

この先にある
新たな未来を目指して

私が
私を
取り戻す

適応症
追加

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（注意一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。[5.1-5.5参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

化膿性汗腺炎が患者にもたらす長期にわたる負担



化膿性汗腺炎は、患者さんの生活の質 (QoL) に深刻な影響を与える衰弱性、慢性、全身性の炎症性皮膚疾患である¹⁻³⁾

化膿性汗腺炎は衰弱性疼痛と関連しており、疾患の重症度よりも患者のQoLに影響を及ぼす^{4,5)}

- 化膿性汗腺炎患者の97.1%は病気の経過中に痛みを経験した⁵⁾。
- 85%の化膿性汗腺炎患者が最もつらい症状として痛みを挙げた⁶⁾。



不十分な疾患コントロール、慢性的な痛み、低いQoLのため、満たされないアンメットニーズがある⁷⁻¹⁰⁾

- 45.9% (N=596)の患者が治療に対し不満またはとても不満と報告した¹⁰⁾。
- 15~64% (N=1060)の患者は効果が不十分なため生物学的製剤の投与を中止した¹⁰⁾。



化膿性汗腺炎は早期かつ効果的な治療が必要不可欠である¹¹⁻¹⁴⁾

治療を遅らせた場合と比較して、化膿性汗腺炎におけるタイムリーな治療は次のような効果をもたらす。

- 長期的な予後の改善^{11,15)}
- 衰弱を引き起こす合併症の罹患年数の減少^{12,16)}
- 不可逆な損傷や瘢痕の回避^{13,14)}

排膿性瘻孔により患者にかかる負担¹⁷⁾

排膿性瘻孔は化膿性汗腺炎における活発な炎症部位である。



排膿性瘻孔のある化膿性汗腺炎の真皮では、その上の表皮と比較して好中球の浸潤が増加し、IL-17AとIL-17Fレベルが有意に増加している。

排膿性瘻孔は以下と相関関係にある：



既存治療に対して反応が乏しい



より進行性の疾患の経過

1)Garg A. et al.: J Am Acad Dermatol. 82(2): 366-376, 2020, 2)Willems D. et al.: Patient. 15(2): 207-218, 2022, 3)Schneider-Burrus S. et al.: Front Med (Lausanne) 8: 676241, 2021, 4)Sampogna F. et al.: Acta Derm Venereol. 100(8): adv00120, 2020, 5)Matusiak L. et al.: Acta Derm Venereol. 98(2): 191-194, 2018, 6)Kimball AB. et al.: J Dermatolog Treat. 29(2): 152-164, 2018, 7)Chadha SA. et al.: Arch Dermatol Res. 315(9): 2555-2560, 2023, 8)Ingram JR. et al.: JEADV 36: 1597-1605, 2022, 9)Kimball AB. et al.: Dermatol Ther (Heidelb). 14: 83-98, 2024, 10)Pham JP. et al.: J Am Acad Dermatol. S0190-9622(24): 00539-5, 2024, 11)Sayed CJ. et al.: Obstet Gynecol. 137(4): 731-746, 2021, 12)Sachdeva M. et al.: J Cutan Med Surg. 26(2): 176-180, 2022, 13)Marzano AV. et al.: Br J Dermatol. 184(1): 133-140, 2021, 14)Amat-Samaranch V. et al.: Ther Adv Chronic Dis. 12: 1-34, 2021, 15)Frew JW. et al.: Ther Adv Chronic Dis. 10: 1-24, 2019, 16)Dauden E. et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. 32(1): 129-144, 2018, 17)Navrazhina K. et al.: J Allergy Clin Immunol. 147(6): 2213-2224, 2021

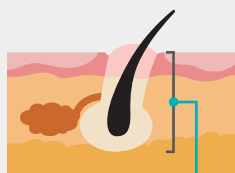
化膿性汗腺炎 (HS) の病態・疫学¹⁾

- HSは、毛包の慢性・炎症性・再発性の消耗性皮膚疾患です。通常、思春期以降、アポクリン腺の多い部位の皮膚深層に有痛性炎症性病変が生じます。好発部位は腋窩と鼠径、肛門性器部、臀部です¹⁾。
- 日本における有病率は、HSの大規模調査が行われていないため、いまだに不明ですが、日本皮膚科学会研修施設(677施設)を対象にしたアンケート調査では症例数が100例²⁾、300例³⁾の2件の報告があります。また、国内ではHSの発症は男性に多く、男女比は2~3:1^{2,3)}です。
- 好発年齢は平均40.1歳であり²⁾、好発年齢では欧米と日本の間で有意な差はありません¹⁾。
- 罹病期間は、日本の報告では約7年でした^{2,3)}。
- 好発部位は男性の場合、欧米、日本ともに肛門周囲、臀部が多い²⁻⁴⁾。女性は腋窩、外陰部に最も好発します²⁻⁴⁾。一方、全体としては欧米では腋窩、外陰部に最も好発し⁴⁻⁶⁾、日本では臀部が約半数を占めます^{2,3)}。

HSは慢性炎症性疾患です (海外データ)

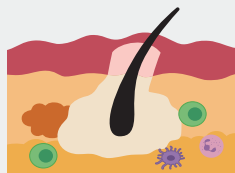
終毛の毛包の過角化により生じた過剰なケラチン残屑が毛包を閉塞させる^{7,8)}

毛包の閉塞



免疫細胞(単球、マクロファージ、樹状細胞、好中球、B細胞及びT細胞)が活性化され炎症性サイトカインを放出する⁸⁻¹⁰⁾。

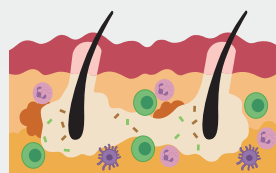
炎症



毛包が拡大して破裂し、膿が周囲組織にあふれ出す¹¹⁾。これにより生じた細菌が病変に定着する^{9,11)}。

その結果、さらに多くの免疫細胞が動員され、炎症が悪化する⁹⁾。

瘻孔形成



炎症性サイトカインは、ケラチノサイトの増殖と抗菌ペプチドの高濃度化を促進する^{10,12)}。

皮膚の肥厚、線維化及び瘢痕¹²⁾



【イメージ図】

慢性炎症はさらなる毛包閉塞を促進する可能性がある¹¹⁾。

1)化膿性汗腺炎診療の手引き策定委員会:日皮会誌(令和3) 131(1), 1-28. 2)Kurokawa I et al.: J Dermatol. 42(7): 747-749, 2015. 3)Hayama K et al.: J Dermatol. 47(7): 743-748, 2020. 4)Revuz J.: J Eur Acad Dermatol Venereol. 23(9): 985-998, 2009. 5)Jemec GBE et al.: N Eng J Med. 366(2): 158-164, 2012. 6)Jemec GB et al.: J Am Acad Dermatol. 35(2 Pt 1): 191-194, 1996. 7)von Laffert, et al.:Exp Dermatol. 19(6):533-537, 2010. 8)Ferris & Harding. Wounds. 15(1):53-57, 2019. 9)Zouboulis, et al.:Exp Dermatol. 29(12):1154-1170, 2020. 10)Liang, et al.:J Exp Med. 203(10):2271-2279, 2006. 11)Nazary, et al.:Eur J Dermatol. 672(1-3):1-8, 2011. 12)Yao & Thomson. Dermatol Online J. 23(7):1-7, 2017.

化膿性汗腺炎の診断基準¹⁾

HSの確定診断には、下記3つの項目を満たす必要がある²⁾。

- i) 皮膚深層に生じる有痛性結節、膿瘍、瘻孔、及び瘢痕など典型的な皮疹が認められる。
- ii) 複数の解剖学的部位に1個以上の皮疹が認められる。好発部位は腋窩、鼠径、会陰、臀部、乳房下部と乳房間の間擦部である。
- iii) 慢性に経過し、再発をくり返す。

また、以下の2つはHSの診断を補助する所見である。

- iv) HSの家族歴。
- v) 微生物の培養検査で陰性、あるいは、皮膚常在菌のみを検出。

Hurley病期分類^{3,4)}

1989年にHurleyによって重症度分類が提唱され、世界的に広く使用されている³⁾。

病期I (軽度)



単発あるいは多発する膿瘍形成。瘻孔や瘢痕はない。

病期II (中等度)



瘻孔や瘢痕形成を伴う再発性の膿瘍。単発でも多発でもよいが、離れた解剖学的部位に複数の病変がある。

病期III (重度)



広範囲あるいはそれに近い範囲に病変がみられ、その病変が全体に互いに交差する瘻孔と膿瘍を形成する。

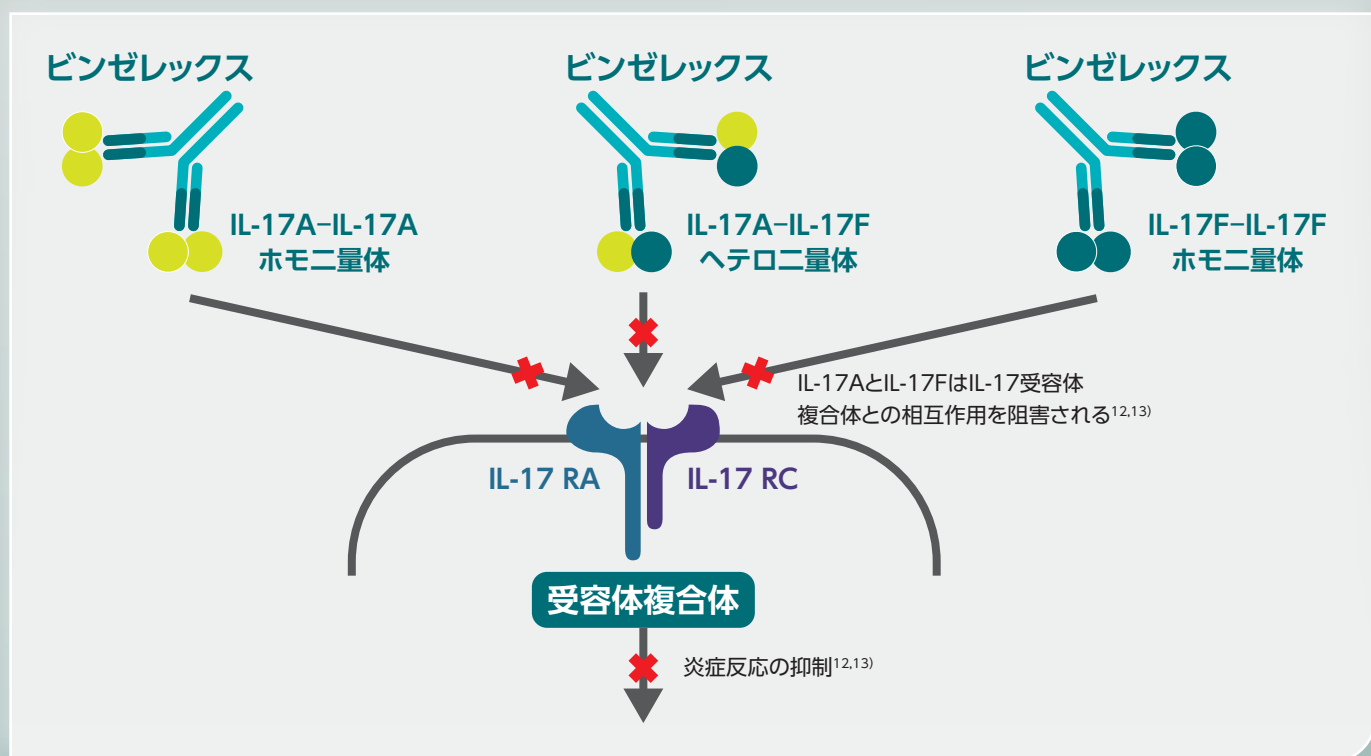
1) Zouboulis C C. et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. 29(4): 619-644, 2015

2) van der Zee H H et al.: J Am Acad Dermatol. 73(5 Suppl 1): S23-S26, 2015

3) 化膿性汗腺炎診療の手引き策定委員会: 日皮会誌(令和3) 131(1), 1-28

4) Sabat R. et al.: Nat Rev Dis Primers. 6(1): 18, 2020より改変

化膿性汗腺炎におけるビンゼレックスの作用機序

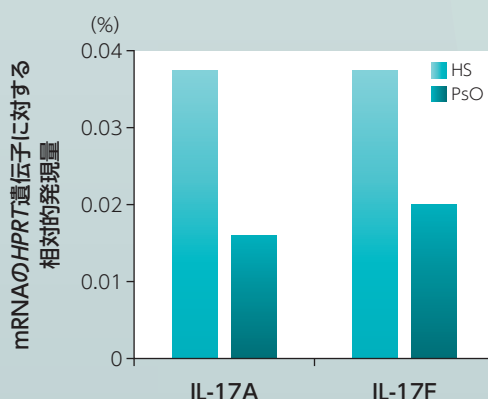


- IL-17AとIL-17Fの2種類のサイトカインは化膿性汗腺炎患者の病変組織で上昇しており、高いレベルの発現を示す¹⁻⁶⁾。
- 血清中IL-17Aは化膿性汗腺炎においてより強力なサイトカインであるが⁷⁾、IL-17Fの方が発現量が多い^{7,8)}。
- IL-17Aのみを標的とすると、IL-17Fホモ二量体がIL-17RA/RC複合体を介してシグナルが伝達され続ける⁹⁾。
- IL-17AとIL-17Fの両方を阻害することで、IL-17Aのみを阻害する場合よりも炎症反応をより大きく抑制することが示されている (*in vitro*)^{10,11)}。

HSではIL-17A及びIL-17Fの増加が認められる

IL-17FはIL-17Aとの相同性が50%と高いが¹⁴⁾、その他のファミリーメンバーはより相同性が低い¹⁴⁾。

複数の独立した試験で、HSの病変ではIL-17A及びIL-17Fがともに増加することが示されている¹⁵⁻¹⁷⁾。



方法 HS患者の皮膚病変におけるメデイエーターの発現レベルを個別に定量し、健常人の皮膚および乾癬の皮膚病変における発現パターンと比較するために、全層の皮膚生検サンプルを定量的逆転写PCR (RT-qPCR)で分析した。

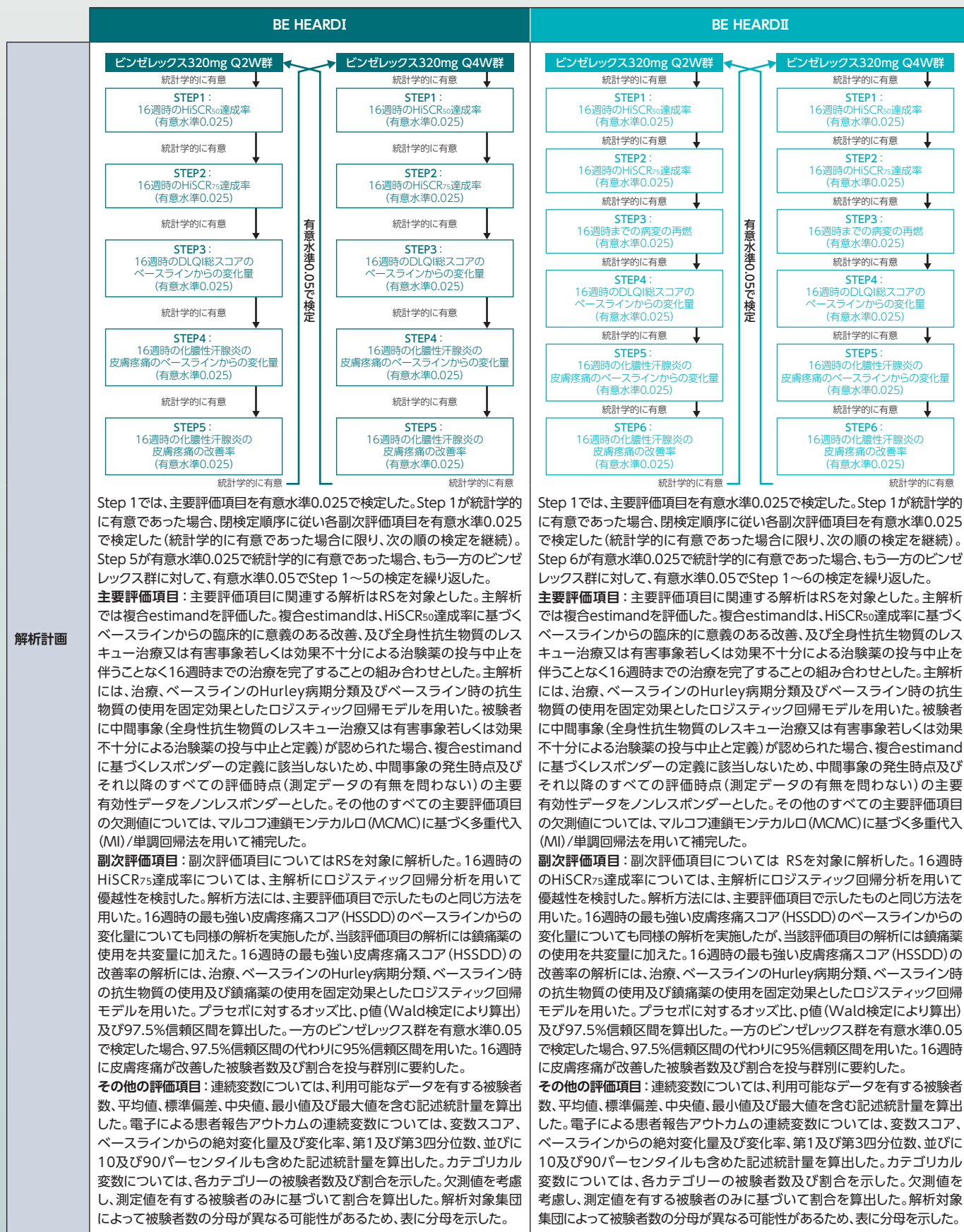
IL-17は、炎症部位に好中球遊走を誘導する役割がある¹⁸⁾。

1)Flora A. et al.: Exp Dermatol. 32(6): 869-877, 2023. 2)Kashetsky N. et al.: J Cutan Med Surg. 26(1): 79-86, 2022. 3)Navrazhina K. et al.: Br J Dermatol. 182(4): 1045-1047, 2020. 4)Kim J. et al.: J Allergy Clin Immunol. 152(3): 656-666, 2023. 5)Rumberger BE. et al.: Inflamm Res. 69(10): 967-973, 2020. 6)Krueger JG. et al.: Br J Dermatol. 190(2): 149-162, 2024. 7)Reich K. et al.: Lancet. 397(10273): 487-498, 2021. 8)Navarro-Compá V. et al.: Front Immunol. 14: 1191782, 2023. 9)Fletcher JM. et al.: Clin Exp Immunol. 201(2): 121-134, 2020. 10)BIMZELX®EU SmPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelix-epar-product-information_en.pdf 2024年8月参照. 11)Cole S. et al.: Front Immunol. 11: 585134, 2020. 12)Glatt S. et al.: Ann Rheum Dis. 77(4): 523-532, 2018. 13)Van Baarsen LG. et al.: Arthritis Res Ther. 16(4): 426, 2014 より作図. 14)Pappu R. et al.: Immunology. 134(1):8-16, 2011. 15)Witte-Hädel E. et al.: J Invest Dermatol. 139(6): 1294-1305, 2019. 16)Navrazhina K. et al.: J Am Acad Dermatol. 86(2): 322-330, 2022. 17)Navrazhina K. et al.: Br J Dermatol. 182(4):1045-1047, 2020. 18)Glatt S. et al.: Ann Rheum Dis.77(4): 523-532,2018.

海外第Ⅲ相二重盲検比較試験：HS0003試験 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験：HS0004試験 BE HEARDI/II試験

【試験概要】

	BE HEARDI	BE HEARDII	
主要目的	中等度から重度の化膿性汗腺炎(HS)の被験者におけるビンゼレックスの有効性と安全性を評価すること。	中等度から重度の化膿性汗腺炎(HS)の被験者におけるビンゼレックスの有効性と安全性を評価すること。	
対象	<p>中等度から重度の化膿性汗腺炎患者505例</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上の患者 ● ベースライン前に化膿性汗腺炎と診断されてから少なくとも6ヵ月経過している患者 ● スクリーニング時とベースライン時の両方で少なくとも2つの異なる解剖学的領域にHS病変があり、そのうち1つが少なくともHurley Stage IIまたはHurley Stage IIIの患者 ● スクリーニング時とベースライン時の両方で中等度から重度のHSを有している患者 ● HSの治療のための全身抗生物質療法に対する反応が不十分であった患者 	<p>中等度から重度の化膿性汗腺炎患者463例</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上の患者 ● ベースライン前に化膿性汗腺炎と診断されてから少なくとも6ヵ月経過している患者 ● スクリーニング時とベースライン時の両方で少なくとも2つの異なる解剖学的領域にHS病変があり、そのうち1つが少なくともHurley Stage IIまたはHurley Stage IIIの患者 ● スクリーニング時とベースライン時の両方で中等度から重度のHSを有している患者 ● HSの治療のための全身抗生物質療法に対する反応が不十分であった患者 	
デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	
投与方法	<p>導入期間(0~16週時)【無作為化解析対象集団：505例】</p> <p>ビンゼレックスQ2W群、ビンゼレックスQ2W/Q4W群、ビンゼレックスQ4W群、プラセボ/ビンゼレックスQ2W群に2:2:2:1の割合で無作為に割り付け、用法及び用量は以下の通りとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ビンゼレックスQ2W群(289例)：ビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与。 ● ビンゼレックスQ4W群(144例)：ビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与。 ● プラセボ群(72例)：プラセボを2週間隔で投与。 <p>維持期間(16~48週時)【維持期間解析対象集団：448例】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ビンゼレックスQ2W群(129例)：16週以降もビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与。 ● ビンゼレックスQ2W/Q4W群(129例)：16週以降はビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与。 ● ビンゼレックスQ4W群(125例)：16週以降もビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与。 ● プラセボ/ビンゼレックスQ2W群(65例)：16週以降はビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与。 	<p>導入期間(0~16週時)【導入期間完了例：463例】</p> <p>ビンゼレックスQ2W群、ビンゼレックスQ2W/Q4W群、ビンゼレックスQ4W群、プラセボ/ビンゼレックスQ2W群に2:2:2:1の割合で無作為に割り付け、用法及び用量は以下の通りとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ビンゼレックスQ2W群(289例)：ビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与。 ● ビンゼレックスQ4W群(144例)：ビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与。 ● プラセボ群(72例)：プラセボを2週間隔で投与。 <p>維持期間(16~48週時)【維持期間解析対象集団：387例】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ビンゼレックスQ2W群(129例)：16週以降もビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与。 ● ビンゼレックスQ2W/Q4W群(129例)：16週以降はビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与。 ● ビンゼレックスQ4W群(125例)：16週以降もビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与。 ● プラセボ/ビンゼレックスQ2W群(65例)：16週以降はビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与。 	
有効性	主要評価項目 (検証的解析項目)	HiSCR ₅₀ 達成率[16週時]	HiSCR ₅₀ 達成率[16週時]
	副次評価項目	HiSCR ₇₅ 達成率[16週時]、DLQIの総スコアのベースラインからの絶対変化量[16週時]、ベースラインのスコアが3以上の患者におけるHSSDD反応率[16週時]、HSSDDによる皮膚疼痛スコアのベースラインからの絶対変化量[16週時] 等	HiSCR ₇₅ 達成率[16週時]、DLQIの総スコアのベースラインからの絶対変化量[16週時]、ベースラインのスコアが3以上の患者におけるHSSDD反応率[16週時]、HSSDDによる皮膚疼痛スコアのベースラインからの絶対変化量 等
	その他の評価項目	HiSCR ₅₀ 、HiSCR ₇₅ 達成率[16週以外の時点]、HiSCR ₉₀ (全ての評価時点)、DLQIの総スコアのベースラインからの絶対変化量[16週以外の時点]、ベースラインのスコアが3以上の患者におけるHSSDD反応率[2週時]、病変が再燃した患者の割合[16週時、48週時]、病変数(膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔)のベースラインからの減少率 等	HiSCR ₅₀ 、HiSCR ₇₅ 達成率[16週以外の時点]、HiSCR ₉₀ (全ての評価時点)、DLQIの総スコアのベースラインからの絶対変化量[16週以外の時点]、ベースラインのスコアが3以上の患者におけるHSSDD反応率[2週時]、病変が再燃した患者の割合[16週時、48週時]、病変数(膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔)のベースラインからの減少率 等
安全性	副次評価項目	治験期間中発生した治療関連有害事象(TEAE)の割合、治験期間中に発生した重篤な有害事象の割合	治験期間中発生した治療関連有害事象(TEAE)の割合、治験期間中に発生した重篤な有害事象の割合
解析計画	<p>主要及び副次評価項目の多重比較について、全体的に有意水準0.05で第1種の過誤をコントロールするため、並列型ゲートキーピング法の枠組みの下で閉検定手順を適用した。当該枠組みの下で、はじめにファミリーワイズの第1種過誤率を0.025($\alpha/2$)に設定し、プラセボ群とビンゼレックス320mg Q4W群及びビンゼレックス320mg Q2W群をそれぞれ比較した。各ビンゼレックス群で、主要及び副次評価項目に対して下図に示す閉検定手順を同時に実施した。治験実施計画書初版では、病変の再燃を副次評価項目として閉検定手順に含めていたが、化膿性汗腺炎における当該評価項目の定義について一致した見解が得られていないことを踏まえ、治験実施計画書改訂第5版において当該評価項目を閉検定手順から除外し、その他の評価項目とする改訂を行った。</p>	<p>主要及び副次評価項目の多重比較について、全体的に有意水準0.05で第1種の過誤をコントロールするため、並列型ゲートキーピング法の枠組みの下で閉検定手順を適用した。当該枠組みの下で、はじめにファミリーワイズの第1種過誤率を0.025($\alpha/2$)に設定し、プラセボ群とビンゼレックス320mg Q4W群及びビンゼレックス320mg Q2W群をそれぞれ比較した。各ビンゼレックス群で、主要及び副次評価項目に対して下図に示す閉検定手順を同時に実施した。</p>	

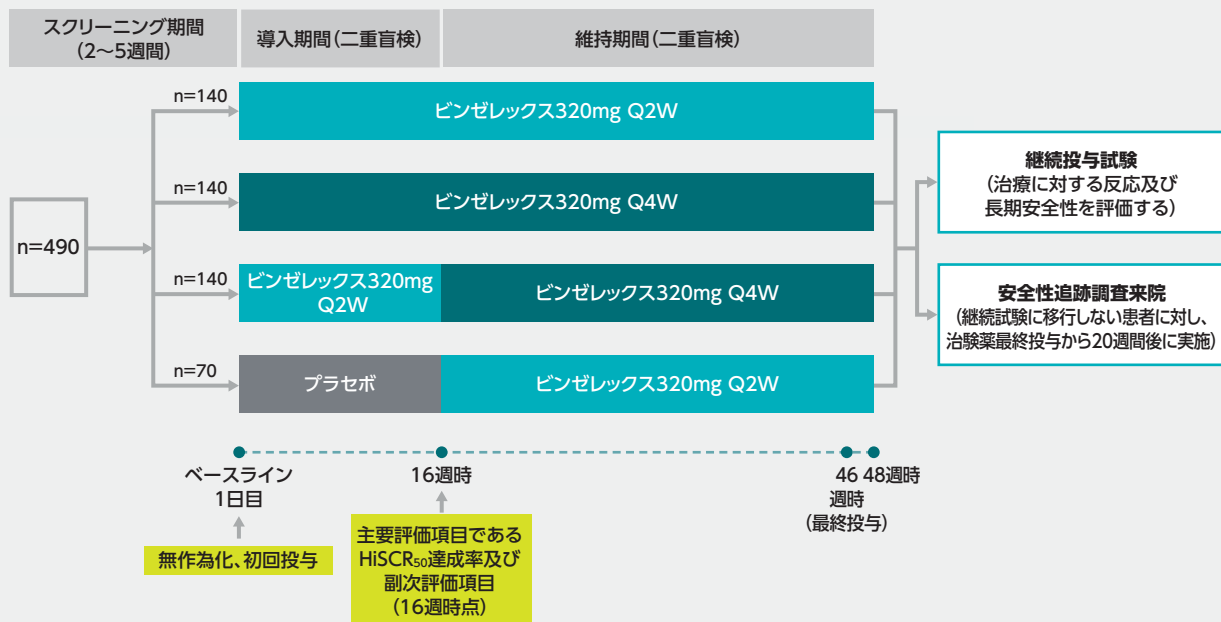


6. 用法及び用量 (抜粋)

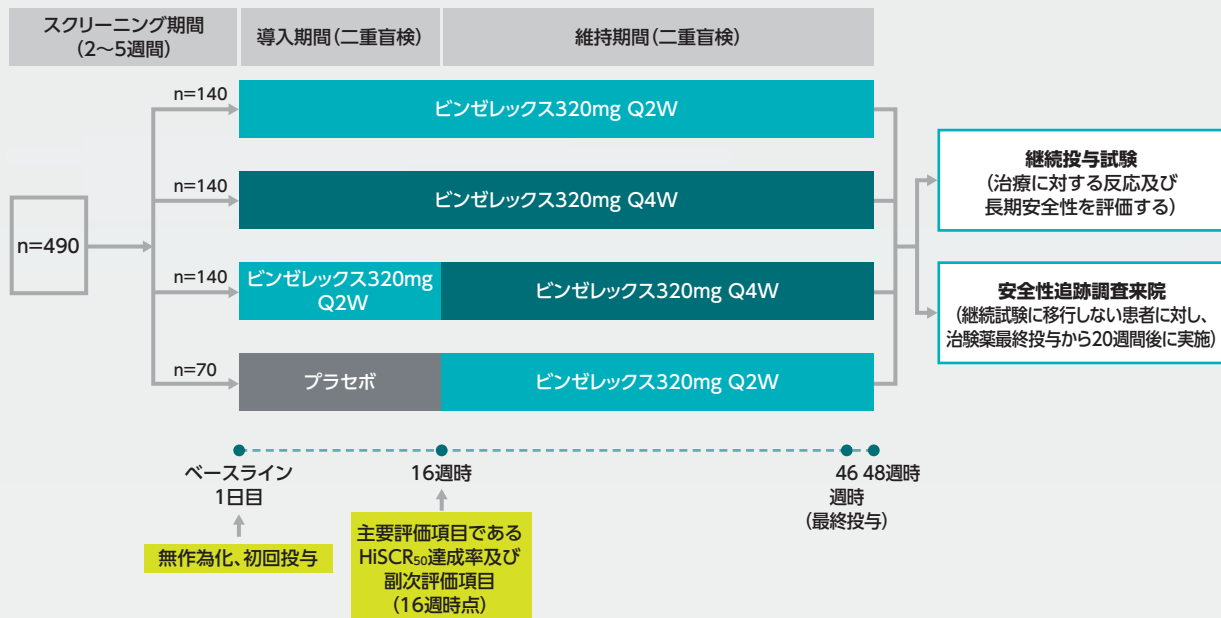
通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回320mgを初回から16週までは2週間隔で皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜2週間隔又は4週間隔を選択することができる。

[試験デザイン]

BE HEARD I



BE HEARD II



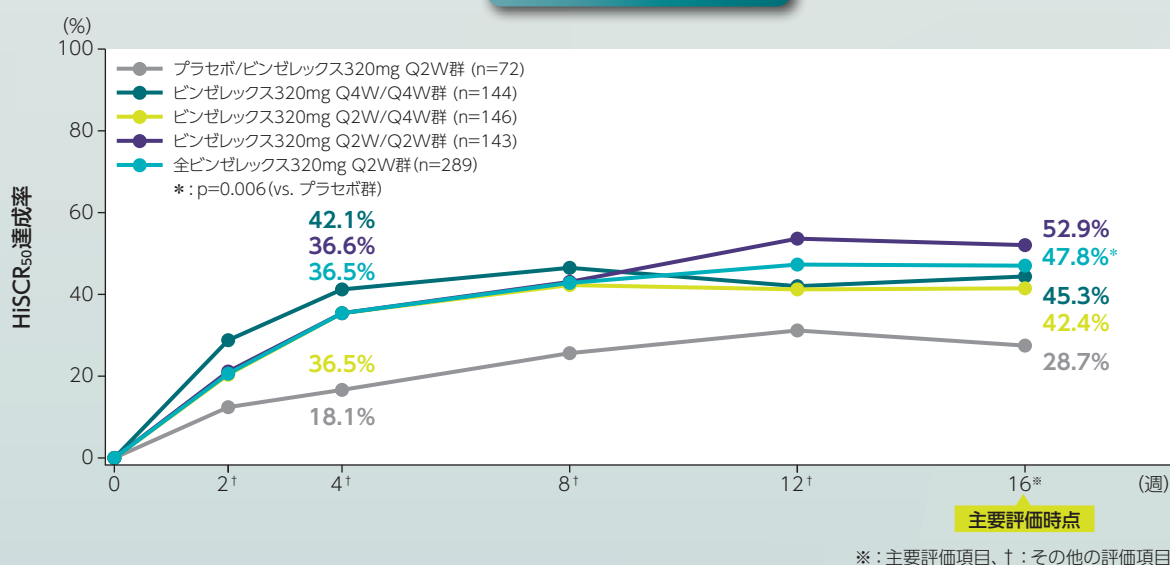
HiSCR₅₀達成率(mNRI ALL-ABX)

[16週時：主要評価項目(検証的な解析項目)、16週以外の時点：その他の評価項目]

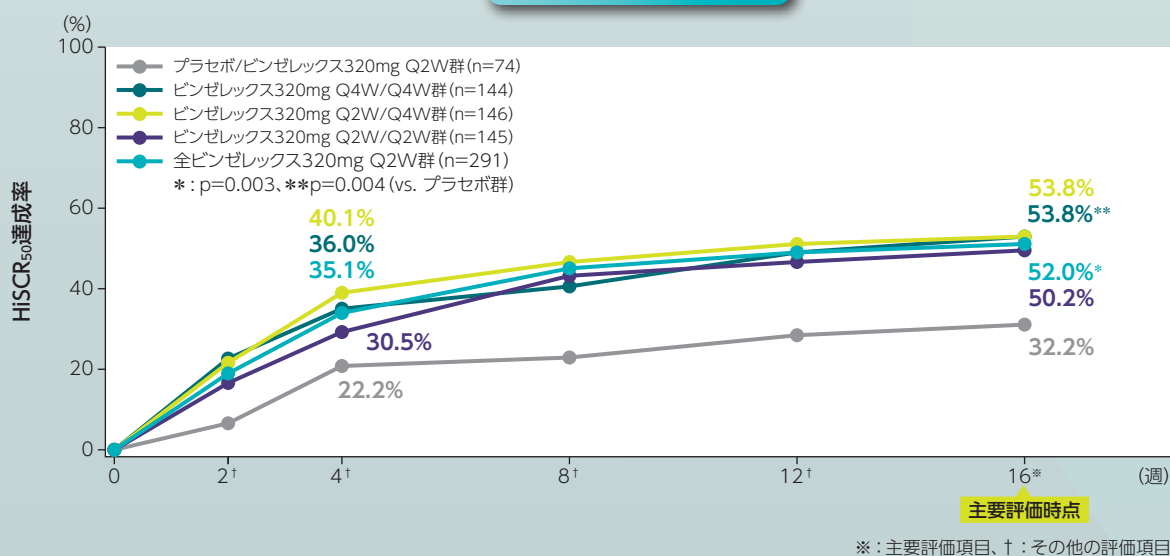
BE HEARDIにおいて、16週時のHiSCR₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群47.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群45.3%、プラセボ群28.7%で、全ビンゼレックス320mg Q2W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示されました(プラセボ群に対するオッズ比:2.234、97.5% CI:1.159~4.307、p=0.006、ロジスティック回帰分析)。

BE HEARDIIにおいて、16週時のHiSCR₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群52.0%、ビンゼレックス320mg Q4W群53.8%、プラセボ群32.2%で、全ビンゼレックス320mg Q2W群及びビンゼレックス320mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示されました(それぞれのプラセボ群に対するオッズ比:2.287、2.422、97.5% CI:1.220~4.291、1.221~4.804、p=0.003、0.004、ロジスティック回帰分析)。

BE HEARDI



BE HEARDII



解析集団：無作為化解析対象集団

16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療、ベースラインのHurley病期分類、ベースライン時の抗生物質の使用)

MI-MCMC、両側検定、有意水準0.025

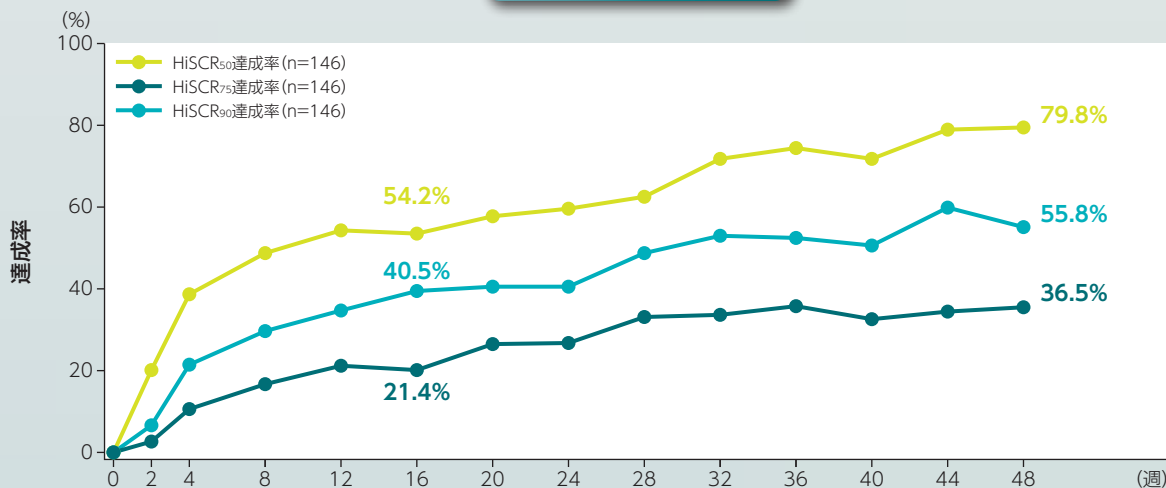
承認時評価資料:海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 HS0003試験(2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.2)
承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 HS0004試験(2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.3)

ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群のHiSCR_{50/75/90}達成率(OC) [その他の評価項目]

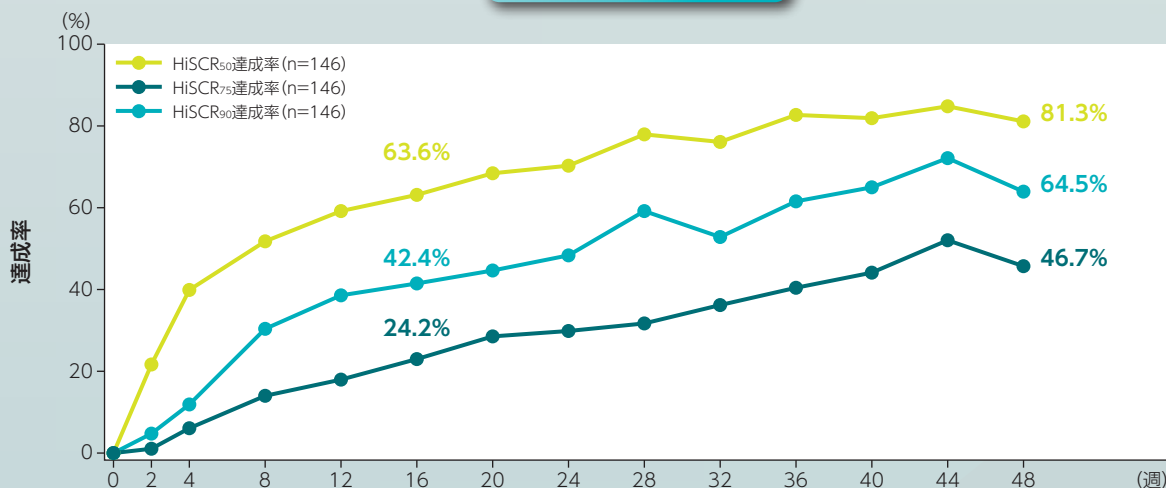
BE HEARDIにおいて、HiSCR_{50/75/90}達成率はそれぞれ16週時：54.2%・40.5%・21.4%、48週時：79.8%・55.8%・36.5%でした。

BE HEARDIIにおいて、HiSCR_{50/75/90}達成率はそれぞれ16週時：63.6%・42.4%・24.2%、48週時：81.3%・64.5%・46.7%でした。

BE HEARDI



BE HEARDII



解析対象：無作為化解析対象集団
OC (欠損値の補完を行わないデータ)

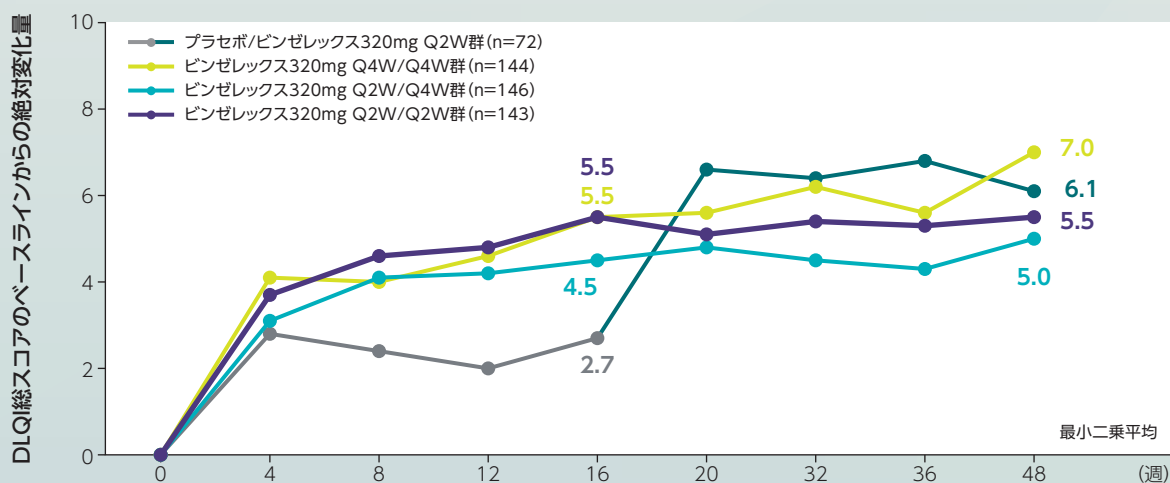
DLQIの総スコアのベースラインからの絶対変化量

(mNRI ALL-ABX) [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

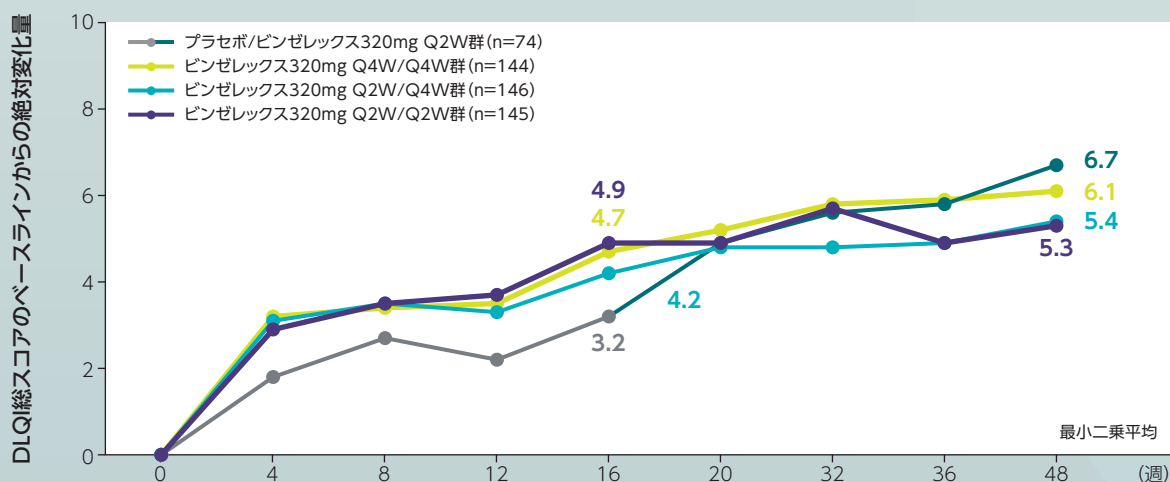
BE HEARDIにおいて、16週時のDLQI総スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均)は、プラセボ群の-2.532(95%信頼区間：-4.069~-0.996)と比較してビンゼレックス320mg Q2W群で-5.214であり、統計学的に有意でした[p<0.001、ANCOVA(共変量:ベースライン値)]。一方、ビンゼレックス320mg Q4W群では-5.106でした(名目上のp=0.002、ANCOVA)。48週時のDLQI総スコアのベースラインからの変化量はプラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群で-6.1、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で-7.0、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で-5.0、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で-5.5でした。

BE HEARDIIにおいて、16週時のDLQI総スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均)は、プラセボ群で-2.382(95%信頼区間：-3.636~-1.128)と比較してビンゼレックス320mg Q4W群で-4.776(95%信頼区間：-5.813~-3.738)、及びビンゼレックス320mg Q2W群で-4.692(95%信頼区間：-5.486~-3.897)でした[共に名目上のp<0.001、p<0.001、ANCOVA(共変量:ベースライン値)]。

BE HEARDI



BE HEARDII



解析対象：無作為化解析対象集団 ANCOVA(固定効果：治療、ベースラインのHurley病期分類及びベースライン時の抗生物質の使用、共変量：ベースライン値) 有意水準：0.025
患者に中間事象(全身性抗生物質のレスキュー治療又は有害事象若しくは効果不十分による試験薬の投与中止と定義)が認められた場合、複合estimandに基づくレスポンドの定義に該当しないため、中間事象の発生時点及びそれ以降のすべての評価時点(測定データの有無を問わない)の主要有効性データをノンレスポンドとした。その他のすべての主要評価項目の欠測値については、マルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)に基づく多重代入(MI)/単調回帰法を用いて補完した。

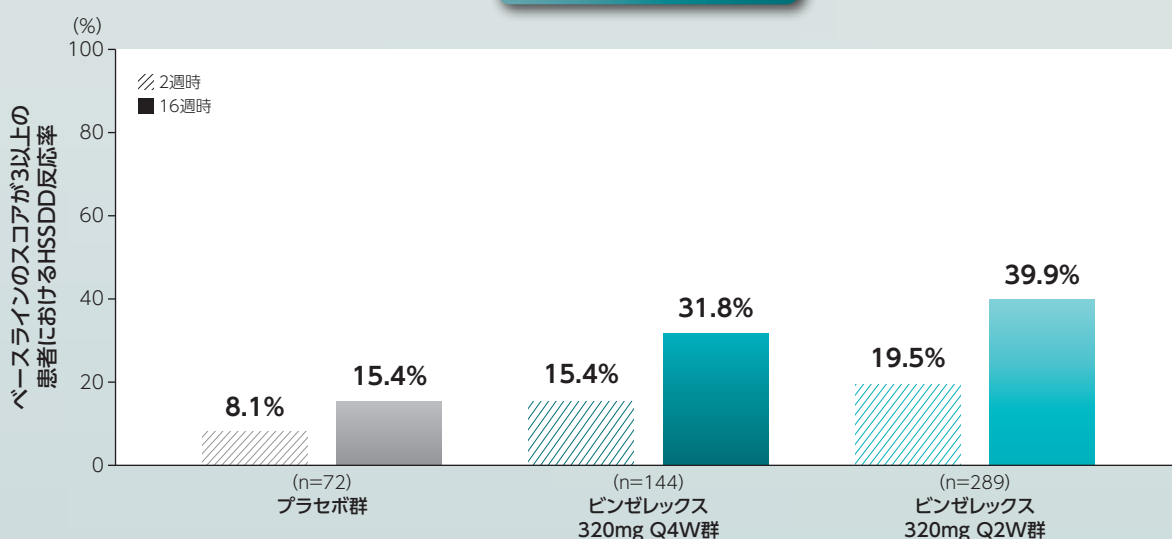
承認時評価資料:海外第III相二重盲検比較試験成績 HS0003試験(2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.2)
承認時評価資料:国際共同第III相二重盲検比較試験成績 HS0004試験(2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.3)

2週時及び16週時のベースラインのスコアが3以上の患者におけるHSSDD反応率(OC) [副次評価項目、その他の評価項目]

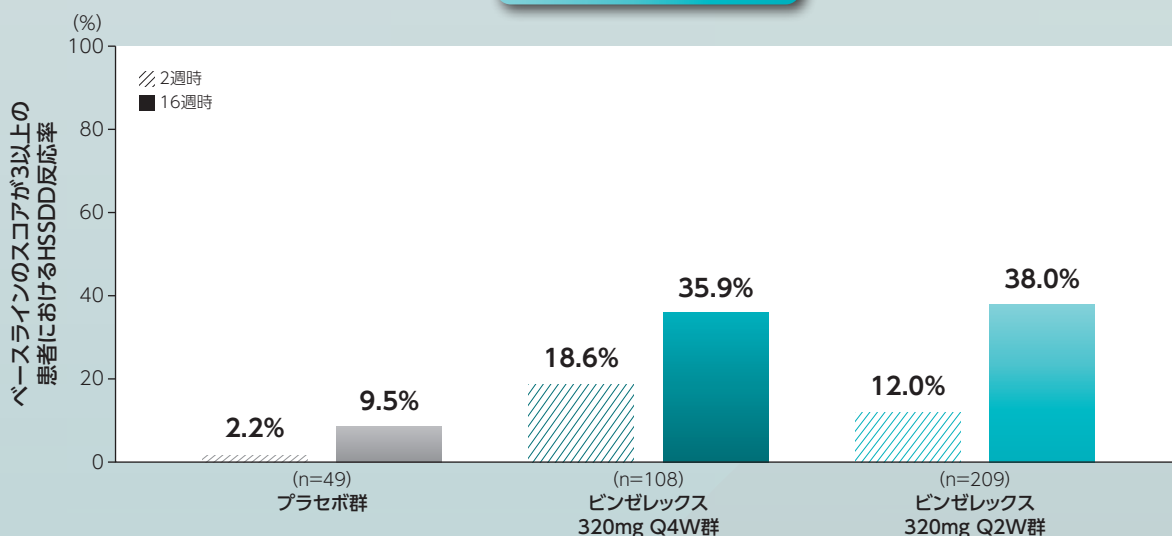
BE HEARDIにおいて、2週時のベースラインのスコアが3以上の患者におけるHSSDD反応率はビンゼレックス320mg Q2W群19.5%、ビンゼレックス320mg Q4W群15.4%、プラセボ群8.1%でした。16週時のベースラインのスコアが3以上の患者におけるHSSDD反応率はビンゼレックス320mg Q2W群39.9%、ビンゼレックス320mg Q4W群31.8%、プラセボ群15.4%でした。

BE HEARDIIにおいて、2週時のベースラインのスコアが3以上の患者におけるHSSDD反応率はビンゼレックス320mg Q2W群12.0%、ビンゼレックス320mg Q4W群18.6%、プラセボ群2.2%でした。16週時のベースラインのスコアが3以上の患者におけるHSSDD反応率はビンゼレックス320mg Q2W群38.0%、ビンゼレックス320mg Q4W群35.9%、プラセボ群9.5%でした。

BE HEARDI



BE HEARDII



解析集団：無作為化解析対象集団
OC(欠測値の補完を行わないデータ)

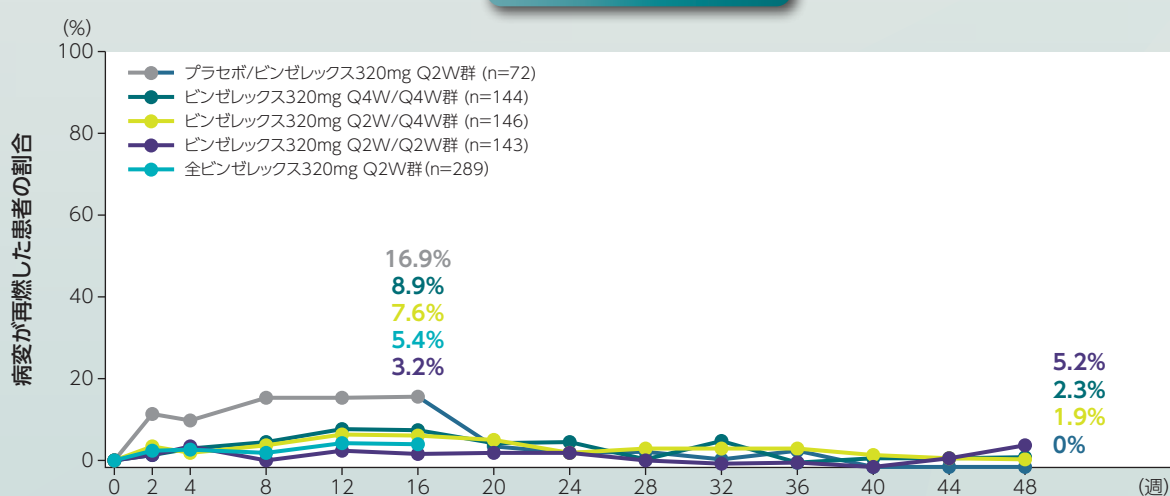
承認時評価資料:海外第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 HS0003試験(2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.2)
承認時評価資料:国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験成績 HS0004試験(2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.3)

病変が再燃した患者の割合 (OC) [その他の評価項目]

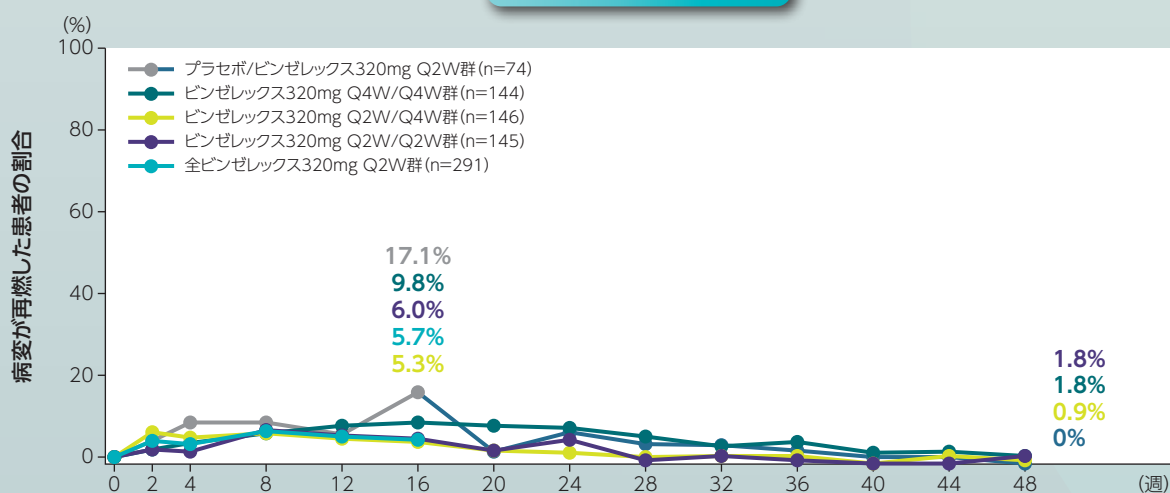
BE HEARDIIにおいて、16週時の病変が再燃した患者の割合は全ビンゼレックス320mg Q2W群5.4%、ビンゼレックス320mg Q4W群8.9%、プラセボ群16.9%でした。また48週時の病変が再燃した患者の割合はビンゼレックス320mg Q2W群5.2%、ビンゼレックス320mg Q4W群2.3%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で1.9%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では0%でした。

BE HEARDIにおいて、16週時の病変が再燃した患者の割合は全ビンゼレックス320mg Q2W群5.7%、ビンゼレックス320mg Q4W群9.8%、プラセボ群17.1%でした。また48週時の病変が再燃した患者の割合はビンゼレックス320mg Q2W群1.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群1.8%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で0.9%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では0%でした。

BE HEARDI



BE HEARDII



解析集団：無作為化解析対象集団

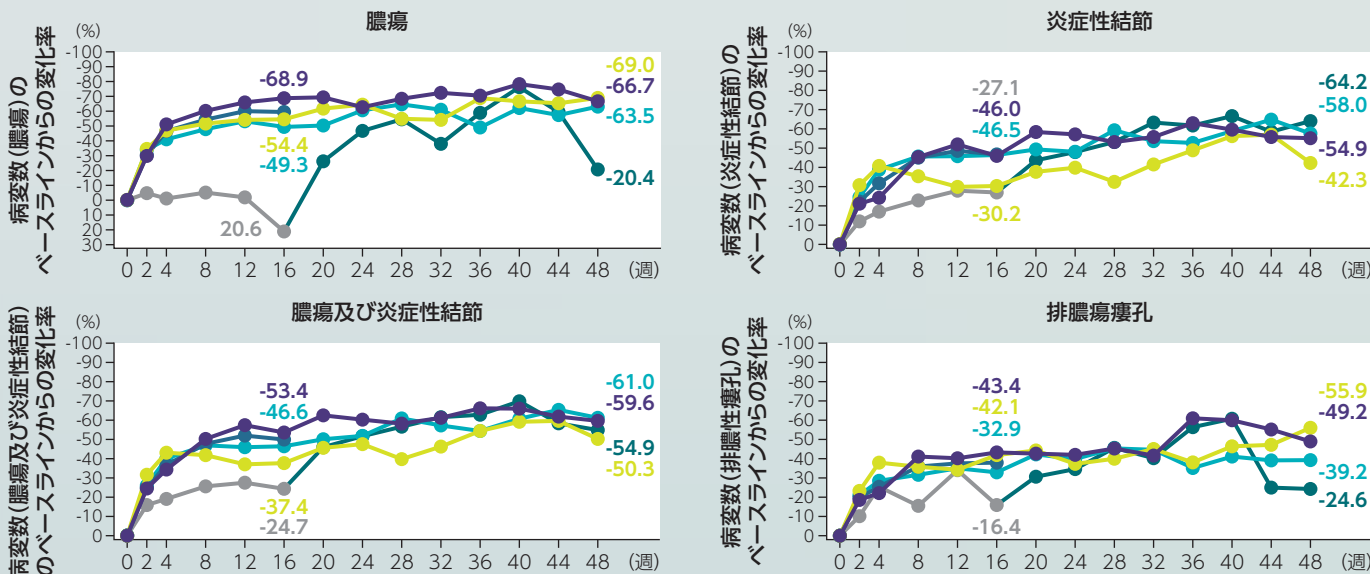
OC (欠測値の補完を行わないデータ。本集団の中間事象後の利用可能データは、すべてデータベースに記録されている通りに要約されており、欠落しているデータはすべて欠落したままで取り扱った)

病変数(膿瘍、炎症性結節、膿瘍及び炎症性結節、並びに排膿性瘻孔)のベースラインからの減少率(mNRI ALL-ABX) [その他の評価項目]

BE HEARDI及びBE HEARDIIにおける膿瘍・炎症性結節・膿瘍及び炎症性結節・排膿性瘻孔の変化率は16週時、48週時それぞれ以下の通りでした。

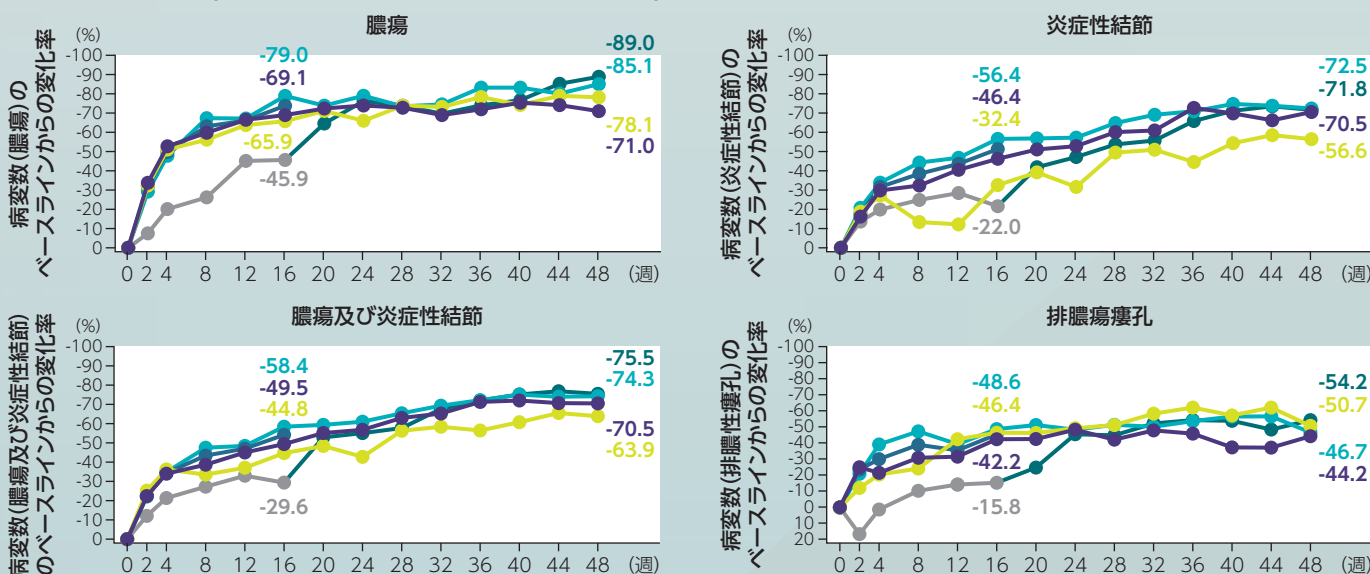
BE HEARDI

● プラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群(n=72) ● ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群(n=144) ● ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群(n=146)
 ● ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群(n=143) ● 全ビンゼレックス320mg Q2W群(n=289)



BE HEARDII

● プラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群(n=74) ● ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群(n=144) ● ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群(n=146)
 ● ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群(n=145) ● 全ビンゼレックス320mg Q2W群(n=291)



解析対象:無作為化解析対象集団
MI-MCMC

承認時評価資料:海外第III相二重盲検比較試験成績 HS0003試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.2)
承認時評価資料:国際共同第III相二重盲検比較試験成績 HS0004試験 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.1.3)

有害事象(導入期間+維持期間)

BE HEARDI

0~48週時における有害事象発現率はプラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群で92.3%(60/65例)、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で85.3%(122/143例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で85.5%(124/145例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で89.4%(126/141例)でした。

治験薬と関連ありと判断されたものはプラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群で口腔真菌感染3例(4.6%)、湿疹3例(4.6%)、下痢2例(3.1%)等、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で口腔カンジダ症11例(7.7%)、下痢6例(4.2%)、頭痛5例(3.5%)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で口腔カンジダ症15例(10.3%)、毛包炎5例(3.4%)、下痢4例(2.8%)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で口腔カンジダ症12例(8.5%)、注射部位反応5例(3.5%)、汗腺炎5例(3.5%)等でした。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群で13.8%(9/65例)、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で9.1%(13/143例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で6.9%(10/145例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で5.7%(8/141例)であり、主なものはプラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群で汗腺炎3例(4.6%)、精神医学的評価異常2例(3.1%)、下痢1例(1.5%)等、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で下痢3例(2.1%)、精神医学的評価異常3例(2.1%)、クローン病1例(0.7%)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で口腔カンジダ症3例(2.1%)、唾液腺腫瘍1例(0.7%)、注射部位紅斑1例(0.7%)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群でうつ血性心不全、下痢、倦怠感 各1例(0.7%)等でした。

0~48週時	プラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群 (n=65)	ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群 (n=143)	ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群 (n=145)	ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群 (n=141)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
すべての有害事象	60(92.3)	122(85.3)	124(85.5)	126(89.4)
重篤な有害事象	6(9.2)	13(9.1)	8(5.5)	13(9.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	9(13.8)	13(9.1)	10(6.9)	8(5.7)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	28(43.1)	65(45.5)	72(49.7)	66(46.8)
高度の有害事象	7(10.8)	11(7.7)	7(4.8)	17(12.1)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1(0.7)
治験薬と関連ありと判断された有害事象の詳細	口腔真菌感染3例(4.6%)、湿疹3例(4.6%)、下痢2例(3.1%)等	口腔カンジダ症11例(7.7%)、下痢6例(4.2%)、頭痛5例(3.5%)等	口腔カンジダ症15例(10.3%)、毛包炎5例(3.4%)、下痢4例(2.8%)等	口腔カンジダ症12例(8.5%)、注射部位反応5例(3.5%)、汗腺炎5例(3.5%)等
重篤な有害事象の詳細	心房細動、アフタ性潰瘍、眼窩周囲蜂巣炎 各1例(1.5%)、等	汗腺炎3例(2.1%)、自殺念慮2例(1.4%)、回転性めまい1例(0.7%)等	急性冠症候群、潰瘍性大腸炎、歯膿瘍 各1例(0.7%)等	汗腺炎3例(2.1%)、蜂巣炎2例(1.4%)、急性心不全1例(0.7%)等
治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細	汗腺炎3例(4.6%)、精神医学的評価異常2例(3.1%)、下痢1例(1.5%)等	下痢3例(2.1%)、精神医学的評価異常3例(2.1%)、クローン病1例(0.7%)等	口腔カンジダ症3例(2.1%)、唾液腺腫瘍1例(0.7%)、注射部位紅斑1例(0.7%)等	うつ血性心不全、下痢、倦怠感 各1例(0.7%)等
死亡に至った有害事象の詳細				うつ血性心不全1例(0.7%)

BE HEARD II

0～48週時における有害事象発現率はプラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群で76.8% (53/69例)、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で79.6% (113/142例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で87.7% (128/146例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で84.7% (122/144例) でした。

治験薬と関連ありと判断された有害事象はプラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群で下痢、口腔カンジダ症、湿疹 各3例(4.3%)等、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で口腔カンジダ症11例(7.7%)、外陰部膣カンジダ症8例(5.6%)、注射部位疼痛5例(3.5%)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で口腔カンジダ症21例(14.4%)、湿疹8例(5.5%)、注射部位反応7例(4.8%)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で口腔カンジダ症19例(13.2%)、毛包炎8例(5.6%)、上気道感染5例(3.5%)等でした。

治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群で認められず、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で5.6% (8/142例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で6.8% (10/146例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で6.3% (9/144例) であり、主なものはビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で顕微鏡的大腸炎、脂肪肝、肝細胞損傷 各1例(0.7%)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で汗腺炎4例(2.7%)、眼瞼炎、顕微鏡的大腸炎 各1例(0.7%)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で汗腺炎2例(1.4%)、潰瘍性大腸炎、下痢 各1例(0.7%)等でした。

0～48週時	プラセボ/ビンゼレックス 320mg Q2W群 (n=69)	ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群 (n=142)	ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群 (n=146)	ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群 (n=144)
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
すべての有害事象	53 (76.8)	113 (79.6)	128 (87.7)	122 (84.7)
重篤な有害事象	2 (2.9)	7 (4.9)	5 (3.4)	10 (6.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	8 (5.6)	10 (6.8)	9 (6.3)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	21 (30.4)	50 (35.2)	77 (52.7)	72 (50.0)
高度の有害事象	5 (7.2)	14 (9.9)	8 (5.5)	13 (9.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象の詳細	下痢、口腔カンジダ症、湿疹 各3例(4.3%)等	口腔カンジダ症11例(7.7%)、外陰部膣カンジダ症8例(5.6%)、注射部位疼痛5例(3.5%)等	口腔カンジダ症21例(14.4%)、湿疹8例(5.5%)、注射部位反応7例(4.8%)等	口腔カンジダ症19例(13.2%)、毛包炎8例(5.6%)、上気道感染5例(3.5%)等
重篤な有害事象の詳細	腹痛、虫垂炎 各1例(1.4%)	鉄欠乏性貧血、クローン病、急性胆嚢炎 各1例(0.7%)等	胃腸炎、うつ病、月経過多 各1例(0.7%)等	裂肛、潰瘍性大腸炎、痔瘻 各1例(0.7%)等
治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細		顕微鏡的大腸炎、脂肪肝、肝細胞損傷 各1例(0.7%)等	汗腺炎4例(2.7%)、眼瞼炎、顕微鏡的大腸炎、各1例(0.7%)等	汗腺炎2例(1.4%)、潰瘍性大腸炎、下痢 各1例(0.7%)等

主な有害事象(いずれかの投与群で発現率10%以上)

BE HEARD I

0~48週時	プラセボ/ビンゼレックス 320mg Q2W群 (n=65)	ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群 (n=143)	ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群 (n=145)	ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群 (n=141)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
下痢	7(10.8)	16(11.2)	12(8.3)	15(10.6)
口腔カンジダ症	3(4.6)	13(9.1)	16(11.0)	15(10.6)
コロナウイルス感染	11(16.9)	16(11.2)	23(15.9)	23(16.3)
頭痛	7(10.8)	10(7.0)	16(11.0)	12(8.5)
汗腺炎	19(29.2)	36(25.2)	27(18.6)	22(15.6)

BE HEARD II

0~48週時	プラセボ/ビンゼレックス 320mg Q2W群 (n=69)	ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群 (n=142)	ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群 (n=146)	ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群 (n=144)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
下痢	7(10.1)	10(7.0)	16(11.0)	8(5.6)
口腔カンジダ症	3(4.3)	14(9.9)	25(17.1)	22(15.3)
鼻咽頭炎	2(2.9)	8(5.6)	11(7.5)	16(11.1)
コロナウイルス感染	4(5.8)	6(4.2)	15(10.3)	11(7.6)
頭痛	9(13.0)	13(9.2)	14(9.6)	13(9.0)
汗腺炎	10(14.5)	26(18.3)	31(21.2)	26(18.1)

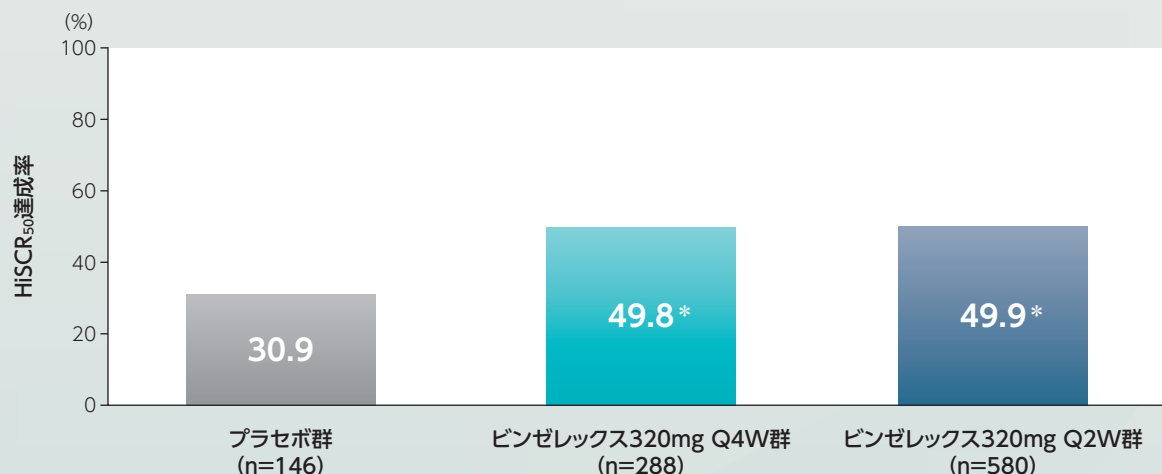
<併合解析※>

目的	HS0003試験及びHS0004試験のデータの複合集団を用いてより正確にビンゼレックスの治療効果を推定することを目的としました。	
対象	Pool E1	HS0003試験及びHS0004試験の二重盲検16週間の治療期間(16週時に診察された患者のみ)の有効性データ(プラセボ群:146例、ビンゼレックス320mg Q4W群:288例、ビンゼレックス320mg Q2W群:580例)
	Pool E2	HS0003試験及びHS0004試験の二重盲検48週間の治療期間(16週時に診察を受け、48週時に診察を完了した患者の両方を含む)の有効性データ(ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群:288例、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群:288例、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群:292例、プラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群:146例)
	Pool S2	HS0003試験及びHS0004試験において、無作為割付けされ、導入期間～維持期間(ベースラインから48週時)の間にビンゼレックス320mgの投与を1回以上受けた患者(ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群:285例、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群:291例、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群:285例)
方法	HS0003試験及びHS0004試験の有効性データ、安全性データを用いて、統合解析を行った。	
有効性	主要評価項目	HiSCR ₅₀ 達成率[16週時]
	その他の評価項目	16週時のレスポダーにおける維持期間のHiSCR ₅₀ 達成率及びHiSCR ₇₅ 達成率[48週時]
解析方法	<p>有効性の主解析では、Pool E1の複合estimandを評価した。複合estimandはHiSCR₅₀達成率に基づくベースラインからの臨床的に意義のある改善、及びレスキュー治療としての全身性抗生物質の使用又は有害事象若しくは効果不十分のための治験薬の中止を伴わず16週時まで試験を完了することの組み合わせとした。</p> <p>16週時以外のすべての評価時点については、その他の評価項目で行い、Poolされた要約は、Pool E1とPool E2を用いて提示した。</p> <p>主要評価項目:本解析においては、ベースライン後に開始したすべての全身性抗生物質による併用治療をレスキュー治療と定義した。主解析には、治療、ベースラインのHurley病期分類、ベースラインの抗生物質の使用及び先行試験を固定効果としたロジスティック回帰分析を用いた。プラセボ群に対するビンゼレックス320mg Q2W群及びビンゼレックス320mg Q4W群のそれぞれのオッズ比、名目上のp値(Wald検定により算出)及び信頼区間を算出した。</p>	

※ 併合解析は事前にISAPに規定されているが、個々の第Ⅲ相臨床試験と異なり、統計学的比較及び対応するp値について多重性の制御はしなかった。そのため、併合解析のp値は多重性を調整していない投与群間の差の程度を示す名目上の値です。

HiSCR₅₀達成率 (Pool E1) [16週時：主要評価項目]

Pool E1での16週時におけるHiSCR₅₀達成率は、ビンゼレックス320mg Q4W群で49.8%、ビンゼレックス320mg Q2W群で49.9%であり、両群ともにプラセボ群に対して有意差が認められました(共に名目上のp<0.001、ロジスティック回帰モデル)



解析対象：Pool E1

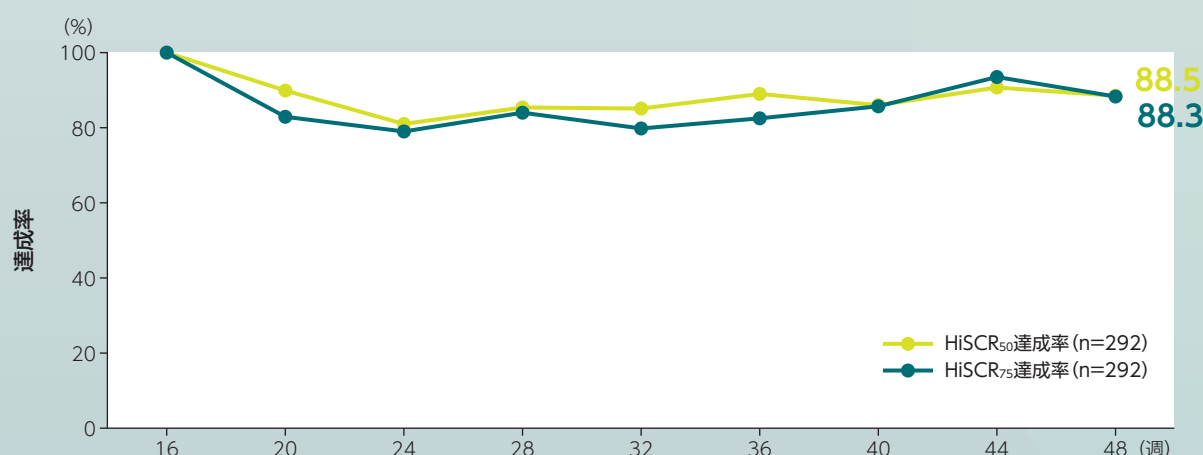
ロジスティック回帰モデル(固定効果：治療、ベースラインのHurley病期分類及びベースライン時の抗生物質の使用)

断続的な欠損データは、MCMC法によるMIを使用して補完され、その後単調な欠損データに対して単調回帰法が行われました。病変数は補完され、その後二分されて反応ステータスが得られました。中間イベントを経験した参加者は、中間イベント後に非反応者として扱われました。

*：名目上のp<0.001、ロジスティック回帰モデル

ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群での16週時のレスポナーにおける維持期間のHiSCR₅₀達成率及びHiSCR₇₅達成率 (Pool E2) [その他の評価項目]

Pool E2でのビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群での16週時のレスポナーにおける維持期間の48週時のHiSCR₅₀達成率は88.5%、HiSCR₇₅達成率は88.3%でした。



安全性(Pool S2)

有害事象はビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で82.5%(235/285例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で86.6%(252/291例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で87.0%(248/285例)であり、主なものはビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で汗腺炎21.8%(62/285例)、口腔カンジダ症9.5%(27/285例)、下痢9.1%(26/285例)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で汗腺炎19.9%(58/291例)、口腔カンジダ症14.1%(41/291例)、コロナウイルス感染13.1%(38/291例)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で汗腺炎16.8%(48/285例)、口腔カンジダ症13.0%(37/285例)、コロナウイルス感染11.9%(34/285例)等でした。

本試験における死亡はビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群及びビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群では認められず、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群でうつ血性心不全0.4%(1/285例)でした。

重篤な有害事象はビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で7.0%(20/285例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で4.5%(13/291例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で8.1%(23/285例)であり、主なものはビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で汗腺炎1.4%(4/285例)、自殺願望0.7%(2/285例)、鉄欠乏性貧血0.4%(1/285例)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で汗腺炎0.7%(2/291例)、急性冠症候群、潰瘍性大腸炎 各0.3%(1/291例)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で汗腺炎1.4%(4/285例)、蜂窩織炎0.7%(2/285例)、うつ血性心不全0.4%(1/285例)等でした。

投与中止に至った有害事象はビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で7.4%(21/285例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で6.9%(20/291例)、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で6.0%(17/285例)であり、主なものはビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群で精神医学的評価異常1.4%(4/285例)、下痢、汗腺炎 各1.1%(3/285例)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で汗腺炎1.4%(4/291例)、眼瞼炎、顕微鏡的大腸炎 各0.3%(1/291例)等、ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群で汗腺炎1.1%(3/285例)、下痢0.7%(2/285例)、うつ血性心不全0.4%(1/285例)等でした。

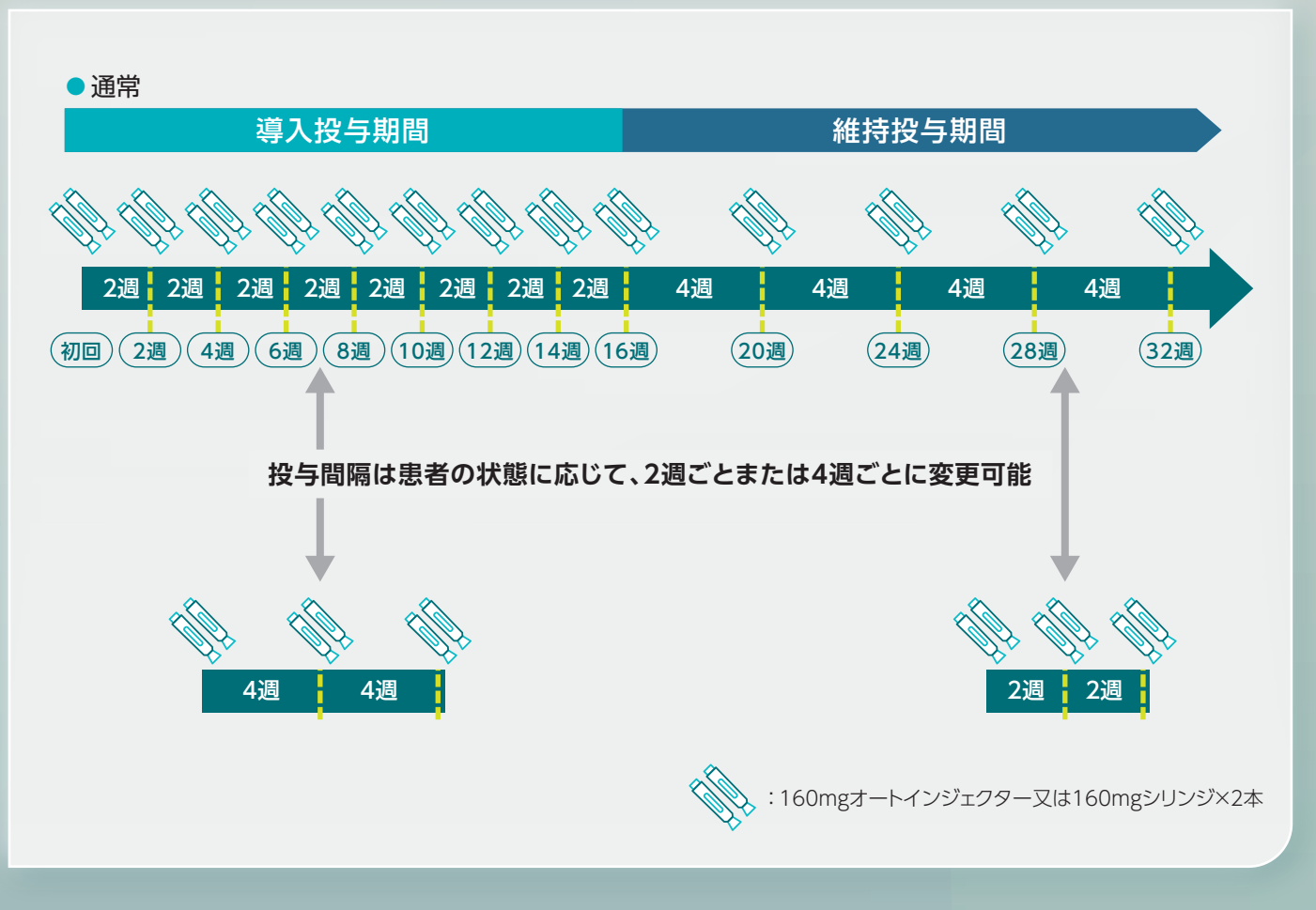
	ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群 (n=285)	ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群 (n=291)	ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群 (n=285)
	例数(%)	例数(%)	例数(%)
すべての有害事象	235(82.5)	252(86.6)	248(87.0)
重篤な有害事象	20(7.0)	13(4.5)	23(8.1)
投与中止に至った有害事象	21(7.4)	20(6.9)	17(6.0)
高度の有害事象	25(8.8)	15(5.2)	30(10.5)
すべての死亡	0	0	1(0.4)
主な有害事象(いずれかの投与群で発現率10%以上)			
口腔カンジダ症	27(9.5)	41(14.1)	37(13.0)
コロナウイルス感染	22(7.7)	38(13.1)	34(11.9)
頭痛	23(8.1)	30(10.3)	25(8.8)
汗腺炎	62(21.8)	58(19.9)	48(16.8)

投与スケジュール

<化膿性汗腺炎>

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回320mg（160mg製剤2本）を初回から16週までは2週間隔で皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射します。

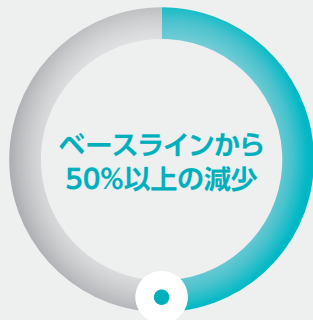
なお、投与間隔は患者の状態に応じて適宜2週間隔又は4週間隔を選択することができます。



評価指標

HiSCR_{50/75/90}達成率¹⁾

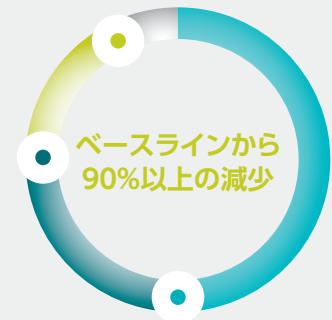
膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインからそれぞれ50%以上、75%以上、90%以上減少し、かつ膿瘍又は排膿性瘻孔の総数が増加しなかった患者の割合。



膿瘍と炎症性結節の総数がベースラインから50%以上減少し、かつ膿瘍又は排膿性瘻孔の総数に増加がない³⁾。



膿瘍と炎症性結節の総数がベースラインから75%以上減少し、かつ膿瘍又は排膿性瘻孔の総数に増加がない³⁾。



膿瘍と炎症性結節の総数がベースラインから90%以上減少し、かつ膿瘍又は排膿性瘻孔の総数に増加がない³⁾。

DLQI総スコア²⁾

0～30ポイントの範囲のスコアであり、スコアが高いほど健康関連QOLが低いことを示します。

4ポイント以上の改善 [皮膚疾患のQOL評価指標 (DLQI) 改善] は臨床的に意義のあるもの [臨床的に意義のある最小の差 (MCID)] として報告され、0又は1ポイントである場合は皮膚疾患が患者の生活に及ぼす影響がないことを示します。

化膿性汗腺炎症状の日誌

(Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary : HSSDD)^{1,3)}

以下の項目から構成され、過去24時間の症状を点数で測定。

患者は自宅でHSSDDを毎日記入し、各項目について週あたりの平均スコアが算出した。

最も強い
皮膚疼痛

平均的な
皮膚疼痛

最も強い
そう痒

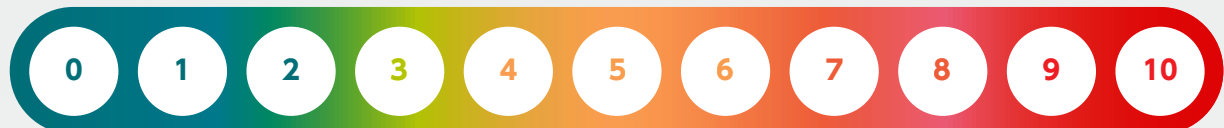
臭気

排膿又は
滲出量

HSSDDスコア

症状なし

想定できる範囲で最悪の症状



臨床的に意義のある改善

臨床的に意義のある「最も強い皮膚疼痛」の改善は、ベースラインのスコア ≥ 3 の研究参加者において、HSSDDによる週1回の「最も強い皮膚疼痛」スコアがベースラインから3点以上減少した場合と定義する。

病変の再燃⁴⁾

膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから25%以上増加し、かつ絶対値として2ヵ所以上増加した場合。

1) European Medicines Agency: Bimzelx (bimekizumab) 2023年6月 https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/bimzelx-epar-medicine-overview_en.pdf 2024/8/19参照、2) DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI) https://www.imperial.nhs.uk/-/media/website/services/dermatology/patient-forms/dermatology-life-quality-iindex-dlqi.pdf?rev=37d2c3a7699745059ef32da3227a4680&sc_lang=en 2024/8/19参照、3) Ingram JR, et al.: Dermatology. 240(1):65-76, 2024、4) National Library of Medicine <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04242446?tab=table> 2024年8月19日参照

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(注意一医師等の処方箋により使用すること)

Bimzelx®

貯法: 2~8℃で保存
有効期間: 3年

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
承認番号	30400AMX00010000	30400AMX00011000
薬価基準収載	2022年4月	2022年4月
販売開始	2022年4月	2022年4月

1. 警告

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

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

1.2 重篤な感染症

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

** 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.5参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。]

[1.1、8.2、9.1.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤の有効成分ビメキズマブ(遺伝子組換え)は、チャイニースラ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～淡褐色を呈する澄明～微濁の液	
pH	5.1 ± 0.2	
浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	約1	

** 4. 効能又は効果

* 既存治療で効果不十分な下記疾患

- 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
 - 乾癬性関節炎
 - 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
- 化膿性汗腺炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3参照]

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

〈乾癬性関節炎〉

* 5.2 既存の全身療法(従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等)で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.3参照]

〈強直性脊椎炎〉

* 5.3 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

* 5.4 過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症剤等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3参照]

〈化膿性汗腺炎〉

** 5.5 化膿性汗腺炎に対し局所療法や抗菌薬の投与が必要となる患者には、これらの治療を行っても臨床症状が残る場合に投与すること。また、化膿性汗腺炎では繰り返す病変部位に二次的に細菌感染が発生することがあり、病変部位の適切な管理が求められる。[1.3参照]

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

** 6. 用法及び用量

* 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

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

なお、患者の状態に応じて16週以降も4週間隔で皮下注射できる。

〈乾癬性関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈化膿性汗腺炎〉

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

* 7.1 本剤と他の生物製剤や経口ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染症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ノン遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

8.4 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2参照]

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

** 8.6 自己投与は4週間隔以内の投与の場合のみとすること。本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

[1.1.2.2, 8.2参照]

- (1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。
- (2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。
 - 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するが推定される陰影を有する患者
 - 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
 - インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

* 9.1.3 炎症性腸疾患の患者

観察を十分に行うこと。症状が悪化するおそれがある。本剤の投与において、炎症性腸疾患の発現及び増悪が報告されている。[1.1.1.3参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

** 11.1.1 重篤な感染症(0.5%)

本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。投与中に重篤な感染症があらわれた場合や標準治療により改善が認められない場合は、患者の状態を十分に観察し、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1.1.2, 2.1.8.1, 9.1.1参照]

** 11.1.2 好中球数減少(0.7%)

** 11.1.3 炎症性腸疾患(0.3%)

[9.1.3参照]

** 11.1.4 重篤な過敏症反応(0.1%未満)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
** 感染症及び寄生虫症	口腔カンジダ症(10.1%)、上気道感染	毛包炎、白癬感染、耳感染、結膜炎	胃腸炎、中咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、単純ヘルペス感染(単純ヘルペス、口腔ヘルペス等)、外陰部カンジダ症
** 神経系障害		頭痛	
** 皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎及び湿疹(皮膚炎、接触皮膚炎、異汗性湿疹、湿疹、間擦疹、脂漏性皮膚炎等)	ざ瘡
** 一般・全身障害及び投与部位の状態		注射部位反応	疲労

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

14.1.2 本剤を振らないこと。

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

14.1.4 本剤を投与する準備ができるまでキャップを外さないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位は、腹部、大腿部又は上腕部が望ましい。

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

14.2.3 臍部から5cm以内に本剤を投与しないこと。

14.2.4 同一箇所への2本の注射は避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.5 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

- ** (1) 海外及び国際共同試験において尋常性乾癬患者に本剤320mgを16週後までは4週間隔、その後は8週間隔で、52週又は56週まで投与したところ、約45%(116/257例)の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約34%(40/116例、本剤を投与した全患者の約16%[40/257例])に中和抗体が認められた。日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤320mgを16週後までは4週間隔、その後は8週間隔で、48週まで投与したところ、約46%(30/66例)の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約53%(16/30例、本剤を投与した全患者の約24%[16/66例])に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体が認められた患者では、本薬の血漿中濃度は低下する傾向が認められたが、抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。注)膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者で16週時にIGA0/1未達成の場合は16週以降も4週間隔投与を継続。

〈乾癬性関節炎〉

- ** (2) 国際共同試験において乾癬性関節炎患者に本剤160mgを4週間隔で、16週まで投与したところ、約31%(218/698例)の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約33%(72/218例、本剤を投与した全患者の約10%[72/698例])に中和抗体が認められた。本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与した患者(PA0010試験に参加した患者)では、約47%(201/431例)で抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約38%(77/201例、本剤を投与した全患者の約18%[77/431例])に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

〈強直性脊椎炎〉

- ** (3) 国際共同試験において強直性脊椎炎患者に本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与したところ、約44%(86/194例)の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約44%(38/86例、本剤を投与した全患者の約20%[38/194例])に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

- ** (4) 国際共同試験においてX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に本剤160mgを4週間隔で、52週まで投与したところ、約57%(68/119例)の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約44%(30/68例、本剤を投与した全患者の約25%[30/119例])に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

〈化膿性汗腺炎〉

- ** (5) 海外及び国際共同試験において化膿性汗腺炎患者に本剤320mgを16週後までは2週間隔、その後は4週間隔で、48週まで投与したところ、約59%(171/291例)の患者に抗ビメキズマブ抗体が認められ、そのうち約63%(108/171例、本剤を投与した全患者の約37%[108/291例])に中和抗体が認められた。抗ビメキズマブ抗体発現による臨床効果や安全性への影響は明らかではない。

15.1.2 悪性腫瘍発現頻度

〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

- (1) 乾癬患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者1,789例について、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現頻度は0.4/100人年(71,789例)であり、乾癬患者で推定される悪性腫瘍の発現率(0.5~2.9/100人年)と同程度であった。[1.1.8.4参照]

〈乾癬性関節炎〉

- ** (2) 乾癬性関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者1,413例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.6/100人年(171,413例)であり、乾癬性関節炎患者で推定される悪性腫瘍の発現率(0.6/100人年)と同程度であった。[1.1.8.4参照]

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

- ** (3) 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者928例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.3/100人年(6/928例)であった。なお、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率は、1.05/100人年である。[1.1.8.4参照]

〈化膿性汗腺炎〉

- ** (4) 化膿性汗腺炎患者を対象とした海外及び国際共同試験で本剤が投与された患者1,041例について、悪性腫瘍の発現頻度は0.7/100人年(9/1,041例)であった。なお、化膿性汗腺炎患者で推定される悪性腫瘍の発現率は、0.4/100人年である。[1.1.8.4参照]

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

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 本剤は外箱にいられた状態で遮光保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ〉

1.0mL [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]

**2024年9月改訂(第5版、効能変更、用法用量変更)

**2023年12月改訂(第4版、効能変更、用法用量変更)

■詳細は電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDIは印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売 ユーシービージャパン株式会社

東京都新宿区西新宿8-17-1

[文献請求先及び問い合わせ先] ユーシービーケアーズ コンタクトセンター

TEL : 0120-093-189

受付時間 9:00~17:30(土日・祝日・会社休日を除く)

2024年9月作成

JP-BK-2400517