞等の様々な細胞から産生される。
CCL20：乾癬病変部で発現が亢進し、Th17細胞の遊走を促すケモカイン。樹状細胞を活性化し、IL-23の産生を亢進する。
Th：helper T（ヘルパーT）

安全性薬理試験及び毒性試験

1 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（週1回） 皮下：0、50、200mg/kg（週1回） 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）LeadⅡパラメータ（PR、RR、QT、QTc間隔及びQRS幅）に対して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		皮下	0、50、200mg/kg（週1回） 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 LeadⅡパラメータ（PR、RR、QT、QTc間隔及びQRS幅）に対して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。

2 毒性試験

1）単回投与毒性試験（カニクイザル）

動物種	投与方法	投与量（mg/kg）	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量	試験結果
カニクイザル	静脈内 皮下	静脈内：0、1、10、200 皮下：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*Balantidium coli*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（カニクイザル）

動物種	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	試験結果
カニクイザル	静脈内	8週間（週1回）（休薬期間12週間）	0、20、200	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。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ピングに影響はみられなかった。200mg/kgを静脈内投与した雌1例で、最終投与後約1ヵ月で下顎膿瘍が認められた。病原体として*Staphylococcus aureus*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、200	
	静脈内（アダリムマブとの併用）	8週間（週1回）（休薬期間12週間）	0、2、20 2、20（アダリムマブ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（*Balantidium coli*）が観察された。
	皮下	26週間（週1回）（休薬期間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*Staphylococcus aureus*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。

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タンパク質を評価することは適切ではないと考えられ、遺伝毒性試験は実施していない。

4）がん原性試験（カニクイザル）

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。

ADA：Anti-Drug Antibodies（抗薬物抗体）
ICH：International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）

5）生殖発生毒性試験

受胎能に関する試験（サル）

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。

胚・胎児発生に関する試験（カニクイザル）[20)]

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（mg/kg）[a]	試験結果
カニクイザル	皮下	妊娠20日～分娩（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。 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/痂疲状の皮膚等、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。 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ヵ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。 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）

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

組織交差反応性試験（*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、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。

溶血性試験（*in vitro*）

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。

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。

FITC：fluorescein isothiocyanate（フルオレセインイソチオシアネート）

有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項／取扱い上の注意

有効成分に関する理化学的知見

一般名：ビメキズマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Bimekizumab（Genetical Recombination）（JAN）
分子量：約150,000
本　質：ビメキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ラット抗ヒトインターロイキン-17A（IL-17A）及びIL-17F抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなる。ビメキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ビメキズマブは、455個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

製剤学的事項

ビンゼレックス皮下注160mg オートインジェクター/シリンジ

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℃	プレフィルドシリンジ	36ヵ月	規格内
加速試験	25±2℃/60±5%RH		12ヵ月	純度試験は規格外 その他の項目は規格内
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH		6ヵ月	純度試験、不溶性微粒子は規格外 その他の項目は規格内
熱サイクル試験	5±3℃及び-5±3℃		5±3℃で少なくとも2日間、-5±3℃で3日間のサイクルを3回	規格内
光苛酷試験	25±2℃/60±5%RH 可視光及び紫外光		総照度120万lux・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m^{2}以上	純度試験は規格外 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

取扱い上の注意

取扱い上の注意　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。
本剤は外箱にいれた状態で遮光保存すること。
規制区分　生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
貯法　2～8℃で保存
使用期限　3年

包装／関連情報

包装

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］

ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ：
1.0mL［1本］

関連情報

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号	30400AMX00011000	30400AMX00010000
承認年月	2022年1月	
国際誕生年月	2021年8月	
薬価基準収載年月	2022年4月	
販売開始年月	2022年4月	
再審査期間満了年月	2030年1月（8年）	
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。	
GS1バーコード※ （販売包装単位）	(01)14987700000185	(01)14987700000178

※：専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、電子化された添付文書を閲覧できます。

主要文献

1) Kamata M. et al.：Int J Mol Sci. 21：1690, 2020
2) Kragballe K. et al.：Eur J Dermatol. 24：523-532, 2014
3) Piaserico S. et al.：Acta Derm Venereol. 94：293-297, 2014
4) Menter A. et al.：Cutis. 88：46-51, 2011
5) Glatt S. et al.：Ann Rheum Dis. 77：523-532, 2018
利益相反：本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。
6) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 PS0008試験（BE SURE試験）
7) Warren RB. et al.：N Engl J Med. 385：130-141, 2021
8) Zheng J.：Br J Dermatol. 176：576, 2017
9) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 PS0009試験（BE VIVID試験）
10) Reich K. et al.：Lancet. 397：487-498, 2021
11) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 PS0013試験（BE READY試験）
12) Gordon KB. et al.：Lancet. 397：475-486, 2021
13) 承認時申請資料：海外第Ⅲb相二重盲検比較試験 PS0015試験（BE RADIANT試験）
14) Reich K. et al.：N Engl J Med. 385：142-152, 2021
15) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験 PS0014試験（BE BRIGHT試験）
16) 承認時評価資料：臨床薬理試験成績 UP0042試験
17) 承認時評価資料：母集団薬物動態解析結果 CL0453
18) 承認時評価資料：母集団薬物動態解析結果 CL0485
19) Wang W. et al.：Clin Pharmacol Ther. 84：548-558, 2008
20) 承認時評価資料：カニクイザルを用いたePPND試験
21) Cole S. et al.：Front Immunol. 11：585134, 2020
利益相反：本論文の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。
22) Brembilla NC. et al.：Front Immunol. 9：1682, 2018
23) Kolbinger F. et al.：J Allergy Clin Immunol. 139：923-932, 2017
24) Nestle FO. et al.：Nat Rev Immunol. 9：679-691, 2009
25) 承認時評価資料：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
26) 承認時評価資料：*In vitro* 細胞系中和活性
27) 承認時評価資料：IL-17A とIL-17F の中和作用
28) 承認時評価資料：*In vitro* における炎症性遺伝子発現に対する影響
29) 承認時評価資料：*In vitro* における好中球及び単球の遊走に対する阻害作用

文献請求先及び問い合わせ先

主要文献に記載の承認時評価資料につきましても下記にご請求ください。

ユーシービージャパン株式会社
ユーシービーケアーズ　コンタクトセンター
〒160-0023　東京都新宿区西新宿8丁目17番1号
TEL：0120-093-189
受付時間 9：00～17：30（土日・祝日・会社休日を除く）

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

Bimzelx®
(bimekizumab)

製造販売

名称：ユーシービージャパン株式会社
住所：東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

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月作成
JP-P-BK-PSO-2300209