

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)

ズビンゼレックス[®]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

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

- **開発の経緯** 4
- **ビンゼレックスの特性** 6
- **Drug Information** 7
- **臨床成績** 12
 - (1) **尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症**
 - 1. 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (BE SURE試験) 12
 - 2. 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (BE VIVID試験) 21
 - 3. 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (BE READY試験) 36
 - 4. 海外第Ⅲb相二重盲検比較試験 (BE RADIANT試験) 43
 - 5. 国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験 (BE BRIGHT試験) 50
 - (2) **乾癬性関節炎**
 - 1. 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (BE OPTIMAL試験) 60
 - 2. 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (BE COMPLETE試験) 72
 - 3. 海外第Ⅱb相二重盲検比較試験 [用量設定試験] (BE ACTIVE試験) 82
 - 4. 海外第Ⅱb相非盲検継続投与試験 (BE ACTIVE OLE試験) 88
 - (3) **X線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎**
 - 1. 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (BE MOBILE-1試験) 94
 - 2. 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (BE MOBILE-2試験) 108
 - 3. 海外第Ⅱb相二重盲検比較試験 [用量設定試験] (BE AGILE試験) 122
 - 4. 海外第Ⅱb相非盲検継続投与試験 (BE AGILE OLE試験) 127
 - (4) **化膿性汗腺炎**
 - 1. 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (BE HEARDI試験) 134
 - 2. 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (BE HEARDII試験) 146
- **薬物動態** 158
 - 1. 単回投与 (健康成人) 158
 - 2. 反復投与 (尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者) 158
 - 3. 反復投与 (乾癬性関節炎患者) 159
 - 4. 反復投与 (X線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎) 159
 - 5. 反復投与 (化膿性汗腺炎患者) 160
 - 6. 吸収 (健康成人：外国人データを含む) 160
 - 7. 分布 (尋常性乾癬患者：外国人データを含む) 160
 - 8. 代謝 161
 - 9. 排泄 (尋常性乾癬患者：外国人データを含む) 161

- **薬効薬理** 162
 - 1. 作用機序 162
- **安全性薬理試験及び毒性試験** 166
 - 1. 安全性薬理試験 166
 - 2. 毒性試験 166
- **有効成分に関する理化学的知見** 170
- **製剤学的事項** 170
- **取扱い上の注意** 170
- **包装** 171
- **関連情報** 171
- **主要文献** 172
- **製造販売業者の氏名又は名称及び住所** 174
- **作成又は改訂年月** 174

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～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。

●乾癬性関節炎治療の現状

乾癬性関節炎(PsA)は、関節の破壊や変形が不可逆的なため、関節症状の進行を防ぐための薬物療法が主体となりますが、QOLスコアに影響を及ぼす乾癬(爪乾癬を含む)、付着部炎及び指趾炎等の多くの他の徴候も患っており、可能な限り多くの病変部位に対応する薬剤を選択することが推奨されています⁵⁾。治療目標として、寛解、すなわち疾患活動性のない状態を目指すべきではありませんが、現状多くの患者ではその達成が困難なため、最小疾患活動性(Minimal Disease Activity:MDA)や低疾患活動性(Low Disease Activity:LDA)が目標に掲げられています⁶⁾。本邦では、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬(cDMARD)、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬(bDMARD)及び分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬を含む複数の選択肢がありますが、これらの治療薬で臨床効果(ACR20改善の達成により定義)が得られない又は維持できない患者において重要なアンメットニーズが依然として存在しており、更なる包括的な治療アプローチが必要となり、より一層多様な乾癬性関節炎の症状に働きかけることのできる治療選択肢が求められています。

●強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎炎治療の現状

強直性脊椎炎(AS)及びX線基準を満たさない体軸性脊椎炎(nr-axSpA)の治療目標は、症状の重症度の低下、脊椎の柔軟性及び正常な姿勢の維持、身体機能の制限の軽減、仕事を行う能力の維持、合併症の減少及び構造的損傷の進行の抑制です⁷⁾。理学療法及び運動療法以外の治療の中心は、薬物治療での第一選択薬であるNSAIDです。NSAIDによる治療はaxSpAの疼痛及びこわばりといった症状に対して有効であり、TNFα阻害薬、IL-17阻害薬及びJAK阻害薬などについては、axSpAの中核的な徴候及び症状の軽減に有効です。治療効果不十分及び炎症の残存は、疾患活動性及び構造的損傷の原因となるため⁸⁾、長期間未治療の疾患に対しては治療の有効性が限られる可能性があります。現状では治療選択肢は限られており、ASやaxSpAの病態をさらに考慮した治療選択肢が求められています。

●化膿性汗腺炎治療の現状

化膿性汗腺炎(HS)は診断の大幅な遅れ、エビデンスに基づく治療法の範囲が限られる、根治的治療法がないなどの理由から患者のアンメットメディカルニーズが高い疾患であり⁹⁾、皮膚病変の程度、二次的病変(皮膚瘻孔及び癩痕の影響等)及び患者の心理社会的負担は、治療アプローチに影響を及ぼしています。国際的なガイドライン(United States HS Foundation、Canadian HS Foundation、European HS Foundation、European Academy of Dermatology and Venereology、Swiss Consensus Group、Brazilian Society of Dermatology)において支持されている治療法は、病変内への副腎皮質ステロイド投与、外用克林ダマイシン、経口テトラサイクリン系薬剤、克林ダマイシン及びリファンピシンの併用療法、アダリムマブ、並びに広範囲な局所切除です¹⁰⁾。本邦では、生物学的製剤のアダリムマブが化膿性汗腺炎の治療薬として承認されたことに伴い、日本皮膚科学会から「化膿性汗腺炎診療の手引き2020」¹¹⁾が公表されました。このガイドラインでは欧州のガイドラインを参考とした治療法が提示されましたが、本邦において化膿性汗腺炎への適応を有する薬剤はアダリムマブ以外にない状況(2024年9月現在)です。そのため、今後は更なる治療選択肢となる薬剤の適応取得が求められています。

●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、乾癬性関節炎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、ヒト皮膚線維芽細胞を用いた*in vitro*試験によって、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¹²⁾。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、米国では2023年10月にそれぞれ承認されました。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。さらに、乾癬性関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BE OPTIMAL試験、BE COMPLETE試験)、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国際共同第Ⅲ相試験(BE MOBILE-1試験)、強直性脊椎炎患者を対象とした試験(BE MOBILE-2試験)が実施されました。その結果、有効性と安全性が確認されたことから、2023年12月に「既存治療で効果不十分な下記疾患：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」を効能又は効果として、承認を取得しました。その後、IL-17A及びIL-17F(主にIL-17F)の化膿性汗腺炎病変における発現の上昇を示す免疫組織化学的試験や、IL-17A及びIL-17Fが化膿性汗腺炎の病態を促進する可能性を強調するの報告もいくつか発表されている^{13,14)}ことなどから、化膿性汗腺炎についても検討が行われました。これらの結果は、IL-17サイトカインファミリーが化膿性汗腺炎の治療標的になり得るといふ仮説を裏付けるもので、ビンゼレックスはIL-17A及びIL-17Fの両アイソフォームの活性を選択的に阻害し化膿性汗腺炎に対して治療効果を示すことが想定されました。そこでビンゼレックスの化膿性汗腺炎を患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験(BE HEARD I試験)、日本人も参加した国際共同第Ⅲ相臨床試験(BE HEARD II試験)、及び日本人も参加した国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験が実施されました。その結果、有効性と安全性が確認されたことから、2024年9月に「化膿性汗腺炎」を効能又は効果として、承認を取得しました。

開発の経緯

特性
ビンゼレックス

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性
薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
知見
他

主要文献
他

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薬剤です。

162ページ

2 〈尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
通常、初回から16週までは4週間隔、16週以降は8週間隔で投与します。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。
〈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〉
通常、1回160mgを4週間隔で投与します。
〈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。

8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、乾癬性紅皮症に対して適応を有し、効果が認められました。
●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。

24、39ページ

●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(p<0.001、層別CMH検定)。

25ページ

●国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験の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主な有害事象は口腔カンジダ症49例(12.4%)、鼻咽頭炎25例(6.3%)等でした。

30ページ

●海外第Ⅲ相二重盲検比較試験のPASI90レスポナ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%)等、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%)等、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%)等でした。

42ページ

4 既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎に適応を有し、効果が認められました。
●生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の治療歴がない活動性乾癬性関節炎患者を対象にした国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験において、16週時のACR50反応率(43.9%)で、プラセボ群に対する優越性が検証されました。全期間(0~52週)の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27例(3.8%)、上気道感染19例(2.7%)、鼻咽頭炎18例(2.6%)等でした。

64、71ページ

5 既存治療で効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎に適応を有し、効果が認められました。
●非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は不耐容であった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国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験において、16週時のASAS40反応率(47.7%)で、プラセボ群に対する優越性が検証されました。全期間(0~52週)の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14例(5.7%)、上気道感染10例(4.1%)、鼻咽頭炎9例(3.7%)、AST増加 6例(2.5%)、注射部位疼痛5例(2.0%)等でした。

98、107ページ

●非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は不耐容であった強直性脊椎炎患者を対象にした国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験において、16週時のASAS40反応率(44.8%)で、プラセボ群に対する優越性が検証されました。全期間(0~52週)の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18例(5.5%)、上気道感染、鼻咽頭炎各12例(3.6%)等でした。

112、121ページ

6 化膿性汗腺炎に適応を有し、効果が認められました。
●中等度~重度の化膿性汗腺炎患者を対象にした国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験において、16週時のビンゼレックスQ4W群のHiSCR₅₀(53.8%)及びビンゼレックスQ2W群のHiSCR₅₀(52.0%)で、プラセボ群に対する優越性が検証されました。全期間(0~48週)に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54例(10.8%)、毛包炎20例(4.0%)、外陰部腔カンジダ症及び湿疹各15例(3.0%)等でした。

150、157ページ

7 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。電子化された製品添付文書における副作用及び臨床成績の安全性(20、30、35、42、49、53、56、71、81、87、91、107、121、126、130、145、157ページ)の結果をご参照ください。

[警告・禁忌を含む注意事項等情報]等を含む電子化された添付文書の改訂には十分ご注意ください。



Drug Information

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

開発の経緯

ビンゼレックスの特性

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見他

主要文献他

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。

〈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及び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。[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 (0.7%)

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 (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]

〈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 (17/1,413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。

このD.I.は2024年9月改訂 (第5版、効能変更、用法用量変更) の添付文書に基づいて作成しました。

臨床成績 (尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

1 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (尋常性乾癬患者を対象としたBE SURE試験)^{15,16)}

15)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)
16)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(検証的な解析項目)：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：PAI75/90/100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(抜粋)

〈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。

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。

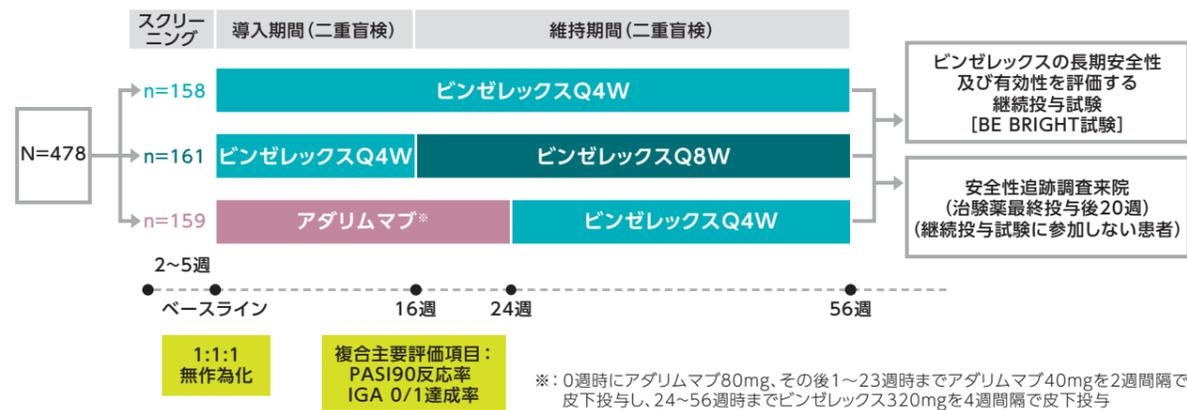
固定順序法：以下の検定順序で、非劣性又は優越性が確認された場合に次の検定を実施することにより、全体としての有意水準を保った。

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



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実験あり		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

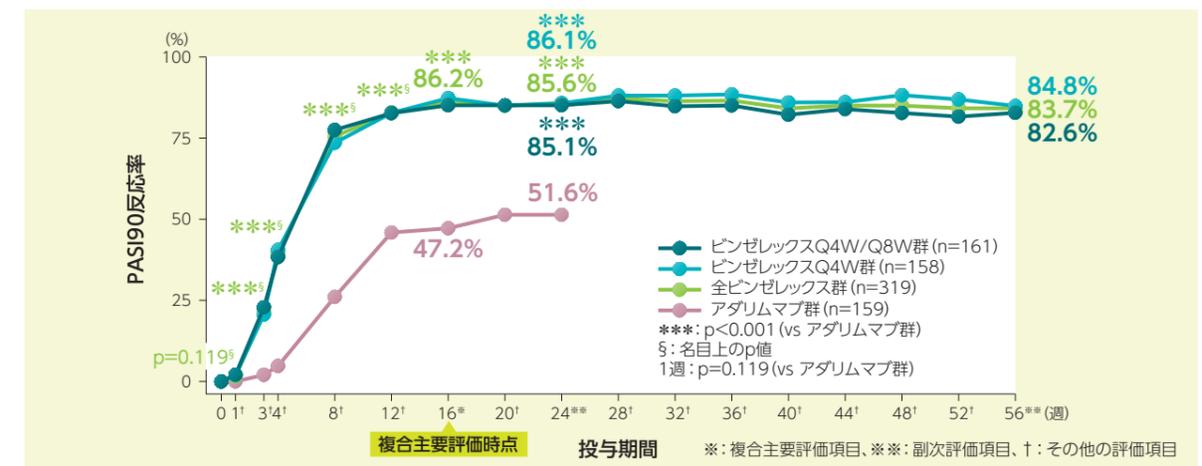
PASI90反応率[16週時: 複合主要評価項目(検証的な解析項目)、24、56週時: 副次評価項目、それ以外の時点: その他の評価項目] IGA 0/1達成率[16週時: 複合主要評価項目(検証的な解析項目)、24、56週時: 副次評価項目、それ以外の時点: その他の評価項目]

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)。

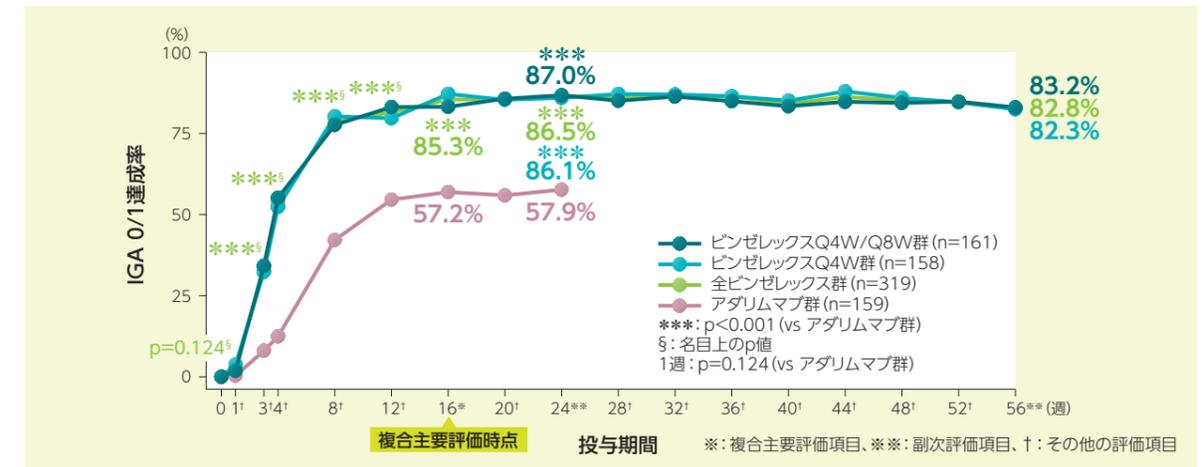
24週時のPASI90反応率はビンゼレックスQ4W/Q8W群85.1%、ビンゼレックスQ4W群86.1%及び全ビンゼレックス群85.6%で、アダリムマブ群51.6%に比べ有意に高いことが示された(p<0.001、層別CMH検定)。56週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群82.6%、ビンゼレックスQ4W群84.8%、全ビンゼレックス群83.7%であった。24週時のIGA 0/1達成率はビンゼレックスQ4W/Q8W群87.0%、ビンゼレックスQ4W群86.5%及び全ビンゼレックス群86.1%で、アダリムマブ群57.9%に比べ有意に高いことが示された(p<0.001、層別CMH検定)。56週時では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



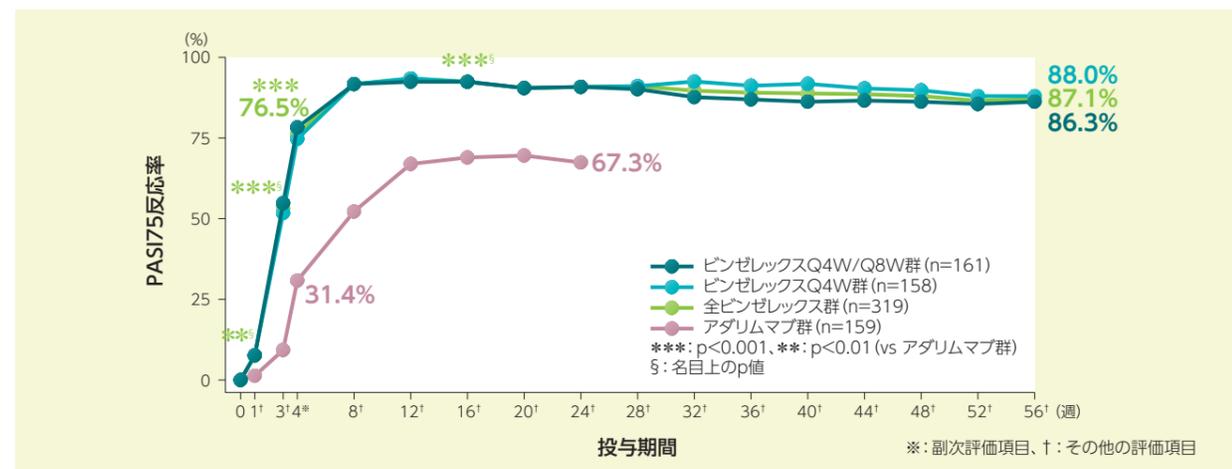
■ IGA 0/1達成率



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週以外の時点：その他の評価項目]

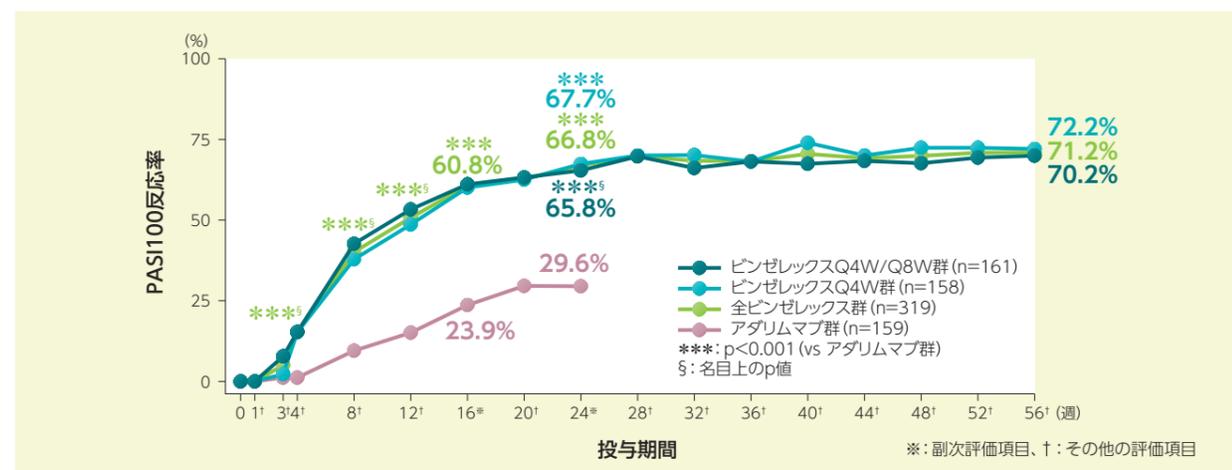
4週時のPASI75反応率は全ビンゼレックス群76.5%で、アダリムマブ群31.4%に比べ有意に高いことが示された (p<0.001、層別CMH検定)。



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、それ以外の時点：その他の評価項目]

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)。



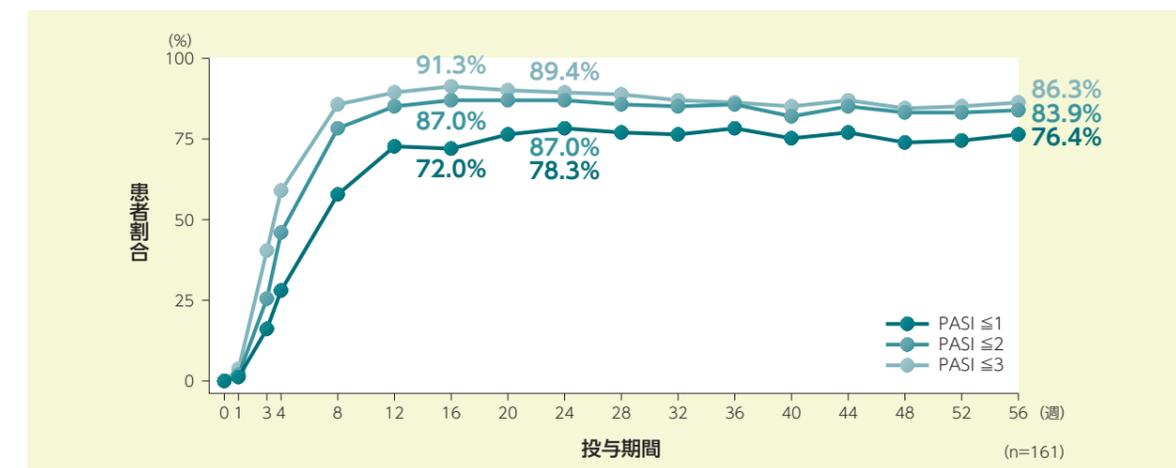
解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定(層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無)
NRI法を用いて欠測値を補完した。

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]

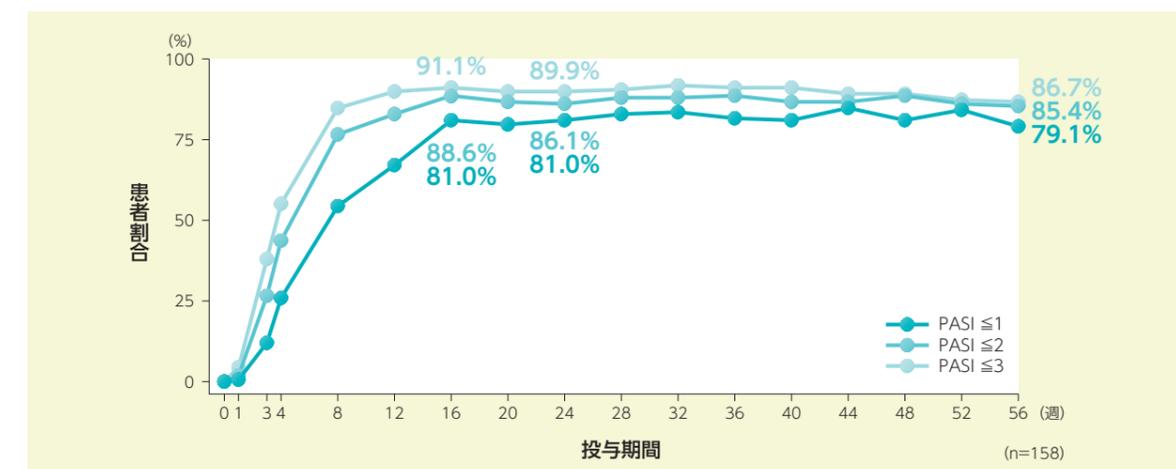
16週時のPASIスコアが1以下、2以下及び3以下の患者の割合は、ビンゼレックスQ4W/Q8W群でそれぞれ72.0%、87.0%及び91.3%、ビンゼレックスQ4W群でそれぞれ81.0%、88.6%及び91.1%、全ビンゼレックス群でそれぞれ76.5%、87.8%及び91.2%、アダリムマブ群でそれぞれ37.1%、54.1%及び63.5%であった。24週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群でそれぞれ78.3%、87.0%及び89.4%、ビンゼレックスQ4W群でそれぞれ81.0%、86.1%及び89.9%、全ビンゼレックス群でそれぞれ79.6%、86.5%及び89.7%、アダリムマブ群でそれぞれ42.1%、55.3%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¹⁷⁾。

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

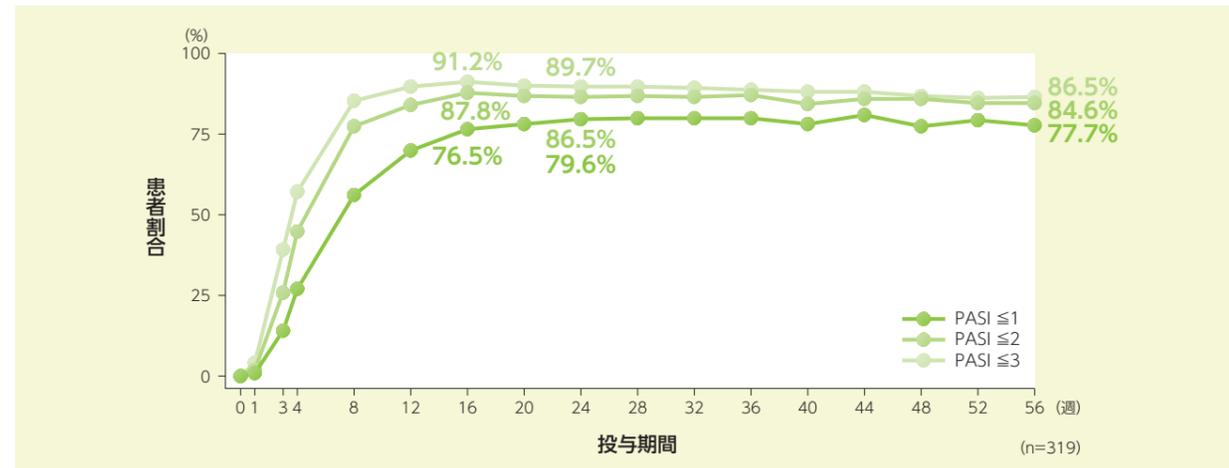
薬効薬理

安全性試験
及び毒性試験

有効成分に関する
知見他

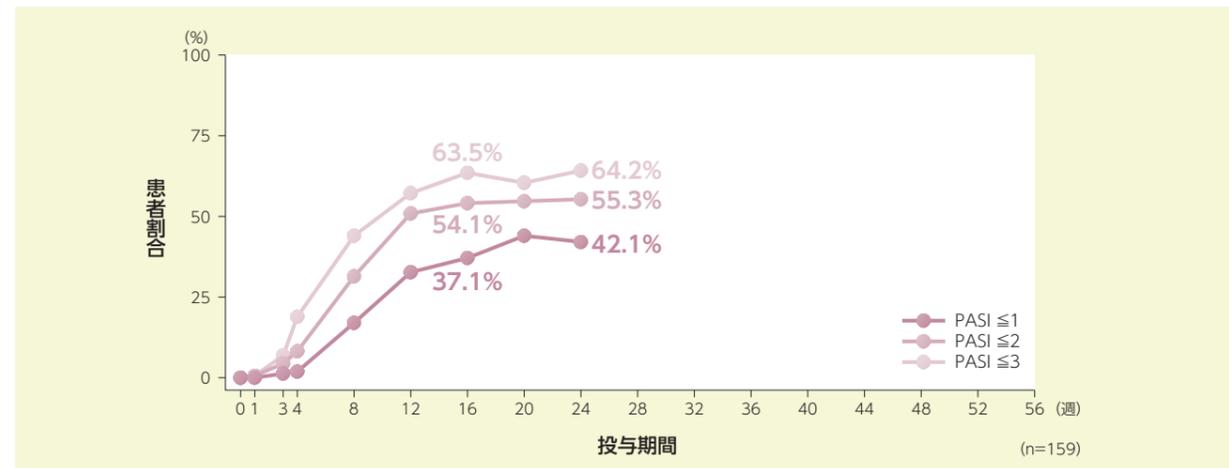
主要文献他

■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。

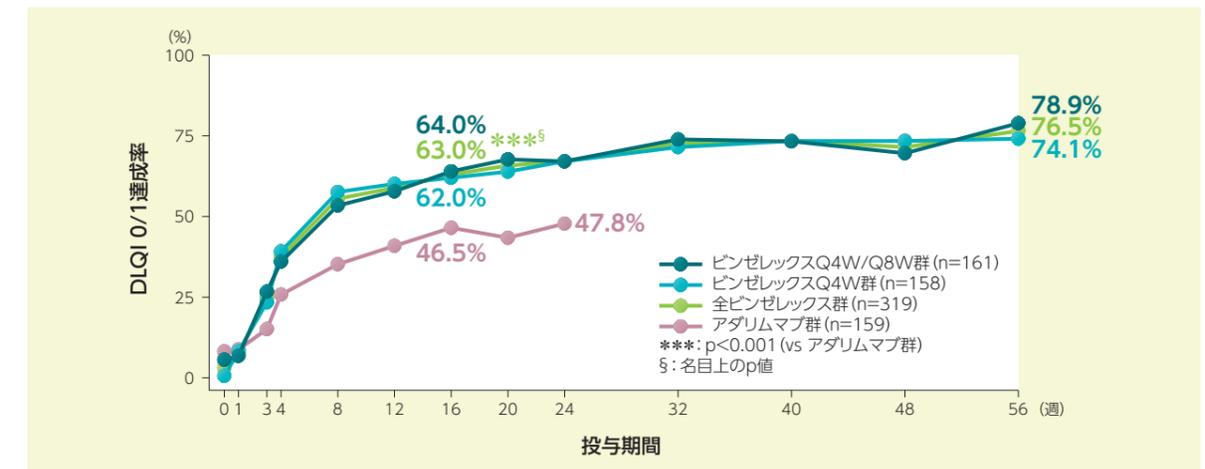
■アダリムマブ群



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(名目上の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。

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見他

主要文献他

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、頸動脈狭窄各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 (尋常性乾癬患者を対象としたBE VIVID試験)^{18,19)}

18)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)
19)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(検証的な解析項目)：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週時の疼痛、そう痒、落屑スコアに基づく患者症状日誌(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：PASI75/90/100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、scalp-IGA 0/1達成率 等

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

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

サブグループ解析

- 年齢（40歳未満、40～64歳、65歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 罹病期間（中央値未満、中央値以上）
- 地域（北アメリカ[カナダ、米国]、西ヨーロッパ[ベルギー、ドイツ、イタリア、英国]、中央/東ヨーロッパ[ハンガリー、ポーランド、ロシア]、アジア/オーストラリア[日本、オーストラリア]）

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（そう痒、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。そう痒、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。

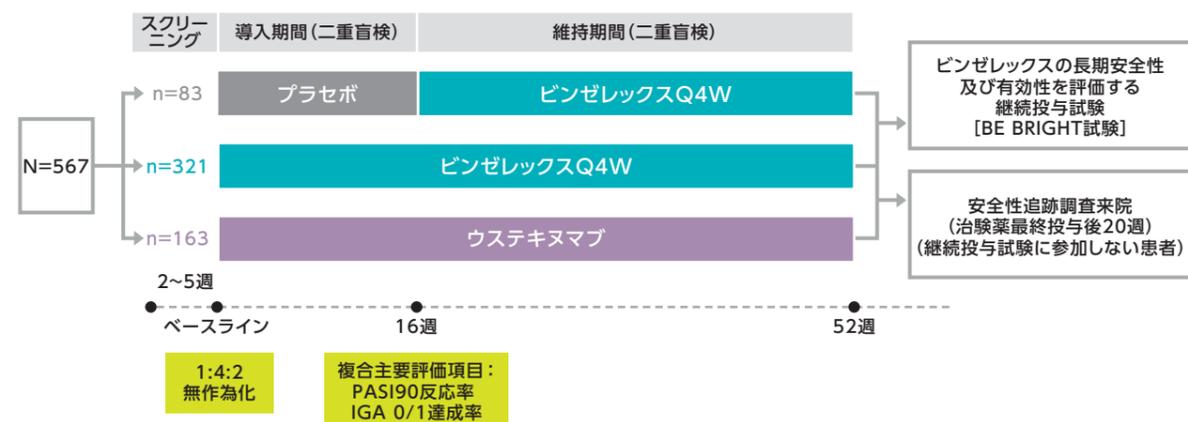
その他の評価項目において、特定の項目に関して、統計学的検定の実施及び推測統計量の算出を検討した。これらの検定は、多重性を考慮した検定手順に含まれていないため、算出されたp値は名目上の値であり、多重性は考慮されなかった。2値変数に関しては、主要解析に従い、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別CMH検定を用いた。CMH検定の一般連関統計量に基づきp値を算出した。

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週時のそう痒に基づく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/m ²)	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}
	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)
IGAスコア	4：重度	28(33.7)	119(37.1)	66(40.5)	213(37.6)
	平均値±SD	27.0±16.3	29.0±17.1	27.3±16.7 ^{*1}	28.2±16.9 ^{*2}
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)

解析対象：無作為化解析対象集団

*1：n=162

*2：n=566

例数(%)

PASI90反応率 [16週時：複合主要評価項目 (検証的な解析項目)、12、52週時：副次評価項目、それ以外の時点：その他の評価項目]

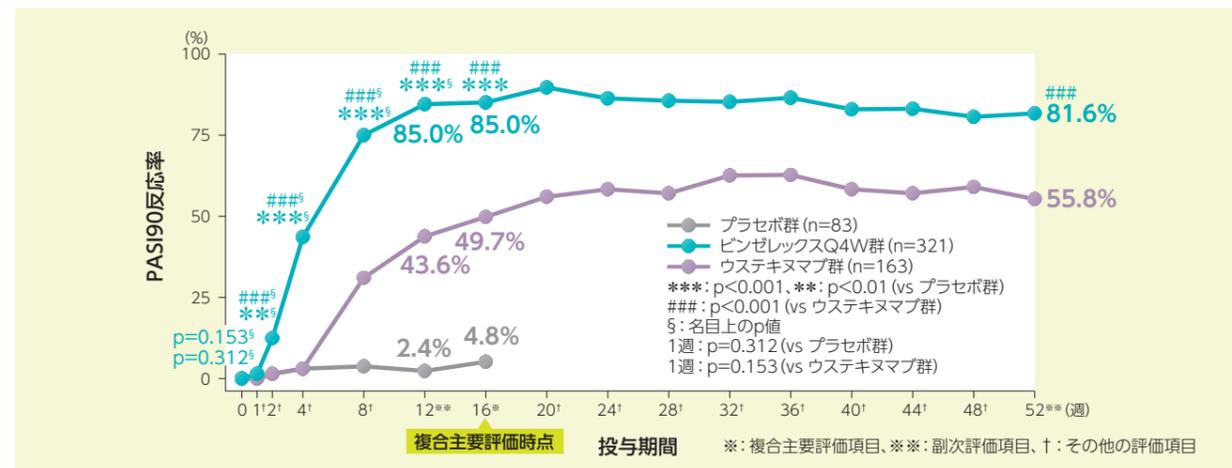
IGA 0/1達成率 [16週時：複合主要評価項目 (検証的な解析項目)、12、52週時：副次評価項目、それ以外の時点：その他の評価項目]

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)。

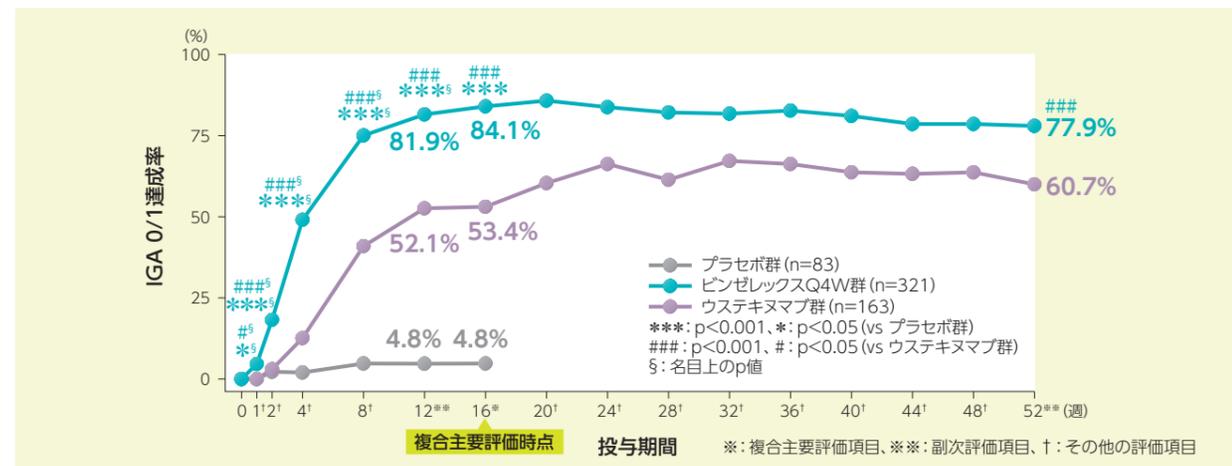
※：ウステキヌマブ群に対する非劣性及び優越性の検証は副次評価項目。非劣性の検定について、片側有意水準0.025、片側97.5%CI及び非劣性マージン10%に基づき判定した。

■ 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。

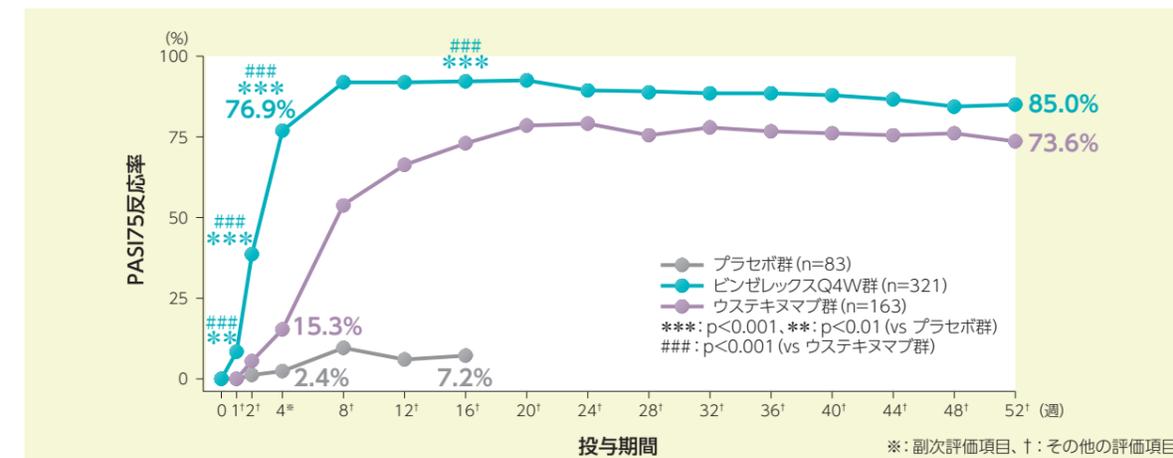
■ IGA 0/1達成率



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週以外の時点：その他の評価項目]

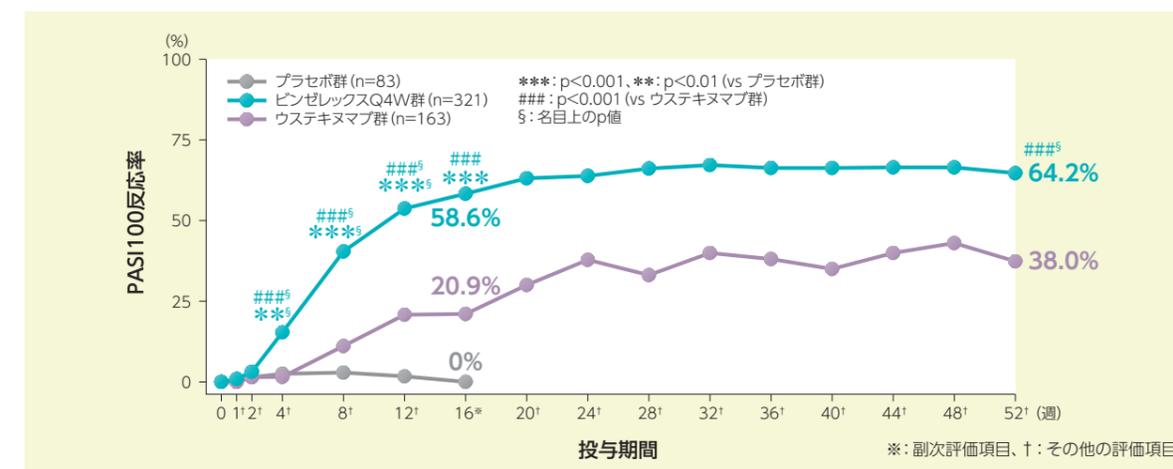
4週時のPASI75反応率はビンゼレックスQ4W群76.9%で、プラセボ群2.4%及びウステキヌマブ群15.3%に比べ有意に高いことが示された ($p < 0.001$ 、層別CMH検定)。



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週以外の時点：その他の評価項目]

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)。



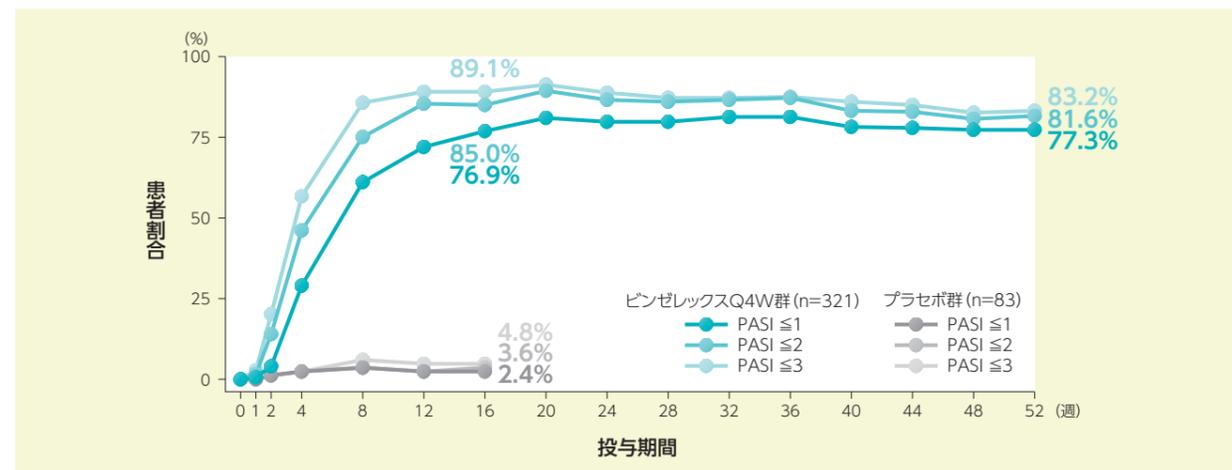
解析対象：無作為化解析対象集団 層別CMH検定 (層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無) NRI法を用いて欠測値を補完した。

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]

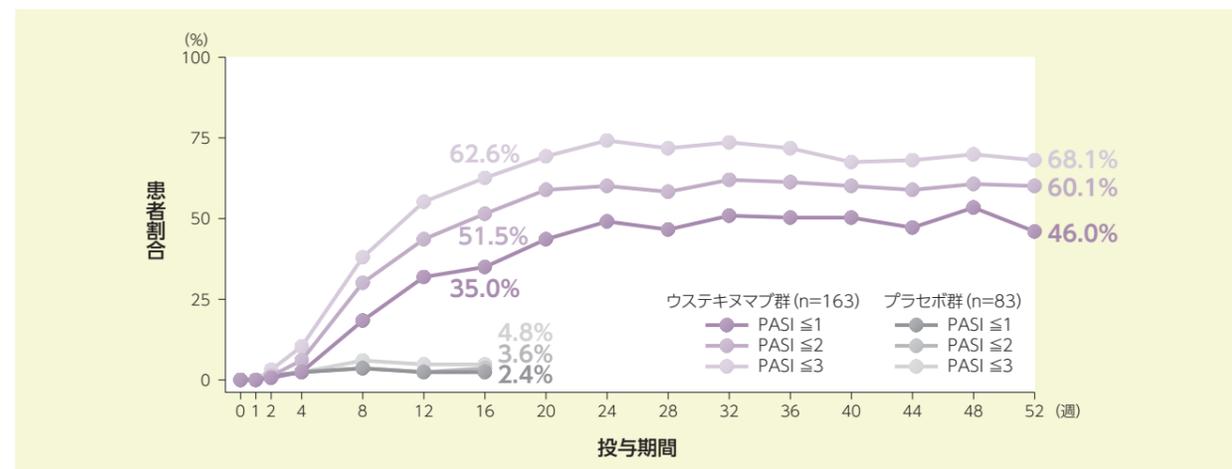
16週時のPASIスコアが1以下、2以下及び3以下の患者の割合は、ビンゼレックスQ4W群でそれぞれ76.9%、85.0%及び89.1%、ウステキヌマブ群でそれぞれ35.0%、51.5%及び62.6%、プラセボ群でそれぞれ2.4%、3.6%及び4.8%であった。52週時ではビンゼレックスQ4W群でそれぞれ77.3%、81.6%及び83.2%、ウステキヌマブ群でそれぞれ46.0%、60.1%及び68.1%であった。

■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。

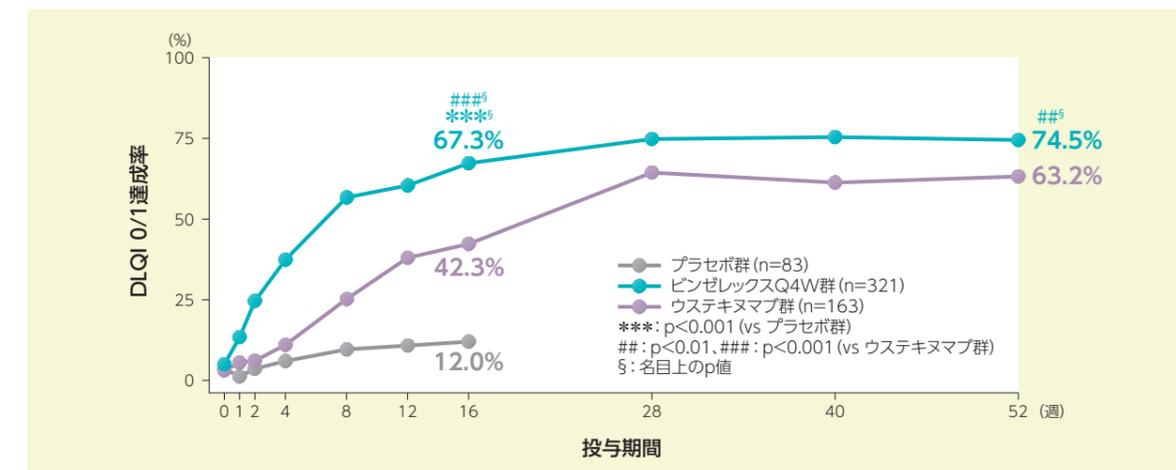
■ウステキヌマブ群/プラセボ群



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(名目上の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(名目上の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。

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

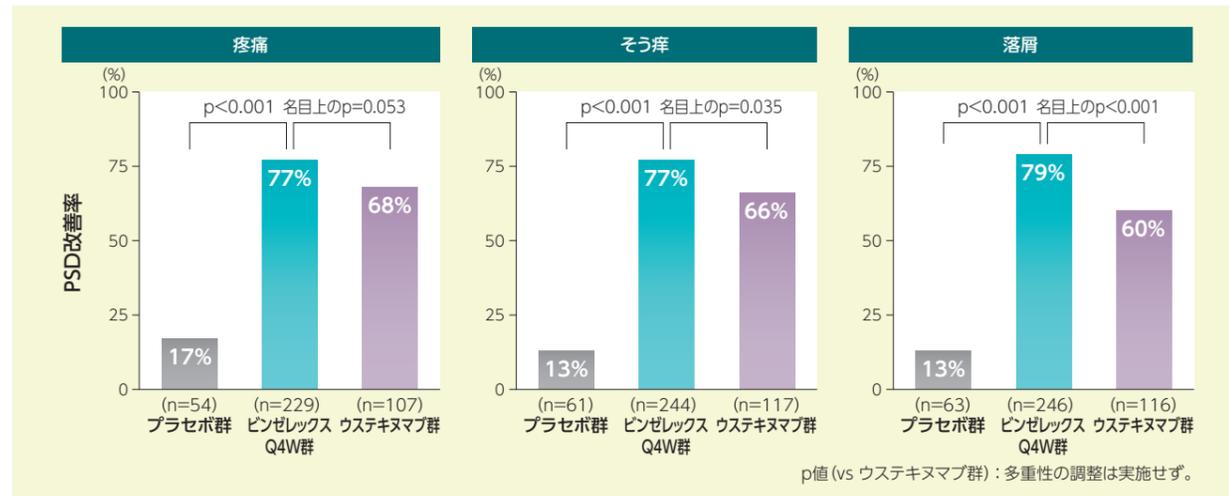
有効成分に関する
理化学的知見他

主要文献他

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、そう痒、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]

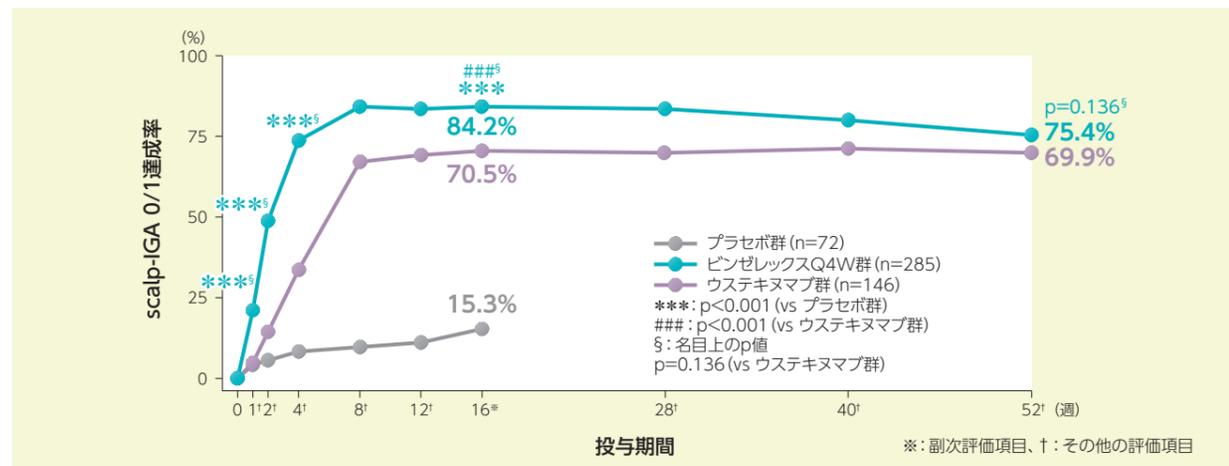
16週時の疼痛、そう痒及び落屑スコアに基づくPSD改善率において、各項目でビンゼレックスQ4W群はプラセボ群に比べ有意に高いことが示された(p<0.0001、層別CMH検定)。また、そう痒及び落屑に基づくPSD改善率において、ビンゼレックスQ4W群はウステキヌマブ群に比べ有意に高いことが示された[p<0.05(そう痒)、p<0.0001(落屑)、層別CMH検定]。



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週以外の時点：その他の評価項目]

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 \geq 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。

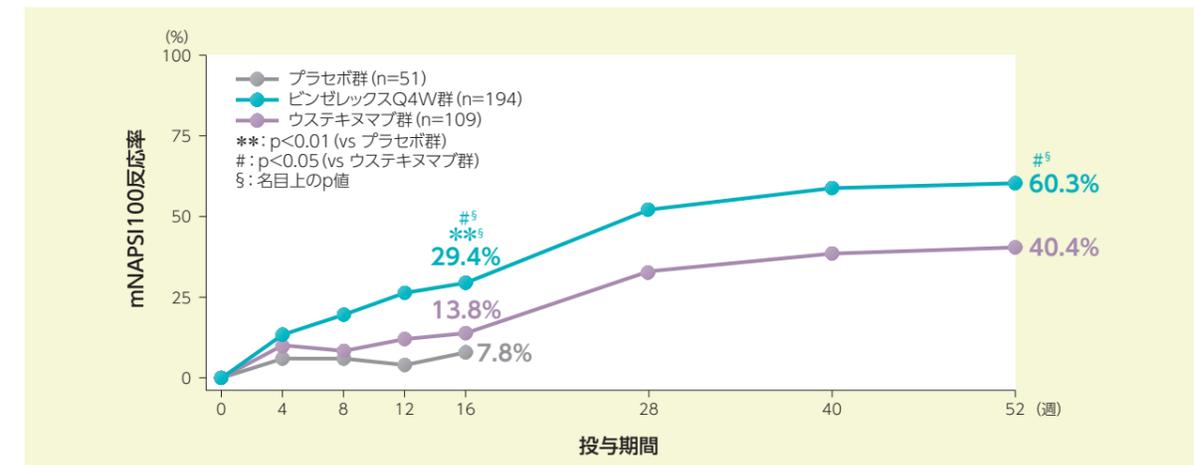
Gottlieb AB, et al. : Dermatol Ther (Heidelb). 10 : 1255-1272, 2020 (<https://doi.org/10.1007/s13555-020-00434-3>)

本試験では、患者症状日誌の主要な3項目(疼痛、そう痒及び落屑)を副次評価項目とし、スコアが疼痛では1.98以上、そう痒では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[名目上のp<0.01(vs プラセボ群)、名目上の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(名目上のp<0.05、層別CMH検定)。

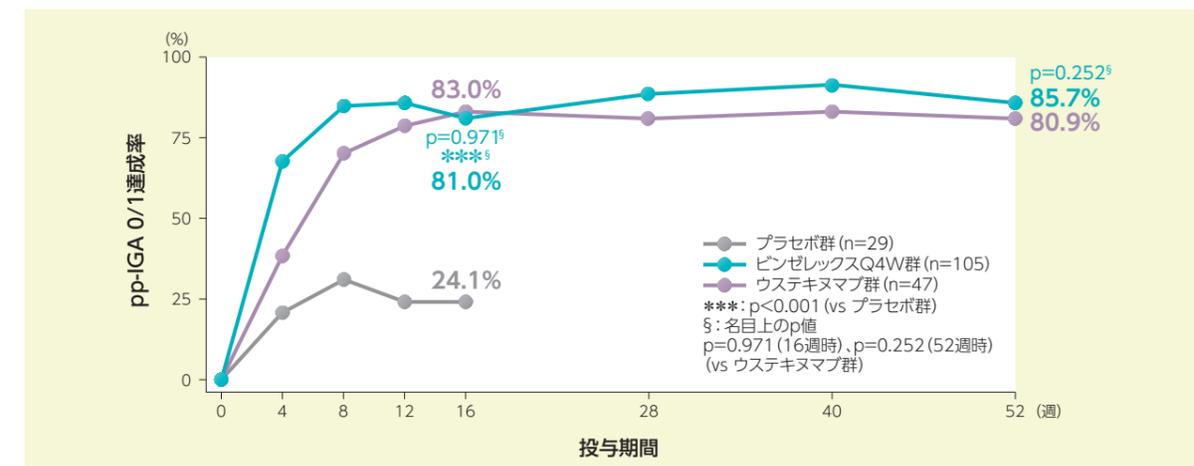


解析対象：無作為化解析対象集団
層別CMH検定(層別変数：地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無)
NRI法を用いて欠測値を補完した。

ベースライン時に爪病変を有する (mNAPSIスコア \geq 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(名目上の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 \geq 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/m ²)	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
PASIS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

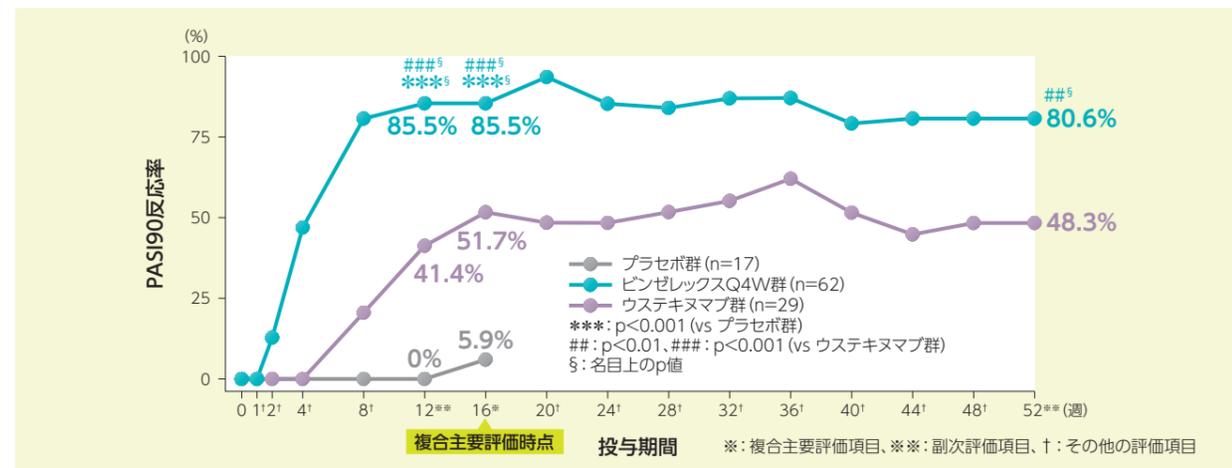
例数(%)

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、それ以外の時点：その他の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、それ以外の時点：その他の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%及びウステキマブ群51.7%に比べ有意に高いことが示された(名目上の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%及びウステキマブ群48.3%に比べ有意に高いことが示された(名目上のp<0.001、層別CMH検定)。

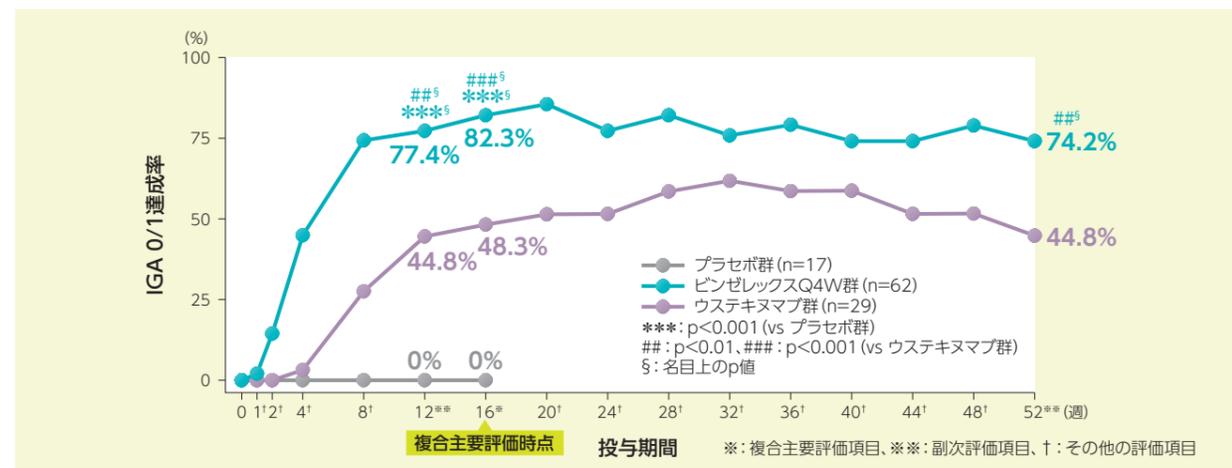
12週時のPASI90反応率はビンゼレックスQ4W群85.5%で、プラセボ群0%及びウステキマブ群41.4%に比べ有意に高いことが示された(名目上のp<0.001、層別CMH検定)。52週時ではビンゼレックスQ4W群80.6%で、ウステキマブ群48.3%に比べ有意に高いことが示された(名目上のp<0.01、層別CMH検定)。12週時のIGA 0/1達成率はビンゼレックスQ4W群77.4%で、プラセボ群0%及びウステキマブ群44.8%に比べ有意に高いことが示された[名目上のp<0.001 (vs プラセボ群)、名目上のp<0.01 (vs ウステキマブ群)、層別CMH検定]。52週時ではビンゼレ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

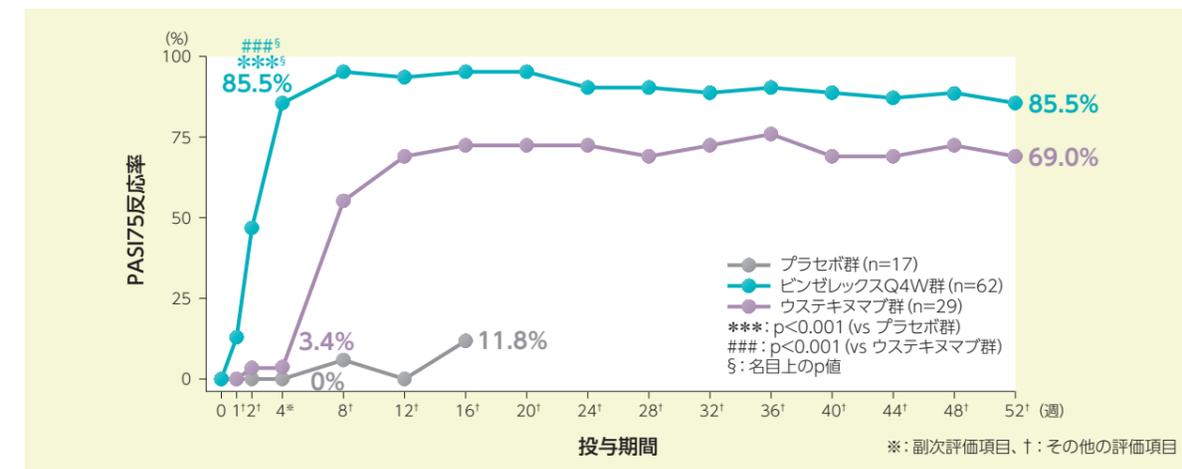
IGA 0/1達成率



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週以外の時点：その他の評価項目の日本人サブグループ解析]

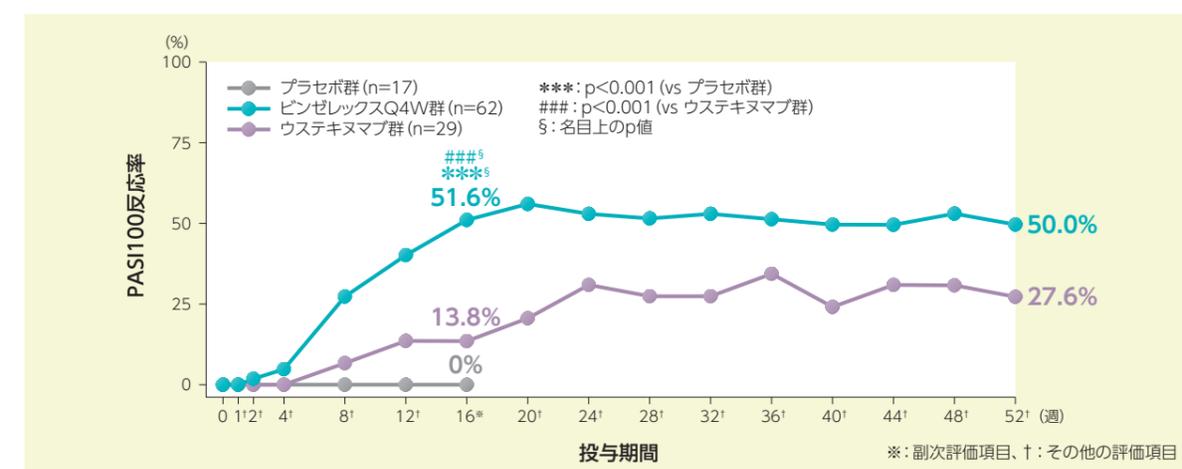
4週時のPASI75反応率はビンゼレックスQ4W群85.5%で、プラセボ群0%及びウステキマブ群3.4%に比べ有意に高いことが示された(名目上のp<0.001、層別CMH検定)。



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週以外の時点：その他の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%及びウステキマブ群13.8%に比べ有意に高いことが示された(名目上の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

開発の経緯

特性
 ビンゼレックスQ4W

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

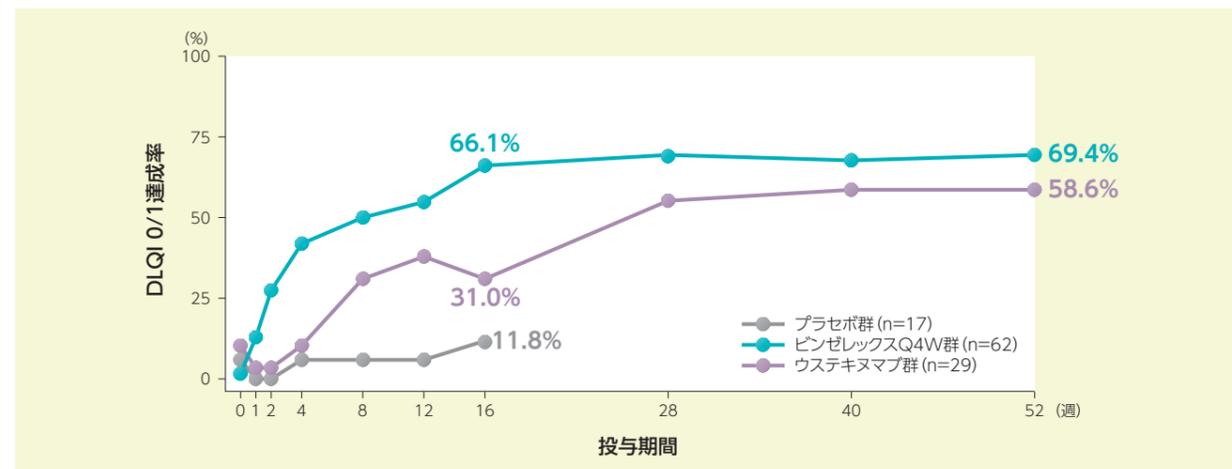
安全性試験
 及び毒性試験

有効成分に関する
 知見他

主要文献他

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。

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)であった。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 (尋常性乾癬患者を対象としたBE READY試験)^{20,21)}

20)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)
21)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

無作為化休業期間(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業期間の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(抜粋)

〈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。

再燃：16週時にPASI90改善を達成した患者で、無作為化休業期間の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(検証的な解析項目)：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レスポンドーのみ)
その他の評価項目：PASI75/90/100反応率、IGA 0/1達成率、16週時のPASI90レスポンドーにおけるPASI75/90/100反応率、16週時のPASI90レスポンド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、無作為化休業期間に治験薬を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。そう痒、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週時のそう痒に対する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

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

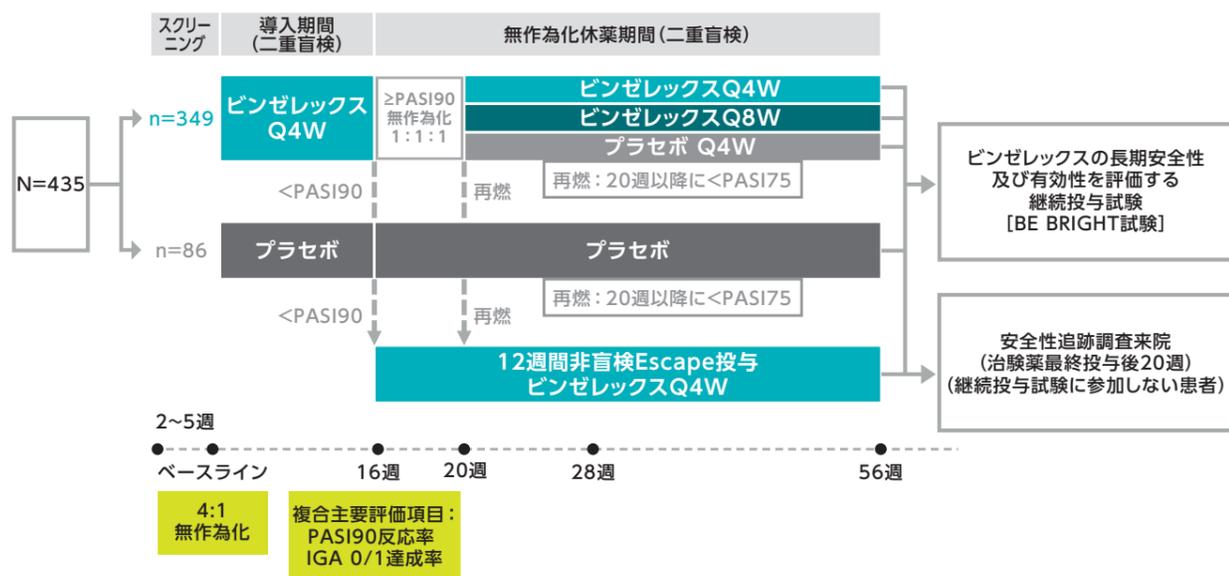
薬効薬理

安全性
薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
知見
他

主要文献
他

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/m ²)	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(%)

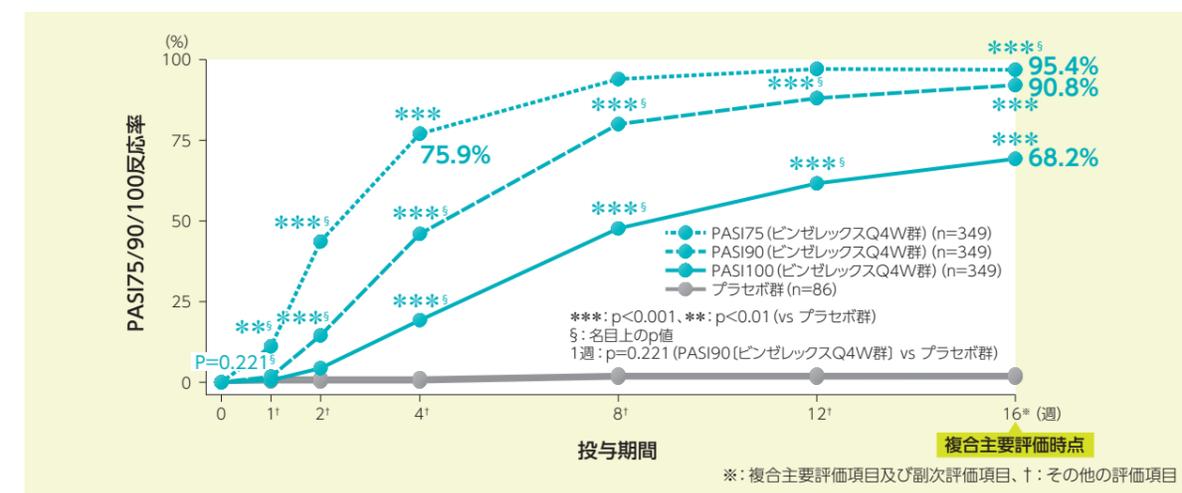
PASI90レスポンス: 16週時のPASIスコアがベースラインと比較して90%以上改善した患者

PASI75/90/100反応率[16週時PASI90反応率: 複合主要評価項目(検証的な解析項目)、4週時PASI75反応率、16週時PASI100反応率: 副次評価項目、それ以外の時点: その他の評価項目]
IGA 0/1達成率[16週時: 複合主要評価項目(検証的な解析項目)、それ以外の時点: 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)。

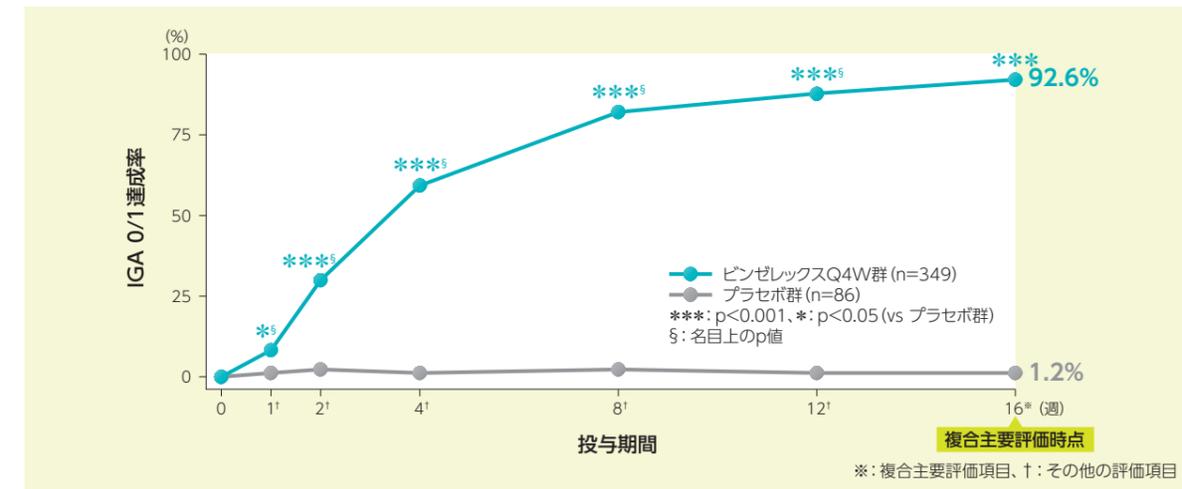
4週時のPASI75反応率及び16週時のPASI100反応率において、ビンゼレックスQ4W群はプラセボ群に比べ有意に高いことが示された(p<0.001、層別CMH検定)。

■ 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

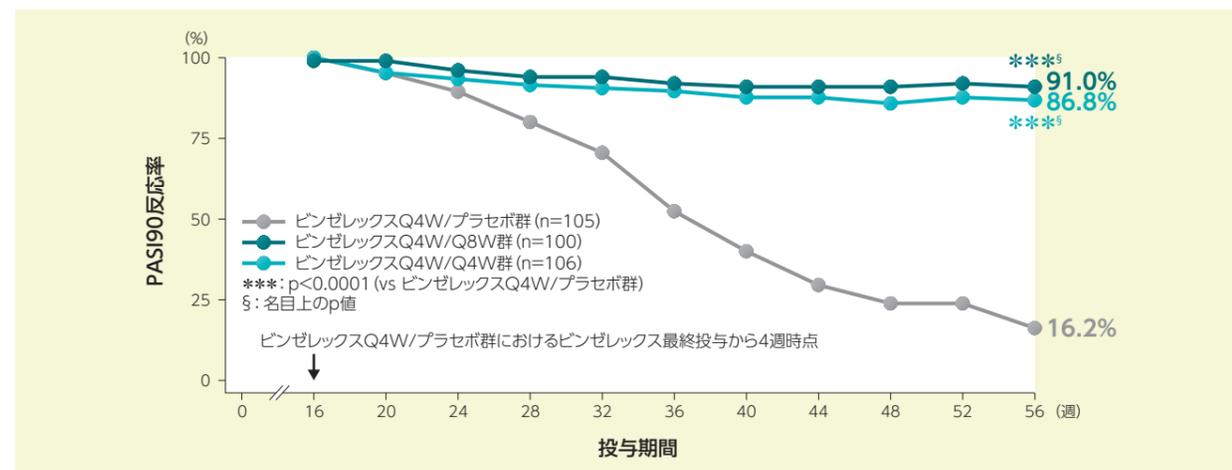


解析対象: 無作為化解析対象集団
層別CMH検定(層別変数: 地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無)
NRI法を用いて欠測値を補完した。

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レスポーターにおけるPASI90反応率[その他の評価項目]

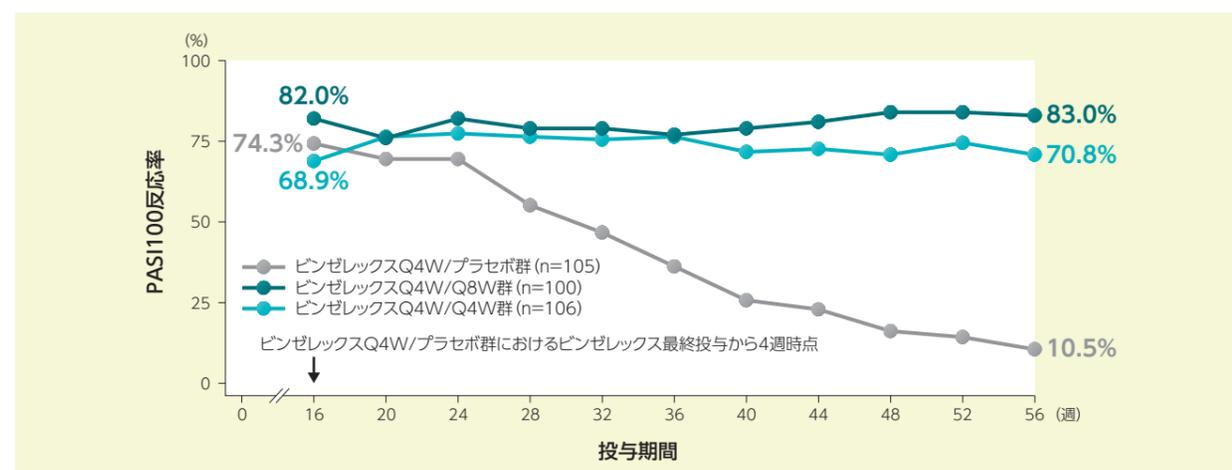
無作為化休薬期間のPASI90反応率は、56週時でビンゼレックスQ4W/Q8W群91.0%及びビンゼレックスQ4W/Q4W群86.8%で、ビンゼレックスQ4W/プラセボ群16.2%に比べ有意に高いことが示された(名目上の $p < 0.0001$ 、層別CMH検定)。ビンゼレックスQ4W/プラセボ群は24週時(投与中止後12週)では89.5%であった。



解析対象：PASI90レスポーター解析対象集団
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レスポーターにおける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。

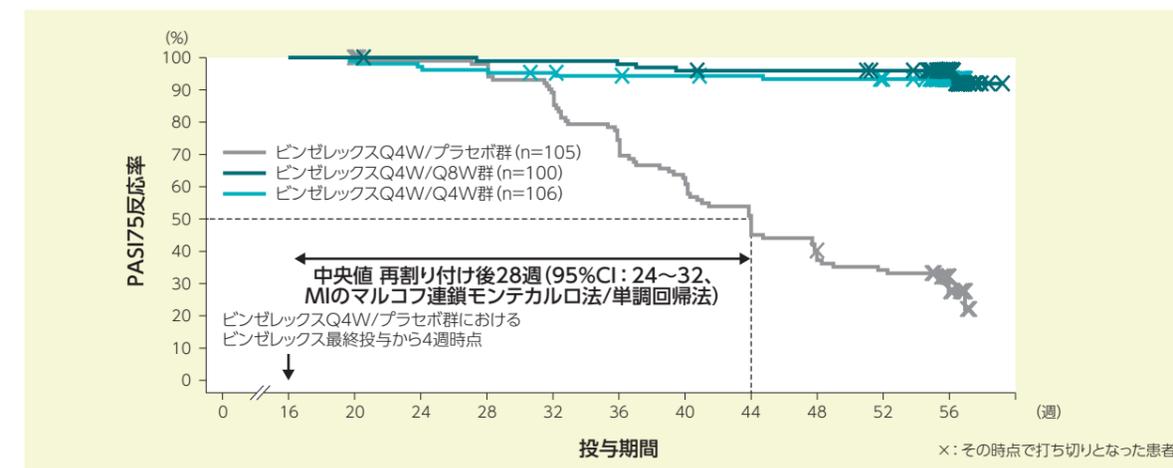


解析対象：PASI90レスポーター解析対象集団
NRI法を用いて欠測値を補完した。

16週時のPASI90レスポータ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レスポーター解析対象集団
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

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レスポンド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(偲帽弁逸脱、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レスポンド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 (尋常性乾癬患者を対象としたBE RADIANT試験) 22,23)

22)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) 23)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。

本試験における結果は、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(抜粋)

〈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。

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(検証的な解析項目)：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：PASI75/90/100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。

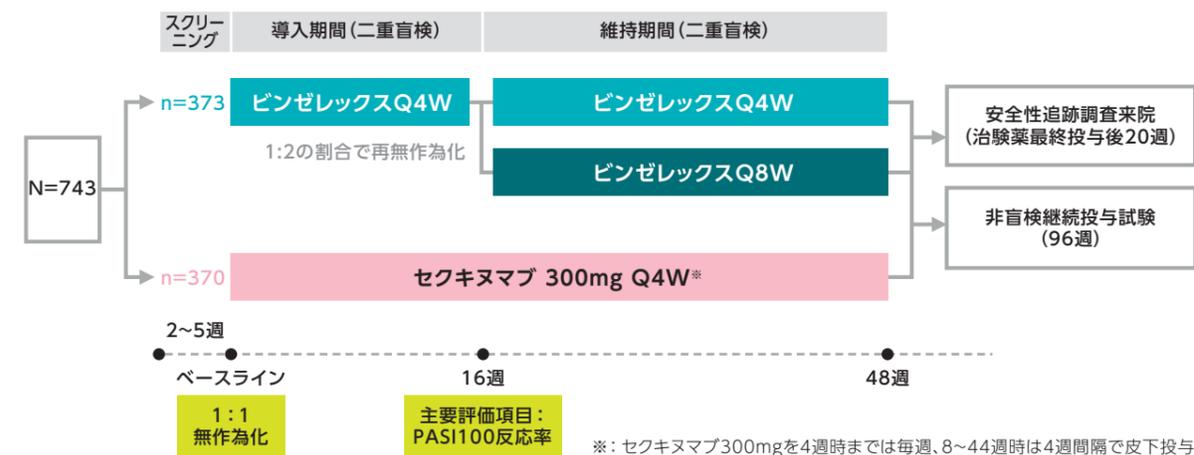
固定順序法：以下の検定順序で、非劣性又は優越性が確認された場合に次の検定を実施することにより、全体としての有意水準を保った。

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
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。

試験デザイン



患者背景

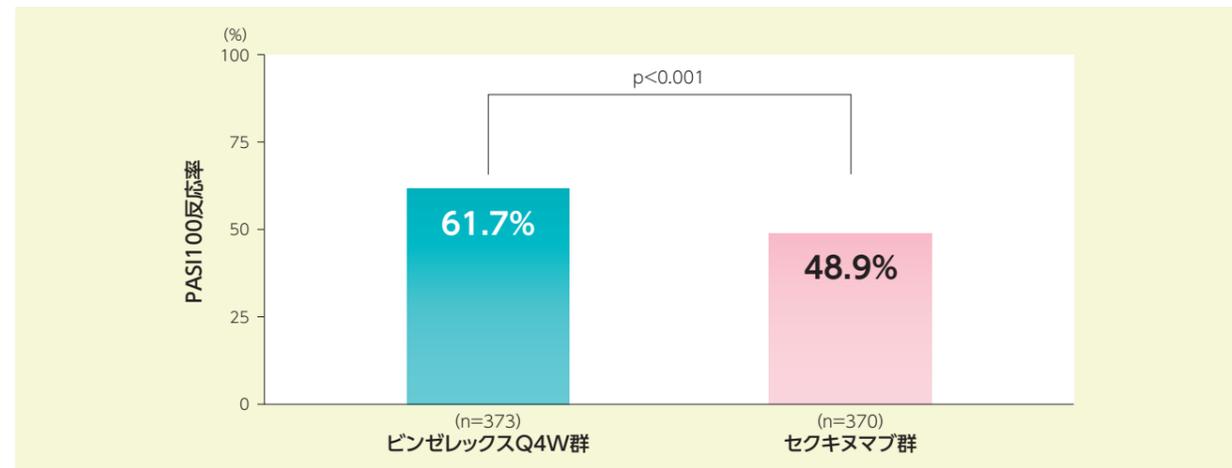
		ビンゼレックス Q4W群 (n=373)	セクキヌマブ群 (n=370)	全患者 (N=743)
年齢(歳)	平均値±SD	45.9±14.2	44.0±14.7	45.0±14.5
性別	男性	251 (67.3)	235 (63.5)	486 (65.4)
	女性	122 (32.7)	135 (36.5)	257 (34.6)
体重(kg)	平均値±SD	90.1±21.3	88.8±20.0	89.5±20.7
BMI(kg/m ²)	平均値±SD	30.0±6.6	29.8±6.0	29.9±6.3
人種	白人	347 (93.0)	348 (94.1)	695 (93.5)
	アメリカ先住民/ 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	11.0±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(検証的な解析項目)]

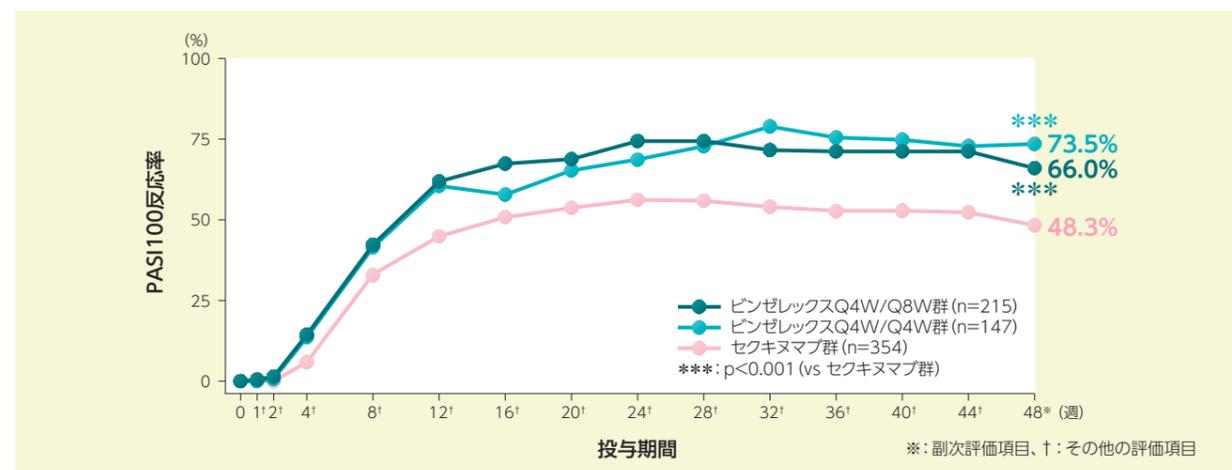
16週時のPASI100反応率はビンゼレックスQ4W群61.7%、セクキヌマブ群48.9%で、ビンゼレックスQ4W群のセクキヌマブ群に対する非劣性*(リスク差の95%CI: 5.800~19.610)及び優越性が検証された(p<0.001、層別CMH検定)。
 ※: 非劣性の検定について、片側有意水準0.025、片側97.5%CI及び非劣性マージン10%に基づき判定した。



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週以外の時点: その他の評価項目]

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)。

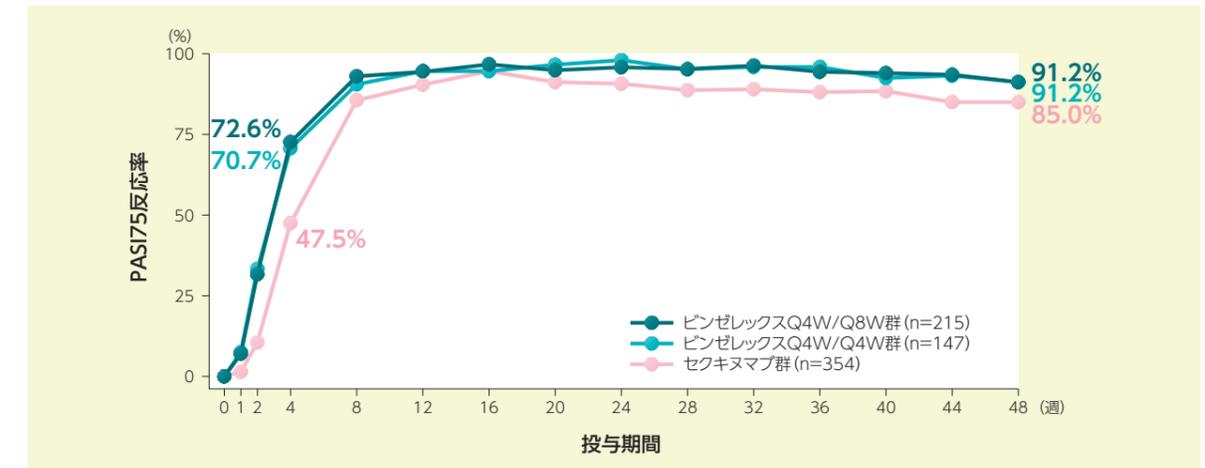


解析対象: 維持期間解析対象集団
 層別CMH検定(層別変数: 地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無)
 NRI法を用いて欠測値を補完した。
 ※無作為化解析対象集団における16週時のPASI100反応率は主要評価項目であるが、本データはその他の評価項目である。

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]

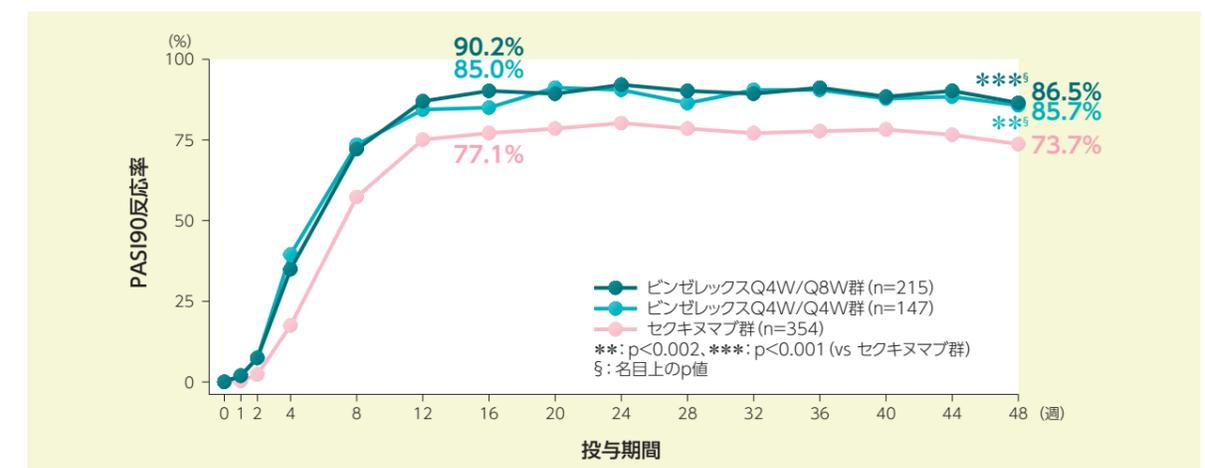
4週時のPASI75反応率はビンゼレックスQ4W/Q8W群72.6%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群70.7%及びセクキヌマブ群47.5%であった。48週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群91.2%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群91.2%及びセクキヌマブ群85.0%であった。



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: 名目上のp<0.001、ビンゼレックスQ4W/Q4W群: 名目上のp<0.01、層別CMH検定)。

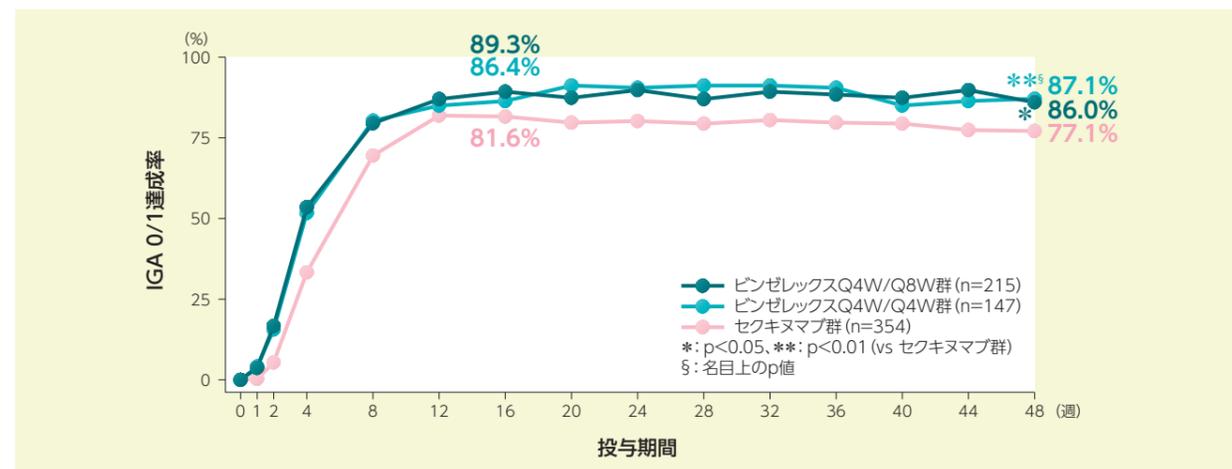


解析対象: 維持期間解析対象集団
 層別CMH検定(層別変数: 地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無)
 NRI法を用いて欠測値を補完した。
 ※無作為化解析対象集団における16週時のPASI90反応率は副次評価項目であるが、本データはその他の評価項目である。

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]

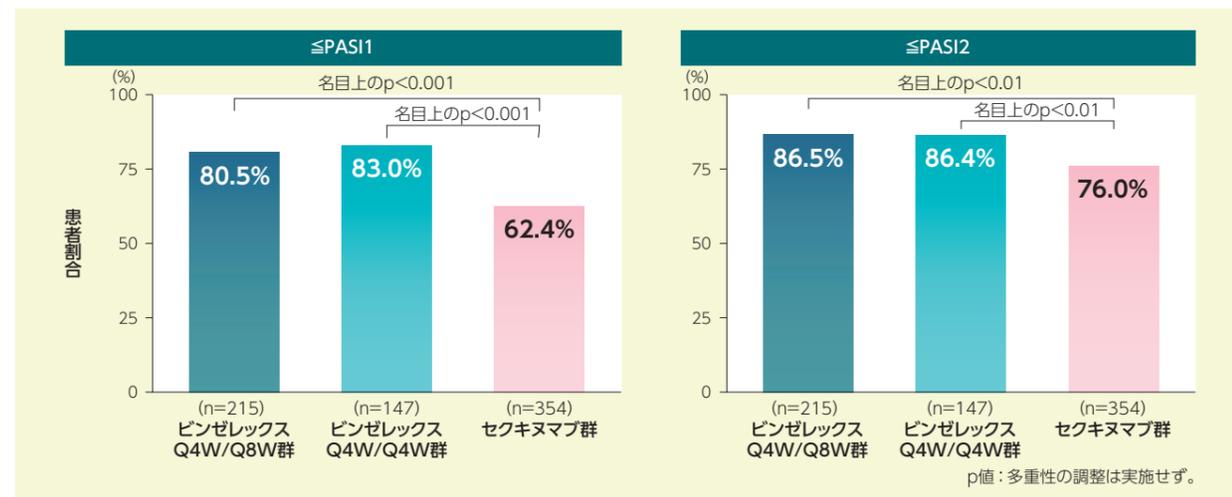
16週時のIGA 0/1達成率はビンゼレックスQ4W/Q8W群89.3%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群86.4%及びセクキヌマブ群81.6%であった。48週時ではビンゼレックスQ4W/Q8W群86.0%、ビンゼレックスQ4W/Q4W群87.1%で、セクキヌマブ群77.1%に比べ有意に高いことが示された(ビンゼレックスQ4W/Q8W群: p<0.05、ビンゼレックスQ4W/Q4W群: 名目上のp<0.01、層別CMH検定)。



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(名目上の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(名目上の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[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]²⁴⁾

24) 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)

本試験における結果は、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(抜粋)

〈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。

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

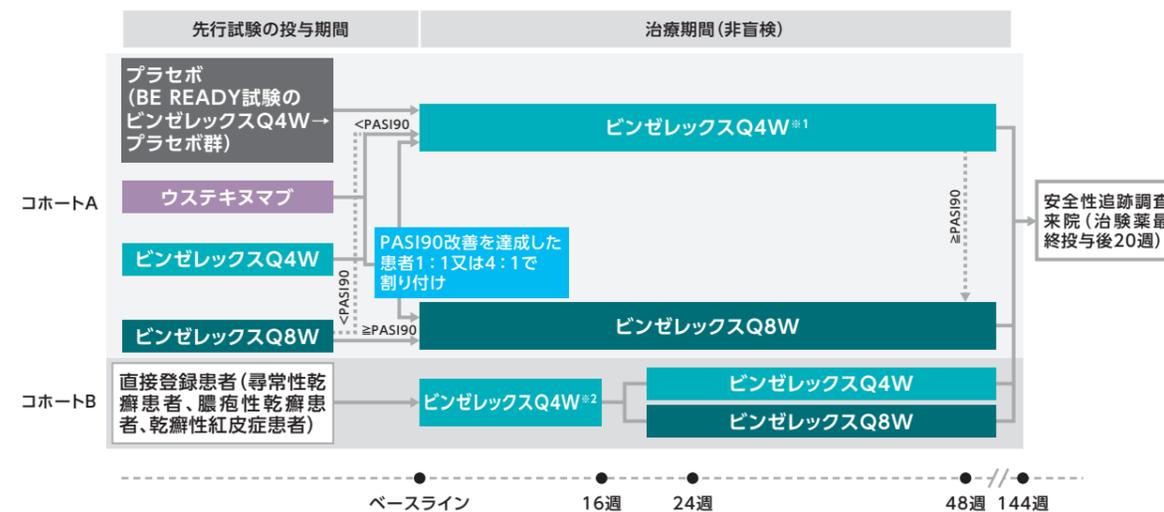
コホートB

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*

*: 本資料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/m ²)	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

*1: n=902

*2: n=1285

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]

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)

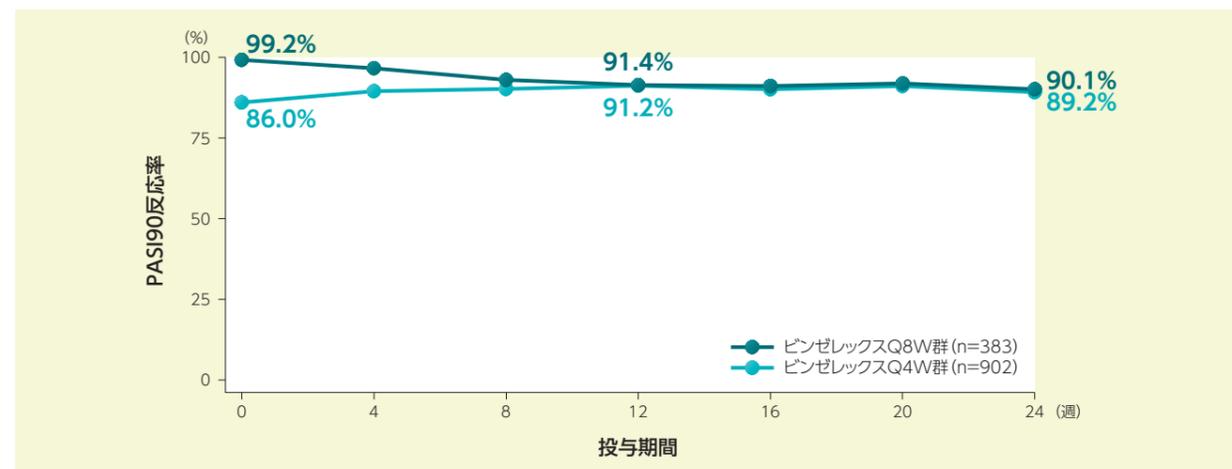
*: ビンゼレックスQ4W群で24週時にPASI90改善を達成した場合は、治験責任医師の判断により任意でビンゼレックスQ8W群に切替え可とした。24週時にビンゼレックスQ4W群からビンゼレックスQ8W群に切り替えた患者が含まれる。

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。

PASI90反応率[その他の評価項目]

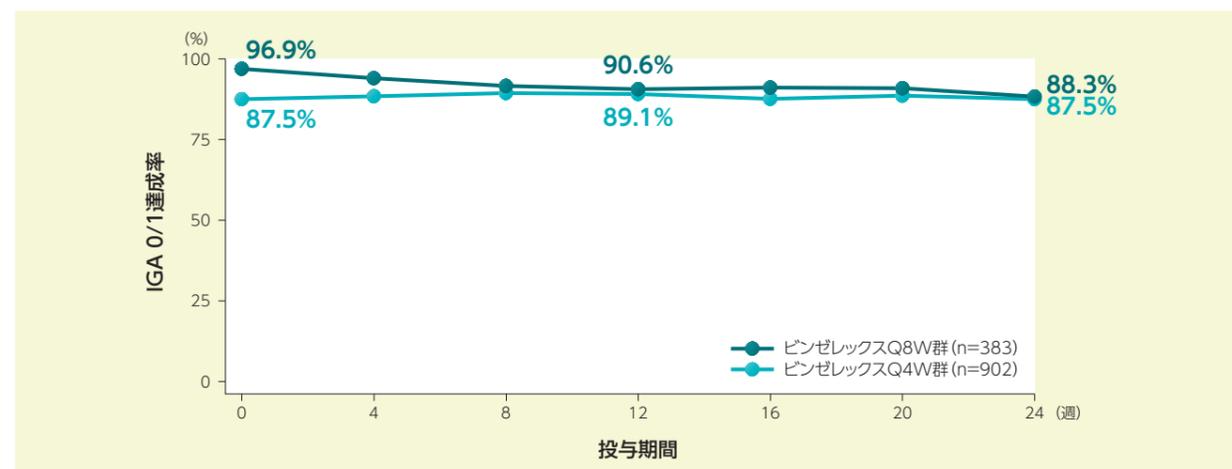
本試験のベースライン時にPASI90改善を達成していた患者の割合は、ビンゼレックスQ8W群99.2%及びビンゼレックスQ4W群86.0%であった。12週時ではそれぞれ91.4%及び91.2%、24週時では90.1%及び89.2%であった。



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、試験薬を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*

*：本資料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週時の試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(%)

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
他

主要文献
他

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							
	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。

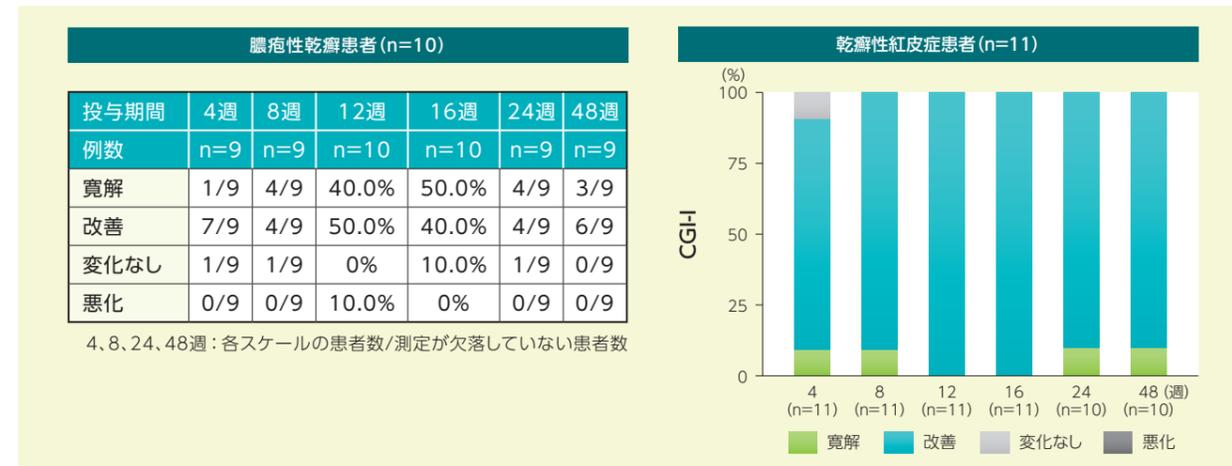
PASI90反応率：PASIスコアがベースラインから90%以上改善した患者の割合

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。



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。

臨床成績 (乾癬性関節炎)

1 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (bDMARDの治療経験がない乾癬性関節炎患者を対象とした BE OPTIMAL試験)²⁵⁾

25) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 PA0010試験 (BE OPTIMAL試験)

主要目的

活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象に、ビンゼレックスを4週間隔で16週間皮下投与した時の有効性 (ACR50反応率を指標とする) をプラセボと比較し、検討する。

対象

生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARD) による治療経験のない活動性乾癬性関節炎患者852例
 ・ 18歳以上の患者
 ・ 乾癬性関節炎の分類基準 (CASPAR) に基づく活動性乾癬性関節炎の診断を有し、圧痛関節数が3関節以上及び腫脹関節数が3関節以上の、bDMARDによる治療経験のない患者
 ※本試験ではスクリーニング時にhs-CRP上昇 (hs-CRP 6mg/L以上) 又は1ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者を全体の45%以上登録することとした。

デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照及び実薬参照

投与方法

ビンゼレックス160mg Q4W群、プラセボ群、アダリムマブ40mg Q2W群に3:2:1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160mg Q4W群：治療期間を通してビンゼレックス160mgを4週間隔で皮下投与
 ・ プラセボ群：二重盲検投与期間にプラセボを投与し、実薬投与盲検期間にビンゼレックス160mgを4週間隔皮下投与に再割付け
 ・ アダリムマブ40mg Q2W群：治療期間を通してアダリムマブ40mgを2週間隔で皮下投与

有効性評価項目

主要評価項目 (検証的な解析項目)：16週時のACR50反応率
 副次評価項目：16週時のHAQ-DIのベースラインからの変化、4週時及び16週時のPASI90反応率 [ベースラインに体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合 (病変BSA) が3%以上の乾癬を有する患者が対象]、16週時のSF-36のPCSスコアのベースラインからの変化、16週時のMDA達成率、16週時のmTSSのベースラインからの変化 (ベースラインにhs-CRP上昇又は1ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる患者が対象)、16週時のLEIIに基づく付着部炎が消失した患者の割合 (BE OPTIMAL試験及びBE COMPLETE試験の併合集団)、16週時のLDIIに基づく指趾炎が消失した患者の割合 (BE OPTIMAL試験及びBE COMPLETE試験の併合集団)、16週時のmTSSのベースラインからの変化、16週時のACR20反応率、16週時のACR70反応率、16週時のPtAAPのベースラインからの変化、16週時のSPARCC指数に基づく付着部炎が消失した患者の割合 等
 その他の評価項目：ACR20/50/70反応率、PASI75/90/100反応率、MDA達成率、ACR50及びPASI100の複合改善率、すべての各ACRコンポーネント [腫脹関節数、圧痛関節数、HAQ-DI、PtAAP、医師による乾癬性関節炎の全般的評価 (PhGA-PsA)、患者による乾癬性関節炎の全般的評価 (PGA-PsA)、hs-CRP] のベースラインからの変化、SF-36のPCSスコアのベースラインからの変化、mTSS総スコア並びに骨びらん及び関節裂隙狭小化 (サブスコア) のベースラインからの変化、X線上で関節構造の破壊進行が認められない被験者の割合、LDIIに基づく指趾炎が消失した被験者の割合 (BE OPTIMAL試験及びBE COMPLETE試験の併合集団)、LEIIに基づく付着部炎が消失した被験者の割合 (BE OPTIMAL試験及びBE COMPLETE試験の併合集団)、mNAPSIスコアのベースラインからの変化、LEIのベースラインからの変化 (BE OPTIMAL試験及びBE COMPLETE試験の併合集団)、LDIのベースラインからの変化 (BE OPTIMAL試験及びBE COMPLETE試験の併合集団) 等

安全性評価項目

主な評価項目：治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈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。

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

主要評価項目及び一部の副次評価項目の解析は、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。検定は主要評価項目から開始し、両側有意水準0.05で仮説が棄却された場合にのみ、同じα値で次の順の検定を継続した。検定順序を下表に示す。
 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。なお、他の評価項目については固定順序法は用いなかった。

主要評価項目	16週時のACR50反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
副次評価項目	16週時のHAQ-DIのベースラインからの変化	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	4週時及び16週時のPASI90反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のSF-36のPCSスコアのベースラインからの変化	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のMDA達成率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のmTSSのベースラインからの変化 [hs-CRP上昇 (hs-CRP 6mg/L以上) 又は1ヵ所以上の骨びらん、もしくはその両方が認められる被験者が対象]	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のLEIIに基づく付着部炎が消失した患者の割合 (BE OPTIMAL試験及びBE COMPLETE試験の16週時の併合データに基づく)	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のLDIIに基づく指趾炎が消失した患者の割合 (BE OPTIMAL試験及びBE COMPLETE試験の16週時の併合データに基づく)	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のmTSSのベースラインからの変化	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性

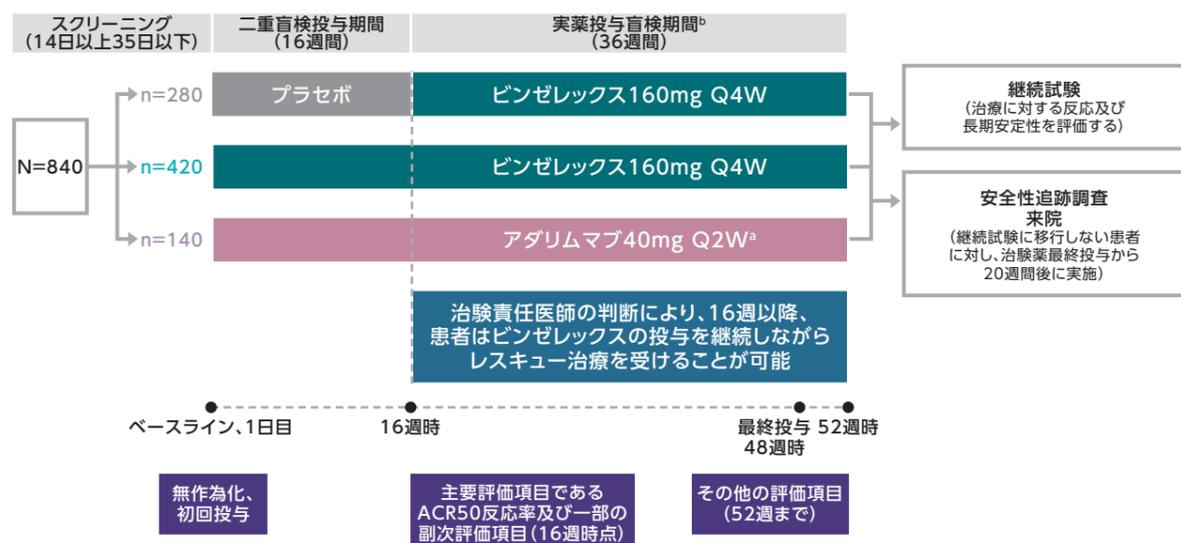
主要評価項目は16週時のACR50反応率であり、主要解析は無作為化解析対象集団を対象に複合estimandを検討した。複合estimandは、ACR50反応率のベースラインからの臨床的に意義のある改善及び早期治療中止がないことの組み合わせとした。先行する中間事象が認められない16週時の欠測データ及び中間事象後のすべてのデータはノンレスポンドーとして補完した。この補完法は、従来のnon-responder imputation (NRI) 法と類似していた。ロジスティック回帰モデルを用いて16週時のACR50反応率への治療効果を評価した。このモデルには固定効果として治療を含めた。無作為化層別変数 (ベースラインの骨びらん及び地理的地域) を含めることが適切であるかどうかをPearson検定、逸脱度検定及びHosmer-Lemeshow適合度検定で評価した。

副次評価項目は無作為化解析対象集団を対象に投与群別に解析した (mTSSについてはX線解析対象集団を対象に解析)。副次評価項目のうち二値変数 (複合及び非複合は問わず) は、主要評価項目の主要解析で定義したのと同じ複合estimandを用いた。主要評価項目の主要解析と同じNRI法を用いた欠測データの補完及び解析モデルが検討され、解析結果も同様に示した。PA0010試験及びPA0011試験の併合データの解析は、モデルの共変量として地理的地域及び試験IDを検討した。副次評価項目のうち連続変数は、治療、地理的地域及びベースラインの骨びらんを固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) に基づき解析した。欠測データ及び治療中止による欠測ではないデータについては、マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) に基づく多重代入 (MI) 法を用いて間欠的な欠測データを補完した後、単調な欠測データを単調回帰法で補完した。単調な欠測データは対照群であるプラセボ群のデータに基づいたMI法を用いて補完した。

二重盲検投与期間のACR20/50/70改善を達成するまでの時間を投与群別に解析した。ACR20/50/70改善を達成するまでの時間のKaplan-Meier曲線を投与群別に示した。二値変数は、主要評価項目及び副次評価項目と同様、NRI法に基づいた解析を行った (複合estimand)。解析モデルは、治療及びベースラインの骨びらんを固定効果、地理的地域を層別変数としたロジスティック回帰モデルを用いた。連続変数はMI-MCMC/単調回帰法を用いてベースラインからの変化に関するモデルの補完をした (hypothetical estimand)。解析モデルは、治療、地理的地域及びベースラインの骨びらんを固定効果、ベースライン値を共変量としたANCOVAモデルを用いた。

CASPAR：Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (乾癬性関節炎の分類基準)
 Q4W：every 4 weeks (4週間隔)
 Q2W：every 2weeks (2週間隔)
 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
 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測している患者を非改善例として扱う補完手法

試験デザイン



a: 実薬参照群としてアダリムマブを用いた。アダリムマブは、治療期間を通してアダリムマブ40mgを2週間隔(Q2W)で皮下投与された。
b: 16週間の二重盲検治療の後、患者は実薬投与盲検期間に移行した。プラセボに無作為に割り付けられたすべての患者は、ビンゼレックスの160mg Q4W投与に再割り付けられた。ビンゼレックス160mg Q4Wに無作為化された患者は、当初無作為化された用量を継続して投与された。アダリムマブに無作為に割り付けられた患者はアダリムマブ治療を継続した。

患者背景

		プラセボ群 (n=281)	ビンゼレックス 160mg Q4W群 (n=431)	アダリムマブ 40mg Q2W群 (n=140)	全患者 (N=852)
年齢(歳)	平均値±SD	48.7±11.7	48.5±12.6	49.0±12.8	48.7±12.3
性別	男性	127(45.2)	201(46.6)	71(50.7)	399(46.8)
	女性	154(54.8)	230(53.4)	69(49.3)	453(53.2)
体重(kg)	平均値±SD	85.24±18.76	84.77±20.31	82.94±19.71	84.63±19.70
BMI(kg/m ²)	平均値±SD	29.58±6.07	29.22±6.78	28.41±5.93	29.20±6.42
人種	アメリカ先住民/ アラスカ先住民	0	1(0.2)	0	1(0.1)
	アジア人	7(2.5)	17(3.9)	4(2.9)	28(3.3)
	黒人	0	1(0.2)	1(0.7)	2(0.2)
	白人	270(96.1)	410(95.1)	133(95.0)	813(95.4)
	その他/混血	4(1.4)	1(0.2)	0	5(0.6)
	不明	0	1(0.2)	2(1.4)	3(0.4)
乾癬性関節炎の 罹病期間(年)	n 平均値±SD	279 5.60±6.51	423 5.96±7.30	139 6.14±6.77	841 5.87±6.95
乾癬性関節炎 のサブタイプ	対称性多発関節炎型	181(64.4)	271(62.9)	72(51.4)	524(61.5)
	非対称性少関節炎型	76(27.0)	118(27.4)	53(37.9)	247(29.0)
	遠位関節炎型	12(4.3)	17(3.9)	9(6.4)	38(4.5)
	脊椎炎型	10(3.6)	15(3.5)	4(2.9)	29(3.4)
	ムチランス型関節炎	1(0.4)	8(1.9)	2(1.4)	11(1.3)
不明	1(0.4)	2(0.5)	0	3(0.4)	
乾癬の罹病期間 (年)	n 平均値±SD	277 15.39±13.04	430 14.93±13.39	139 15.14±12.54	846 15.11±13.12
ベースラインに 1ヵ所以上の骨 びらん	あり	210(74.7)	341(79.1)	105(75.0)	656(77.0)
	なし	59(21.0)	79(18.3)	30(21.4)	168(19.7)
	不明	12(4.3)	11(2.6)	5(3.6)	28(3.3)
ベースラインに 1ヵ所以上の骨 びらん又はhs- CRPが6mg/L 以上、若しくは その両方	あり	236(84.0)	365(84.7)	116(82.9)	717(84.2)
	なし	45(16.0)	66(15.3)	24(17.1)	135(15.8)

		プラセボ群 (n=281)	ビンゼレックス 160mg Q4W群 (n=431)	アダリムマブ 40mg Q2W群 (n=140)	全患者 (N=852)
病変BSA	3%未満	141(50.2)	214(49.7)	72(51.4)	427(50.1)
	3~10%以下	92(32.7)	144(33.4)	42(30.0)	278(32.6)
	10%以上	48(17.1)	73(16.9)	26(18.6)	147(17.3)
PASIスコア	n 平均値±SD	140 7.89±5.64	217 8.16±6.84	68 8.55±7.6	425 8.14±6.59
BASDAIスコア	4未満	68(24.2)	119(27.6)	33(23.6)	220(25.8)
	4以上	213(75.8)	311(72.2)	107(76.4)	631(74.1)
	不明	0	1(0.2)	0	1(0.1)
リウマトイド因子	陽性	1(0.4)	0	0	1(0.1)
	陰性	280(99.6)	430(99.8)	140(100)	850(99.8)
	不明	0	1(0.2)	0	1(0.1)
圧痛関節数	平均値±SD	17.08±12.51	16.79±11.75	17.52±13.08	17.01±12.22
腫脹関節数	平均値±SD	9.46±7.26	8.96±6.18	9.65±7.10	9.24±6.70
hs-CRP(mg/L)	幾何平均値±変動係数	4.359±2.6	3.715±2.4	2.989±2.1	3.778±2.4
PGA-PsAスコア	n 平均値±SD	281 58.6±23.5	430 54.4±23.4	140 57.1±21.8	851 56.2±23.2
PhGA-PsA スコア	n 平均値±SD	280 57.2±15.1	426 57.2±16.3	139 57.3±17.5	845 57.2±16.1
PtAAPスコア	n 平均値±SD	281 56.8±23.2	430 53.6±24.3	140 56.7±23.9	851 55.2±23.9
HAQ-Dスコア	n 平均値±SD	281 0.8906±0.6074	430 0.8189±0.5850	140 0.8589±0.5395	851 0.8491±0.5856
	抗環状シトル リン化 ペプチド抗体	陽性 陰性	1(0.4) 280(99.6)	0 431(100)	0 140(100)
爪乾癬の有無	あり	156(55.5)	244(56.6)	75(53.6)	475(55.8)
	なし	125(44.5)	180(41.8)	65(46.4)	370(43.4)
	不明	0	7(1.6)	0	7(0.8)
指趾炎の有無	あり	33(11.7)	56(13.0)	11(7.9)	100(11.7)
	なし	248(88.3)	368(85.4)	128(91.4)	744(87.3)
	不明	0	7(1.6)	1(0.7)	8(0.9)
付着部炎の 有無(SPARCC に基づく)	あり	90(32.0)	166(38.5)	44(31.4)	300(35.2)
	なし	191(68.0)	259(60.1)	95(67.9)	545(64.0)
	不明	0	6(1.4)	1(0.7)	7(0.8)
付着部炎の 有無(LEIIに 基づく)	あり	70(24.9)	143(33.2)	36(25.7)	249(29.2)
	なし	211(75.1)	282(65.4)	103(73.6)	596(70.0)
	不明	0	6(1.4)	1(0.7)	7(0.8)
HLA-B27	陽性	57(20.3)	70(16.2)	22(15.7)	149(17.5)
	陰性	211(75.1)	350(81.2)	117(83.6)	678(79.6)
	不明	13(4.6)	11(2.6)	1(0.7)	25(2.9)
過去のcDMARDの使用あり		117(41.6)	196(45.5)	56(40.0)	369(43.3)
ベースラインのNSAIDの使用あり		166(59.1)	255(59.2)	79(56.4)	500(58.7)
ベースラインのcDMARDの使用あり		194(69.0)	301(69.8)	99(70.7)	594(69.7)
ベースラインのMTXの使用あり		163(58.0)	252(58.5)	82(58.6)	497(58.3)
ベースラインの経口副腎皮質ステロイド 薬の使用あり		61(21.7)	80(18.6)	29(20.7)	170(20.0)

解析集団：無作為化解析対象集団

例数(%)

SD: Standard Deviation(標準偏差)
BMI: Body Mass Index(体格指数)
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
PGA-PsA: Patient's Global Assessment of Psoriatic Arthritis(患者による乾癬性関節炎の全般的評価)
PhGA-PsA: Physician's Global Assessment of Psoriatic Arthritis(医師による乾癬性関節炎の全般的評価)
SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada(カナダ脊椎関節炎研究協議会)
HLA-B27: Human Leukocyte Antigen B27(ヒト白血球抗原-B27)
無作為化解析対象集団：無作為に割り付けられた患者

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug
Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性
薬理試験
及び
毒性試験

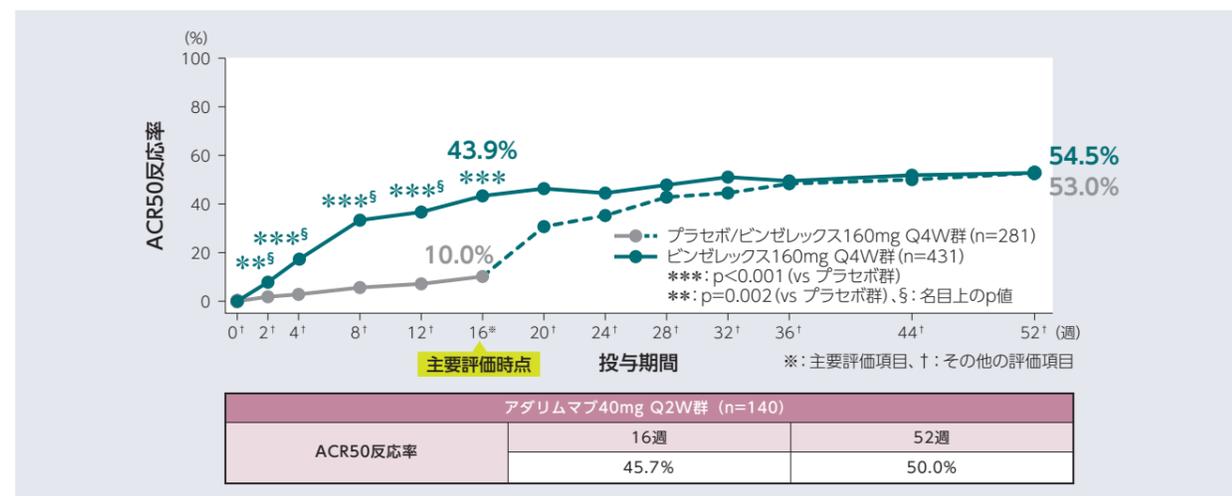
有効成分に関する
知見
他

主要文献
他

ACR50反応率

[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]

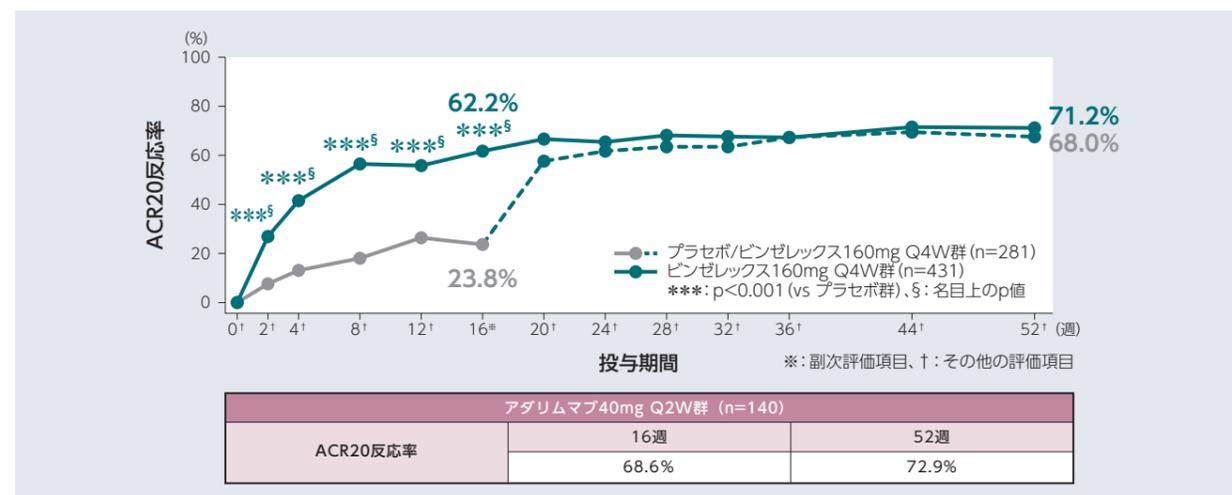
16週時のACR50反応率はビンゼレックス160mg Q4W群43.9%、プラセボ群10.0%で、ビンゼレックス160mg Q4W群のプラセボ群に対する優越性が検証された(プラセボ群に対するオッズ比：7.082、95%CI：4.583~10.943、 $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のACR50反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群54.5%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では53.0%であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、ベースラインの骨びらん)
NRI、両側検定、有意水準0.05

ACR20反応率 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のACR20反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群62.2%、プラセボ群23.8%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(名目上の $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のACR20反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群71.2%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では68.0%であった。

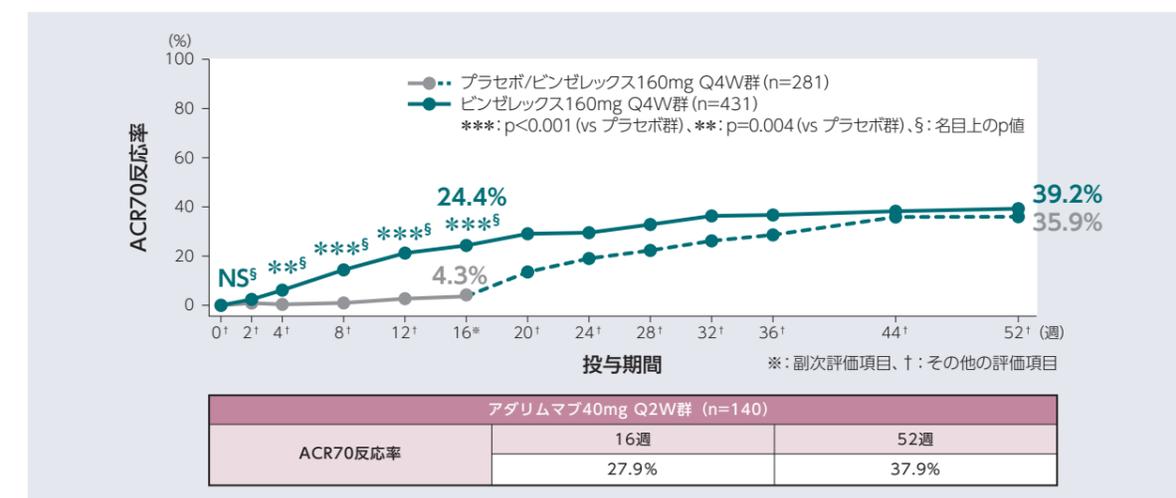


解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、ベースラインの骨びらん)
NRI、両側検定、有意水準0.05

ACR50反応率：ACRスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合
ACR20反応率：ACRスコアがベースラインから20%以上改善した患者の割合

ACR70反応率 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

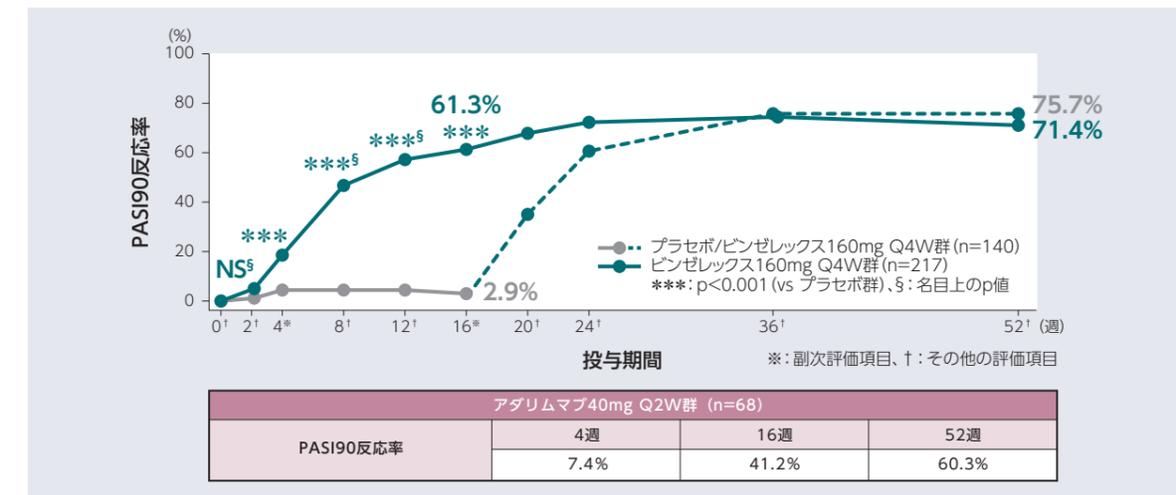
16週時のACR70反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群24.4%、プラセボ群4.3%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(名目上の $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のACR70反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群39.2%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では35.9%であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、ベースラインの骨びらん)
NRI、両側検定、有意水準0.05

PASI90反応率(ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者のみ対象) [4週時及び16週時：副次評価項目、それ以外の時点：その他の評価項目]

ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者における16週時のPASI90反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群61.3%、プラセボ群2.9%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された($p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のPASI90反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群71.4%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では75.7%であった。

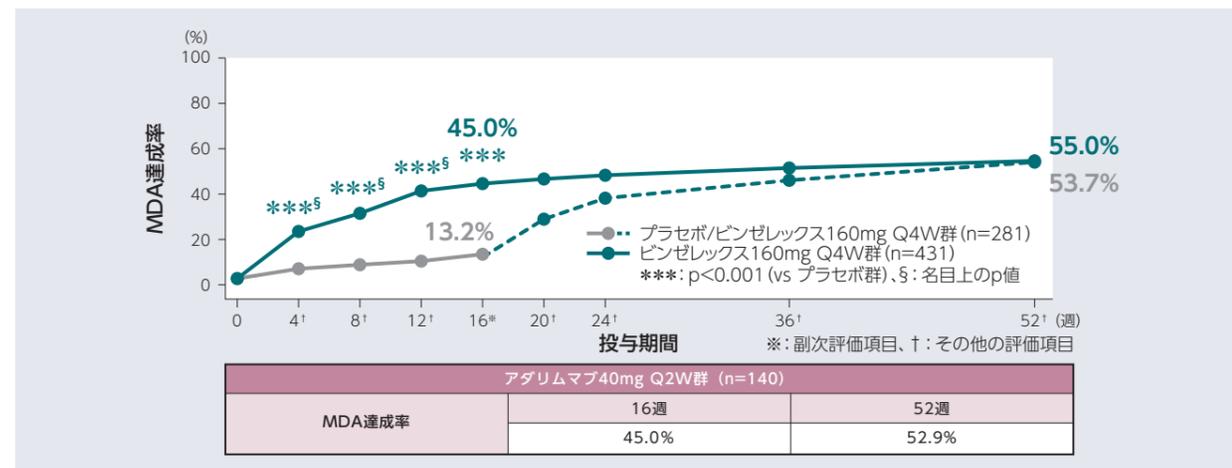


解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、ベースラインの骨びらん)
NRI、両側検定、有意水準0.05

ACR70反応率：ACRスコアがベースラインから70%以上改善した患者の割合
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

MDA達成率[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時におけるMDA達成率は、ビンゼレックス160mg Q4W群45.0%、プラセボ群13.2%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(p<0.001、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のMDA達成率は、ビンゼレックス160mg Q4W群55.0%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では53.7%であった。

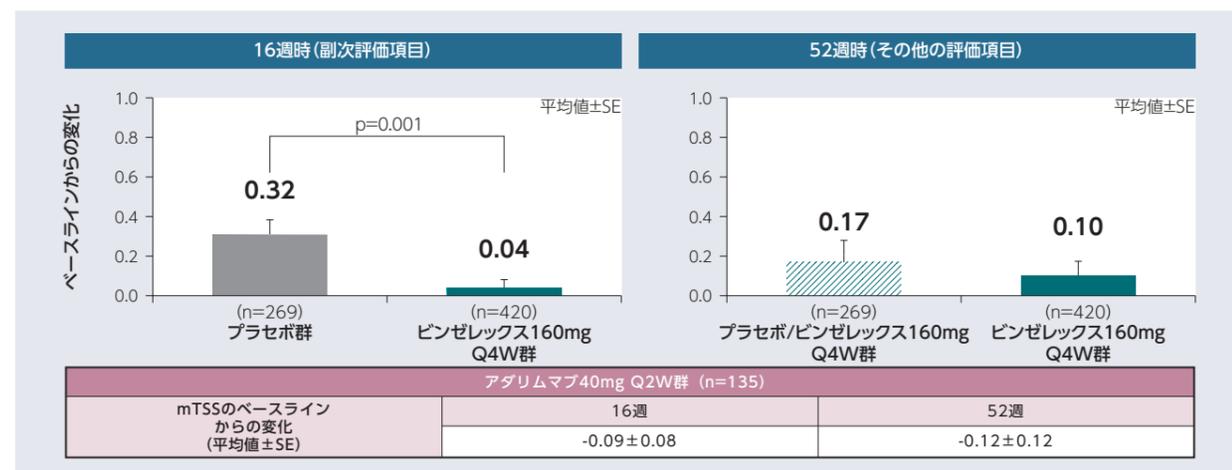


解析集団：無作為化解析対象集団
 1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、ベースラインの骨びらん)
 NRI、両側検定、有意水準0.05

16週時及び52週時のmTSSのベースラインからの変化(全患者) [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

全患者における16週時におけるmTSSのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群0.04、プラセボ群0.32で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に上昇を抑制した(p=0.001、ANCOVA)。また、52週時のmTSSのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群0.10、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では0.17であった。

また、hs-CRP上昇又は1ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる患者における16週時におけるmTSSのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群0.03、プラセボ群0.29で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に上昇を抑制した(p=0.001、ANCOVA)。また、52週時のmTSSのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群0.10、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では0.17であった。

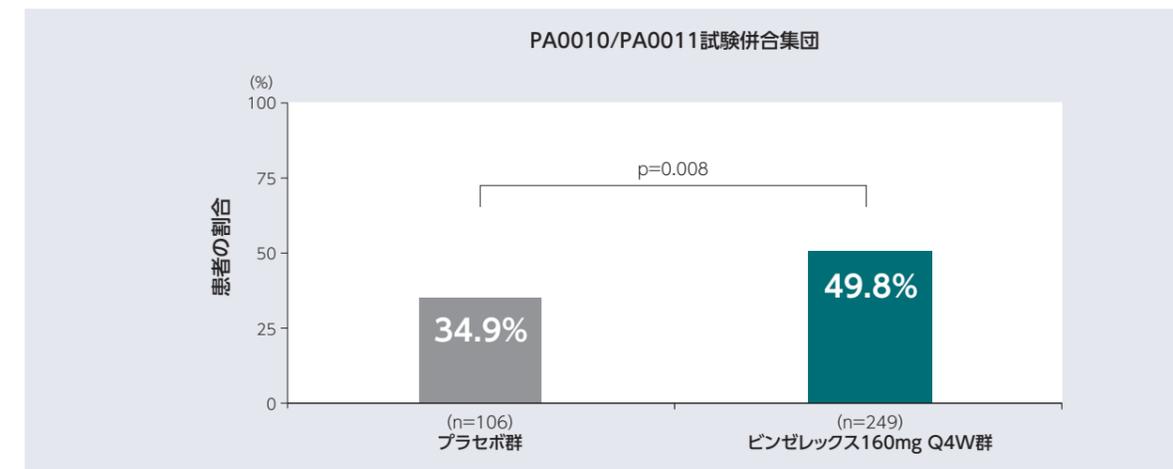


解析集団：無作為化解析対象集団
 16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、地理的地域、ベースラインの骨びらん 共変量：ベースライン値)
 MI、両側検定、有意水準0.05

MDA：Minimal Disease Activity(最小疾患活動性)
 mTSS：modified Total Sharp Score(修正総シャープスコア)

併合解析：16週時点の付着部炎が消失した患者の割合[副次評価項目]

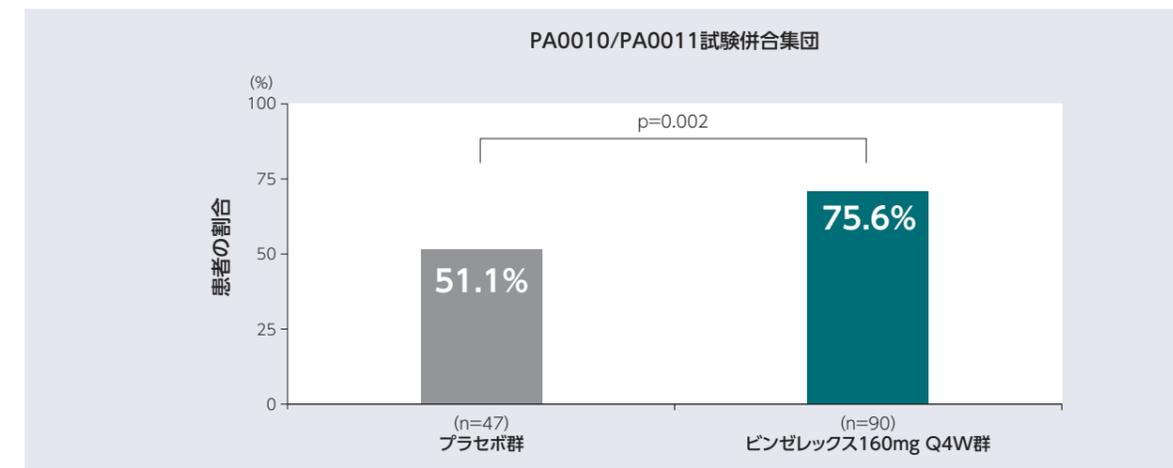
16週時において付着部炎が消失した患者の割合は、ビンゼレックス160mg Q4W群49.8%、プラセボ群34.9%であった。



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 共変量：地理的地域、ベースラインの骨びらん)
 NRI、両側検定、有意水準0.05
 ベースライン時に腱付着部炎が認められた患者のみ対象
 腱付着部炎は、両側の上腕外側上顆(肘)、大腿骨内側上顆(膝)、及びアキレス腱(踵)を触知して評価し、0(疼痛なし)または1(疼痛あり)としてスコア化された。

併合解析：16週時点の指趾炎が消失した患者の割合[副次評価項目]

16週時において指趾炎が消失した患者の割合は、ビンゼレックス160mg Q4W群75.6%、プラセボ群51.1%であった。

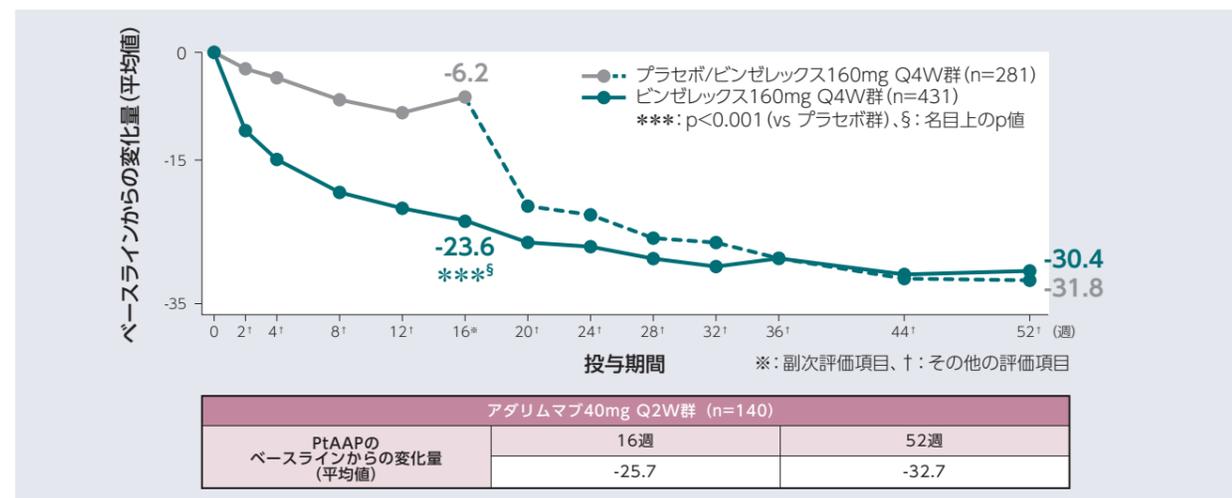


解析集団：無作為化解析対象集団
 16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、ベースラインの骨びらん)
 NRI、両側検定、有意水準0.05
 ベースライン時に指趾炎が認められた患者のみ対象
 病変のある指の周径、対側の手又は足の指の周径(mm単位)に対する比率を計測し、差が10%以上の場合、指趾炎と定義された。

PtAAPのベースラインからの変化

[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時におけるPtAAPのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-23.6、プラセボ群-6.2で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(名目上のp<0.001、ANCOVA)。また、52週時のPtAAPのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-30.4、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-31.8であった。

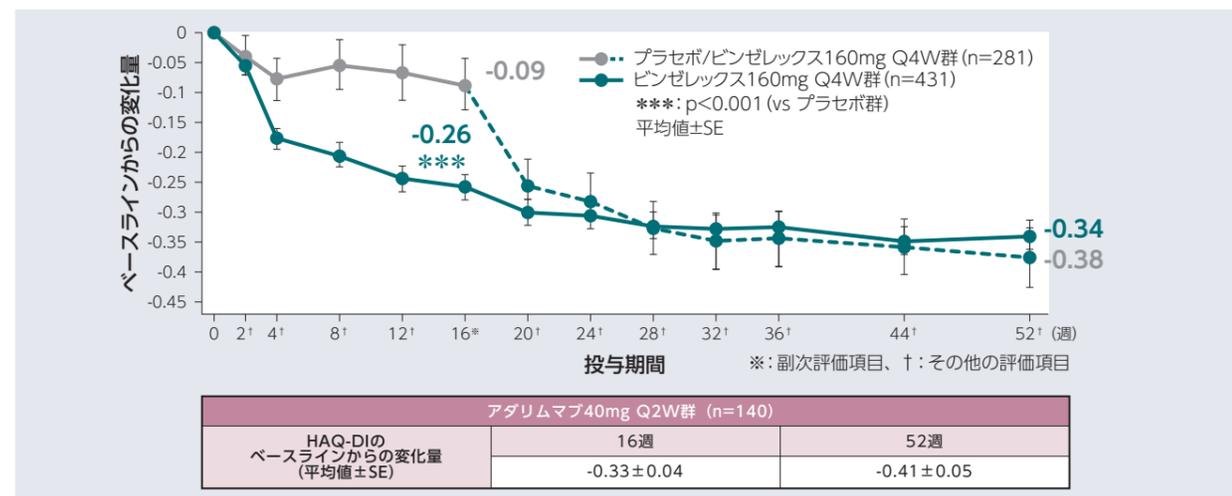


解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、地理的地域、ベースラインの骨びらん 共変量：ベースライン値)
MI、両側検定、有意水準0.05

HAQ-DIのベースラインからの変化

[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のHAQ-DIのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-0.26、プラセボ群-0.09で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。また、52週時のHAQ-DIのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-0.34、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-0.38であった。



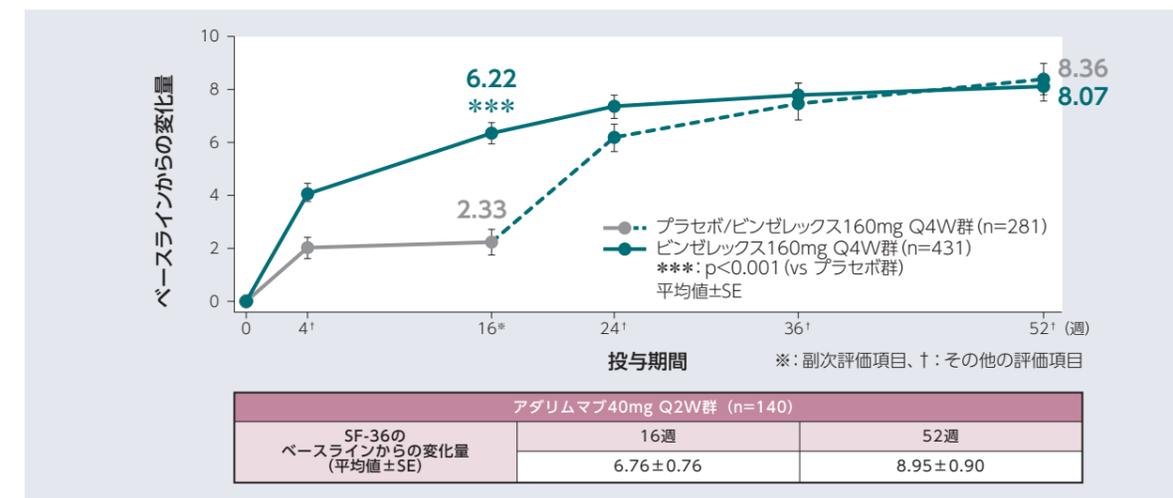
解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、地理的地域、ベースラインの骨びらん 共変量：ベースライン値)
NRI、両側検定、有意水準0.05

PtAAP：Patient's Assessment of Arthritis Pain(患者による関節炎の疼痛評価)
HAQ-DI：Health Assessment Questionnaire-Disability Index(健康評価質問票を用いた機能障害指数)

SF-36のPCSスコアのベースラインからの変化

[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のSF-36のPCSスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群6.22、プラセボ群2.33で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に上昇したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。また、52週時のSF-36のPCSスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群8.07、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では8.36であった。

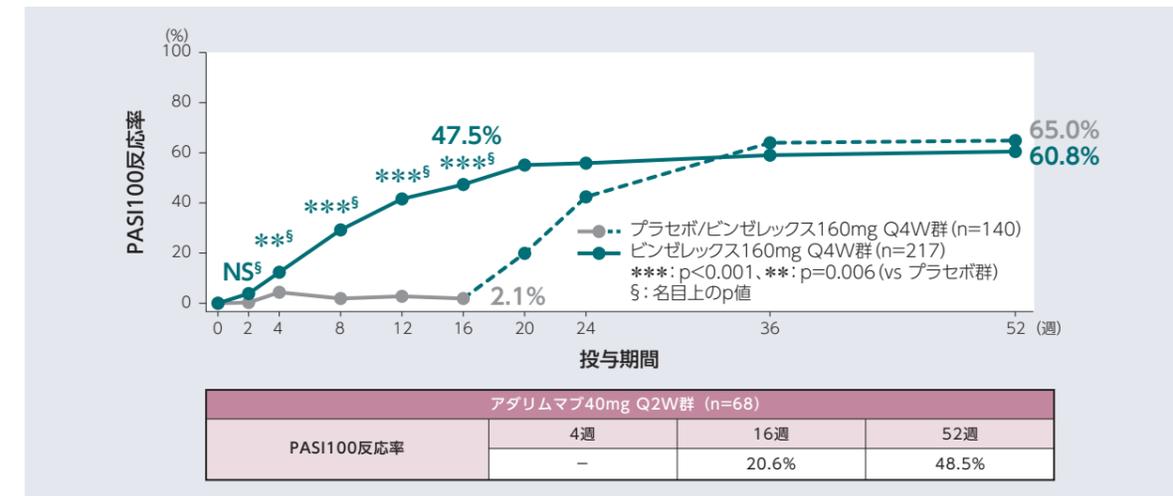


解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、地理的地域、ベースラインの骨びらん 共変量：ベースライン値)
MI、両側検定、有意水準0.05

PASI100反応率(ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者のみ対象)

[その他の評価項目]

ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者における16週時のPASI100反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群47.5%、プラセボ群2.1%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(名目上のp<0.001、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のPASI100反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群60.8%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では65.0%であった。

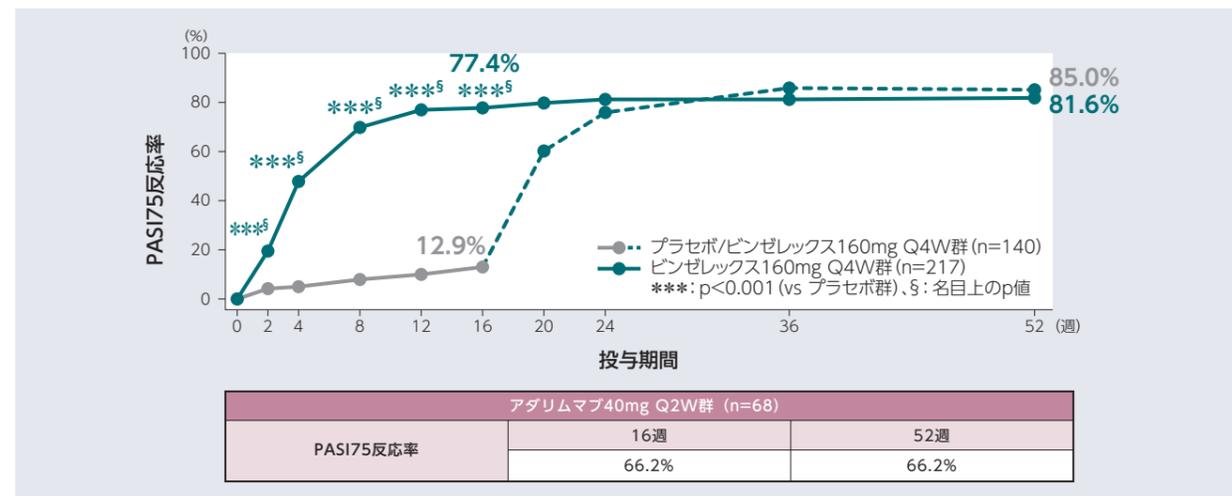


解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、ベースラインの骨びらん)
NRI、両側検定、有意水準0.05

SF-36：Short Form 36-item Health Survey(簡易型36項目健康調査票)
PCS：Physical Component Summary(身体的側面サマリー)
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(ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者のみ対象) [その他の評価項目]

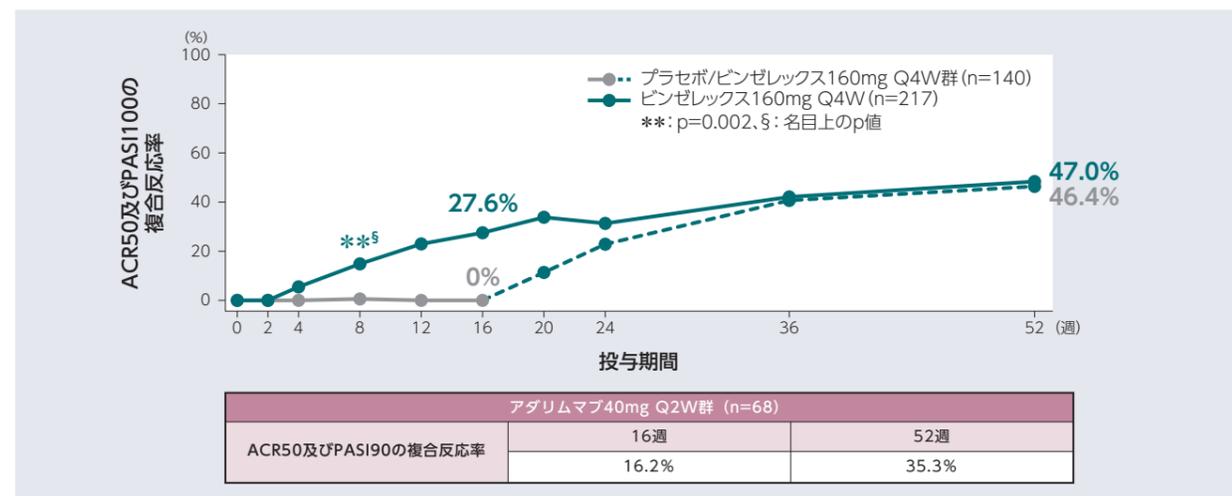
ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者における16週時のPASI75反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群77.4%、プラセボ群12.9%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(名目上のp<0.001、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のPASI75反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群81.6%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では85.0%であった。



解析集団: 無作為化解析対象集団
1-16週: プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果: 治療 共変量: 地理的地域、ベースラインの骨びらん)
NRI、両側検定、有意水準0.05

ACR50及びPASI100の複合反応率(ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者のみ対象)[その他の評価項目]

ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者における16週時のACR50及びPASI100の複合反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群27.6%、プラセボ群0%であった。



解析集団: 無作為化解析対象集団
1-16週: プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果: 治療 共変量: 地理的地域、ベースラインの骨びらん)、
NRI

PASI75反応率: PASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

曝露期間

二重盲検投与期間(0~16週)の治験薬曝露期間の中央値はビンゼレックス160mg Q4W群112.0日、プラセボ群112.0日、アダリムマブ40mg Q2W群112.0日であった。

全期間(二重盲検投与期間+実薬投与盲検期間)の治験薬曝露期間の中央値はビンゼレックス160mg Q4W群364.0日、プラセボ/ビンゼレックス160mg Q4W群252.0日、アダリムマブ40mg Q2W群363.0日であった。

有害事象

二重盲検投与期間(0~16週)の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、ビンゼレックス160mg Q4W群431例中100例(23.2%)、プラセボ群281例中35例(12.5%)、アダリムマブ40mg Q2W群140例中34例(24.3%)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160mg Q4W群で上気道感染9例(2.1%)、鼻咽頭炎9例(2.1%)、口腔カンジダ症8例(1.9%)等、プラセボ群で上気道感染7例(2.5%)、鼻咽頭炎4例(1.4%)、アダリムマブ40mg Q2W群で鼻咽頭炎4例(2.9%)等であった。重篤な有害事象はビンゼレックス160mg Q4W群で8例(うつ血性心不全、便秘、薬物性肝障害及び肺炎、関節損傷、半月板損傷、四肢損傷、基底細胞癌各1例等)、プラセボ群で3例(足関節部骨折、乳癌第I期、IgA腎症)、アダリムマブ40mg Q2W群で2例(帯状疱疹、内軟骨骨腫症)、投与中止に至った有害事象は、ビンゼレックス160mg Q4W群8例(白血球減少症、口腔内潰瘍形成、舌変色等各1例等)、プラセボ群3例(精神医学的評価異常、乳癌第I期、不安)、アダリムマブ40mg Q2W群3例(疲労、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬)であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

全期間(0~52週)の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全ビンゼレックス160mg Q4W群702例中224例(31.9%)、アダリムマブ40mg Q2W群140例中54例(38.6%)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160mg Q4W群で口腔カンジダ症27例(3.8%)、上気道感染19例(2.7%)、鼻咽頭炎18例(2.6%)等、アダリムマブ40mg Q2W群で注射部位紅斑7例(5.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加6例(4.3%)、鼻咽頭炎5例(3.6%)等であった。重篤な有害事象は全ビンゼレックス160mg Q4W群で46例(心房細動、胆石症及び変形性関節症各2例、冠動脈狭窄1例等)、アダリムマブ40mg Q2W群で10例(椎間板突出2例、甲状腺腫、非アルコール性脂肪性肝炎各1例等)、投与中止に至った有害事象は全ビンゼレックス160mg Q4W群24例(皮膚亀裂及びアトピー性皮膚炎2例、白血球減少症1例等)、アダリムマブ40mg Q2W群8例(疲労、乾癬性関節症、膿疱性乾癬各1例等)であった。死亡に至った有害事象はプラセボ/ビンゼレックス160mg Q4W群で1例(外傷性ショック)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、二重盲検投与期間(0~16週)でビンゼレックス160mg Q4W群27.4%であった。52週時までの全期間でプラセボ/ビンゼレックス160mg Q4W群41.7%、ビンゼレックス160mg Q4W群46.6%であった。

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見他

主要文献他

2 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (TNF α 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容(TNF α -IR)の 乾癬性関節炎患者を対象としたBE COMPLETE試験)²⁶⁾

26)承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 PA0011試験(BE COMPLETE試験)

主要目的

活動性乾癬性関節炎を有する患者を対象に、ビンゼレックスを4週間隔で16週間皮下投与した時の有効性(ACR50反応率を指標とする)をプラセボと比較し、検討する。

対象

- 1～2剤のTNF α 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容の活動性乾癬性関節炎患者400例
- ・18歳以上の患者
- ・乾癬性関節炎の分類基準(CASPAR)に基づく活動性乾癬性関節炎の診断を有し、圧痛関節数が3関節以上及び腫脹関節数が3関節以上の患者
- ・乾癬性関節炎又は乾癬のいずれかに対する1～2剤のTNF α 阻害薬を用いた治療で効果不十分(承認用量で3ヵ月以上治療を行った後の効果が不十分)又は不耐容であった患者

デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照

投与方法

- ビンゼレックス160mg Q4W群、プラセボ群に2：1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160mg Q4W群：ビンゼレックス160mg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

有効性評価項目

主要評価項目(検証的な解析項目)：16週時のACR50反応率
副次評価項目：16週時のHAQ-DIのベースラインからの変化、4週時及び16週時のPASI90反応率[ベースラインに体表面積(BSA)に対する乾癬の病変面積の割合(病変BSA)が3%以上の乾癬を有する患者が対象]、16週時のSF-36のPCSスコアのベースラインからの変化、16週時のMDA達成率、16週時のACR20反応率、16週時のACR70反応率、16週時のPtAAPのベースラインからの変化 等
その他の評価項目：ACR20/50/70反応率、PASI75/90/100反応率、MDA達成率、ACR50及びPASI100の複合改善率、すべての各ACRコアコンポーネント[腫脹関節数、圧痛関節数、HAQ-DI、PtAAP、医師による乾癬性関節炎の全般的評価(PhGA-PsA)、患者による乾癬性関節炎の全般的評価(PGA-PsA)、hs-CRP]のベースラインからの変化 等

安全性評価項目

主な評価項目：治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、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)

CASPAR：Classification Criteria for Psoriatic Arthritis(乾癬性関節炎の分類基準)
Q4W：every 4 weeks(4週間隔)
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

解析計画

主要評価項目及び一部の副次評価項目の解析は、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。検定は主要評価項目から開始し、両側有意水準0.05で仮説が棄却された場合にのみ、同じ α 値で次の順の検定を継続した。検定順序を下表に示す。

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。なお、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。

主要評価項目	16週時のACR50反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
副次評価項目	16週時のHAQ-DIのベースラインからの変化	ビンゼレックス160mg 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160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のSF-36のPCSスコアのベースラインからの変化	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のMDA達成率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性

※維持期間解析対象集団

主要評価項目は16週時のACR50反応率であり、主要解析は無作為化解析対象集団を対象に複合estimandを検討した。複合estimandは、ACR50反応率のベースラインからの臨床的に意義のある改善(16週時のACR50反応率で評価)及び早期治療中止がないことの組み合わせとした。先行する中間事象が認められない16週時の欠測データ及び中間事象後のすべてのデータはノンレスポnderとして補完した。この補完法は、従来のnon-responder imputation(NRI)法と類似していた。ロジスティック回帰モデルを用いて16週時のACR50反応率への治療効果を評価した。このモデルには固定効果として治療を含めた。無作為化層別変数(ベースラインの骨びらん及び地理的地域)を含めることが適切であるかどうかをPearson検定、逸脱度検定及びHosmer-Lemeshow適合度検定で評価した。

副次評価項目は無作為化解析対象集団を対象に投与群別に解析した。副次評価項目のうち二値変数(複合及び非複合は問わず)は、主要評価項目の主要解析で定義したのと同じ複合estimandを用いた。主要評価項目の主要解析と同じNRI法を用いた欠測データの補完及び解析モデルが検討され、解析結果も同様に示した。副次評価項目のうち連続変数は、事前に定義したhypothetical estimandを用いて評価した。すべての副次評価項目の補助解析は、二値変数には修正複合estimand[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]、連続変数にはhypothetical estimand(MI-MCMC/単調回帰法)を用い、欠測値の補完を行わないデータも用いた。

ACR20/50/70改善を達成するまでの時間をそれぞれ算出し、Kaplan-Meier法の積極限法を用いて投与群別に示した。ACR20/50/70改善を達成するまでの時間のKaplan-Meier曲線を投与群別に示した。二値変数は、主要評価項目及び副次評価項目と同様、NRI法に基づいた解析を行った(複合estimand)。中間事象として、あらかじめ規定した投与不遵守が認められた患者は、ノンレスポnderとして補完した。また、すべての欠測データもノンレスポnderとして補完した(NRI法)。カテゴリカル変数は、ノンレスポnderとして補完する代わりに最も悪いカテゴリで補完した。連続変数はMI-MCMC/単調回帰法を用いてベースラインからの変化に関するモデルの補完をした(hypothetical estimand)。解析モデルは、治療、地理的地域及びTNF α 阻害薬による治療経験を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析(ANCOVA)モデルを用いた。レスポnder変数は、NRI法に基づいた解析を行った(複合estimand)。解析モデルは、治療及びベースラインのTNF α 阻害薬による治療経験を固定効果、地理的地域を層別変数としたロジスティック回帰モデルを用いた。

6. 用法及び用量(抜粋)

(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。

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測している患者を非改善例として扱う補完手法

試験デザイン



患者背景

		プラセボ群 (n=133)	ビンゼレックス 160mg Q4W群 (n=267)	全患者 (N=400)
年齢(歳)	平均値±SD	51.3±12.9	50.1±12.4	50.5±12.5
性別	男性	60(45.1)	130(48.7)	190(47.5)
	女性	73(54.9)	137(51.3)	210(52.5)
体重(kg)	平均値±SD	83.08±17.95	87.44±19.94	85.99±19.39
BMI(kg/m ²)	平均値±SD	29.03±5.43	30.12±6.48	29.76±6.17
人種	アジア人	4(3.0)	9(3.4)	13(3.3)
	白人	128(96.2)	256(95.9)	384(96.0)
	その他/混血	1(0.8)	2(0.7)	3(0.8)
乾癬性関節炎の罹病期間(年)	n	132	266	398
	平均値±SD	9.22±8.13	9.64±9.88	9.50±9.32
乾癬性関節炎のサブタイプ	対称性多発関節炎型	86(64.7)	168(62.9)	254(63.5)
	非対称性少関節炎型	32(24.1)	62(23.2)	94(23.5)
	遠位関節炎型	7(5.3)	13(4.9)	20(5.0)
	脊椎炎型	7(5.3)	15(5.6)	22(5.5)
	ムチランス型関節炎	0	8(3.0)	8(2.0)
	不明	1(0.8)	1(0.4)	2(0.5)
乾癬の罹病期間(年)	n	133	266	399
	平均値±SD	17.89±11.82	17.17±13.38	17.41±12.87
病変BSA	3%未満	45(33.8)	91(34.1)	136(34.0)
	3~10%以下	63(47.4)	109(40.8)	172(43.0)
	10%以上	25(18.8)	67(25.1)	92(23.0)
PASIスコア	n 平均値±SD	88 8.46±6.59	176 10.15±9.08	264 9.58±8.36

		プラセボ群 (n=133)	ビンゼレックス 160mg Q4W群 (n=267)	全患者 (N=400)
BASDAIスコア	4未満	37(27.8)	63(23.6)	100(25.0)
	4以上	96(72.2)	204(76.4)	300(75.0)
リウマトイド因子	陰性	133(100)	267(100)	400(100)
圧痛関節数	平均値±SD	19.28±14.23	18.40±13.55	18.69±13.77
腫脹関節数	平均値±SD	10.26±8.16	9.67±7.52	9.87±7.73
hs-CRP(mg/L)	幾何平均値(変動係数%)	4.835(2.3)	4.787(3.0)	4.803(2.8)
PGA-PsAスコア	平均値±SD	63.0±22.0	60.5±22.5	61.4±22.3
PhGA-PsAスコア	n	132	267	399
	平均値±SD	57.7±18.8	59.3±17.2	58.7±17.7
PtAAPスコア	平均値±SD	61.7±24.6	58.3±24.2	59.5±24.3
HAQ-DIスコア	平均値±SD	1.0385±0.6873	0.9713±0.5875	0.9936±0.6224
抗環状シトルリン化 ペプチド抗体	陽性	1(0.8)	0	1(0.3)
	陰性	131(98.5)	267(100)	398(99.5)
	不明	1(0.8)	0	1(0.3)
爪乾癬の有無	あり	83(62.4)	159(59.6)	242(60.5)
	なし	49(36.8)	108(40.4)	157(39.3)
	不明	1(0.8)	0	1(0.3)
指趾炎の有無	あり	14(10.5)	34(12.7)	48(12.0)
	なし	118(88.7)	233(87.3)	351(87.8)
	不明	1(0.8)	0	1(0.3)
付着部炎の有無 (SPARCCに基づく)	あり	51(38.3)	122(45.7)	173(43.3)
	なし	81(60.9)	145(54.3)	226(56.5)
	不明	1(0.8)	0	1(0.3)
付着部炎の有無(LEIに基づく)	あり	36(27.1)	106(39.7)	142(35.5)
	なし	96(72.2)	161(60.3)	257(64.3)
	不明	1(0.8)	0	1(0.3)
HLA-B27	陽性	21(15.8)	55(20.6)	76(19.0)
	陰性	106(79.7)	206(77.2)	312(78.0)
	不明	6(4.5)	6(2.2)	12(3.0)
TNFα阻害薬による治療経験	1剤で効果不十分	103(77.4)	203(76.0)	306(76.5)
	2剤で効果不十分	15(11.3)	30(11.2)	45(11.3)
	不耐容	15(11.3)	34(12.7)	49(12.3)
ベースラインのNSAIDの使用あり	80(60.2)	143(53.6)	223(55.8)	
ベースラインのcDMARDの使用あり	63(47.4)	139(52.1)	202(50.5)	
ベースラインのMTXの使用あり	51(38.3)	119(44.6)	170(42.5)	
ベースラインの経口副腎皮質ステロイド薬の使用あり	21(15.8)	38(14.2)	59(14.8)	

解析集団：無作為化解析対象集団

例数(%)

SD：Standard Deviation(標準偏差)
 BMI：Body Mass Index(体格指数)
 BASDAI：Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
 PGA-PsA：Patient's Global Assessment of Psoriatic Arthritis(患者による乾癬性関節炎の全般的評価)
 PhGA-PsA：Physician's Global Assessment of Psoriatic Arthritis(医師による乾癬性関節炎の全般的評価)
 SPARCC：Spondyloarthritis Research Consortium of Canada(カナダ脊椎関節炎研究協議会)
 HLA-B27：Human Leukocyte Antigen B27(ヒト白血球抗原-B27)
 無作為化解析対象集団：無作為に割り付けられた患者

開発の経緯

特性
ビンゼレックス

Drug
Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性
薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
化学的知見
他

主要文献
他

ACR50反応率

[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]

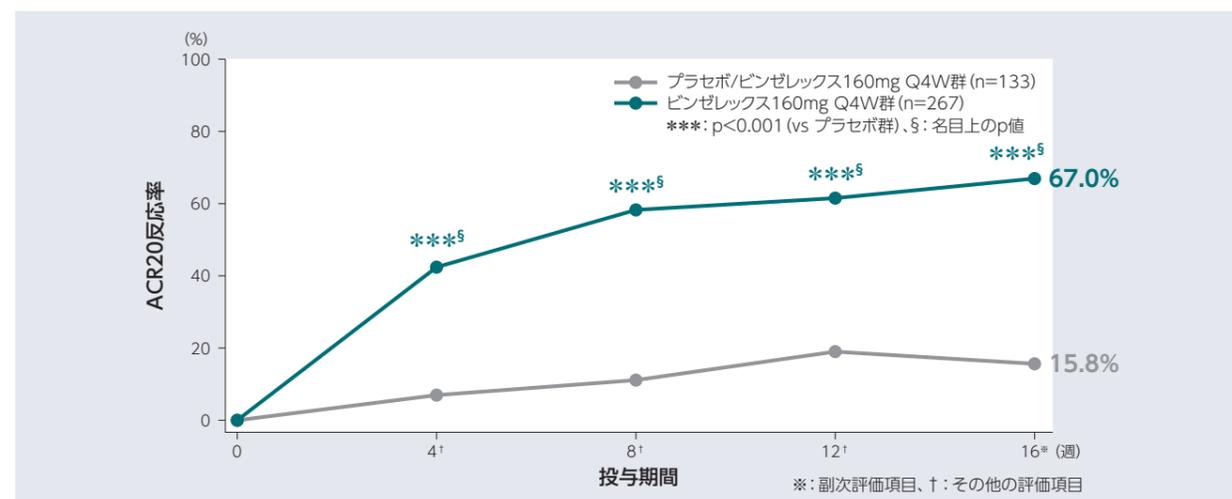
16週時のACR50反応率はビンゼレックス160mg Q4W群43.4%、プラセボ群6.8%で、ビンゼレックス160mg Q4W群のプラセボ群に対する優越性が検証された(プラセボ群に対するオッズ比：11.139、95%CI：5.402~22.969、 $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、TNF α 阻害薬による治療経験)
NRI、両側検定、有意水準0.05

ACR20反応率 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のACR20反応率はビンゼレックス160mg Q4W群67.0%、プラセボ群15.8%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(名目上の $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。

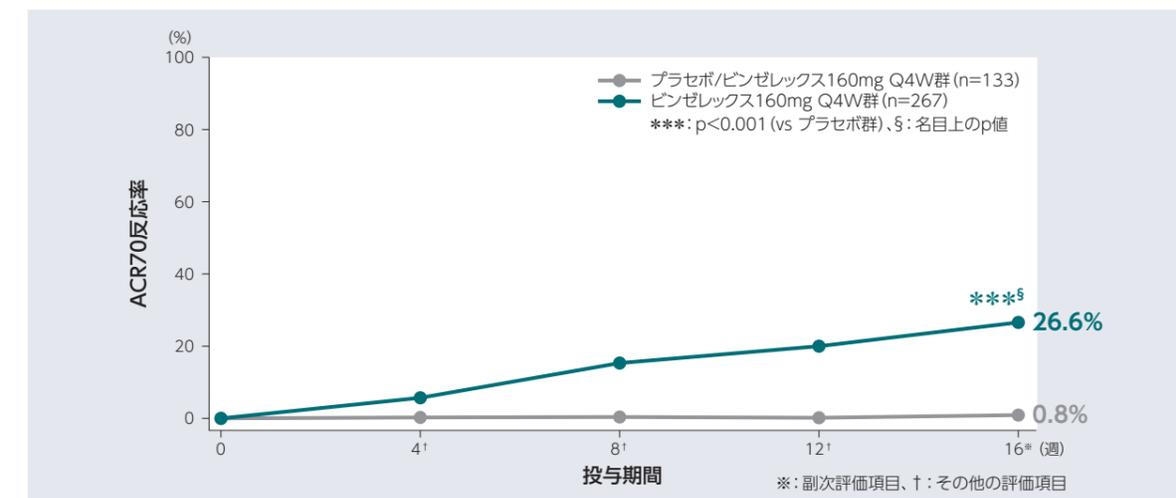


解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、TNF α 阻害薬による治療経験)
NRI、両側検定、有意水準0.05

ACR50反応率：ACRスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合
ACR20反応率：ACRスコアがベースラインから20%以上改善した患者の割合

ACR70反応率 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

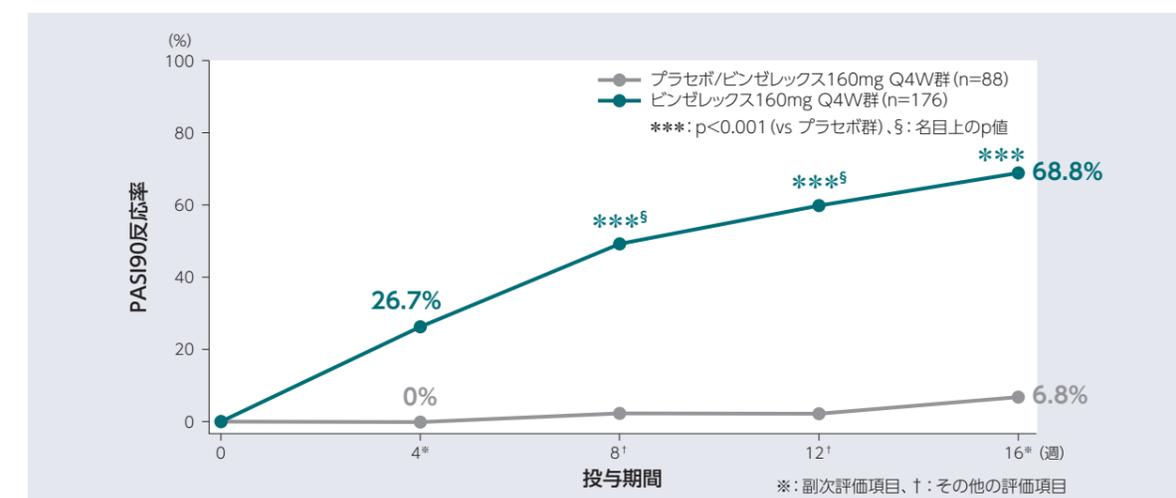
16週時のACR70反応率はビンゼレックス160mg Q4W群26.6%、プラセボ群0.8%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(名目上の $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、TNF α 阻害薬による治療経験)
NRI、両側検定、有意水準0.05

PASI90反応率 (ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者のみ対象) [4週時及び16週時：副次評価項目、それ以外の時点：その他の評価項目]

ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者における16週時のPASI90反応率はビンゼレックス160mg Q4W群68.8%、プラセボ群6.8%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された($p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。

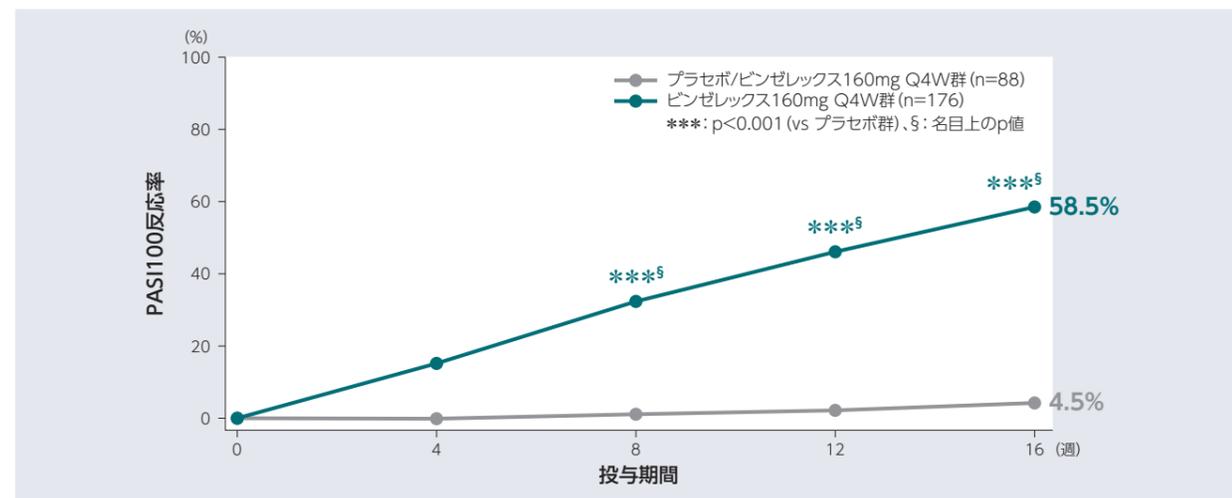


解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、TNF α 阻害薬による治療経験)
NRI、両側検定、有意水準0.05

ACR70反応率：ACRスコアがベースラインから70%以上改善した患者の割合
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

PASI100反応率(ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者のみ対象) [その他の評価項目]

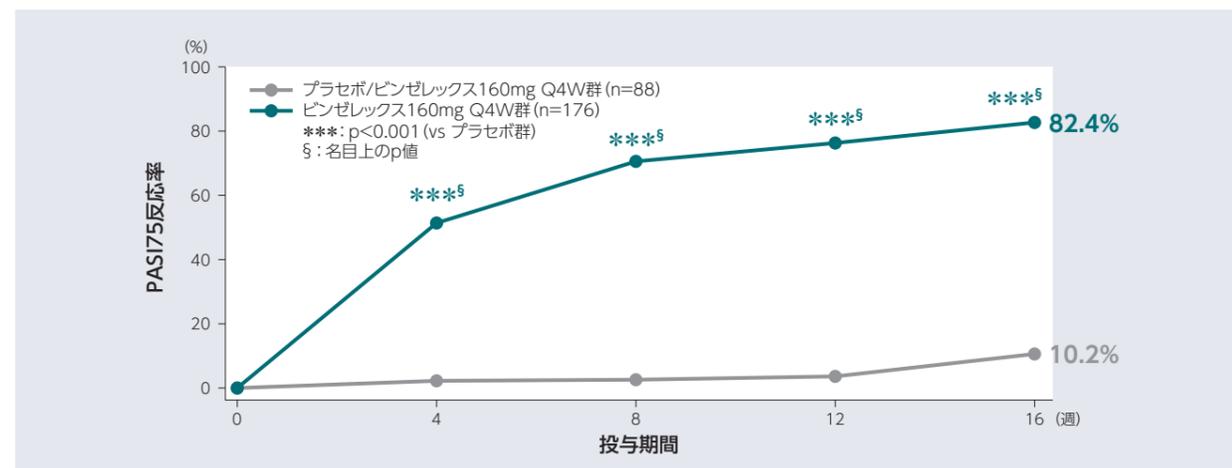
ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者における16週時のPASI100反応率はビンゼレックス160mg Q4W群58.5%、プラセボ群4.5%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(名目上の $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。



解析集団: 無作為化解析対象集団
1-16週: プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果: 治療 共変量: 地理的地域、TNF α 阻害薬による治療経験)
NRI、両側検定、有意水準0.05

PASI75反応率(ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者のみ対象) [その他の評価項目]

ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者における4週時のPASI75反応率はビンゼレックス160mg Q4W群51.1%、プラセボ群2.3%であり、また16週時はビンゼレックス160mg Q4W群82.4%、プラセボ群10.2%と、16週時までの各評価時点においてビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(各評価時点: 名目上の $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。

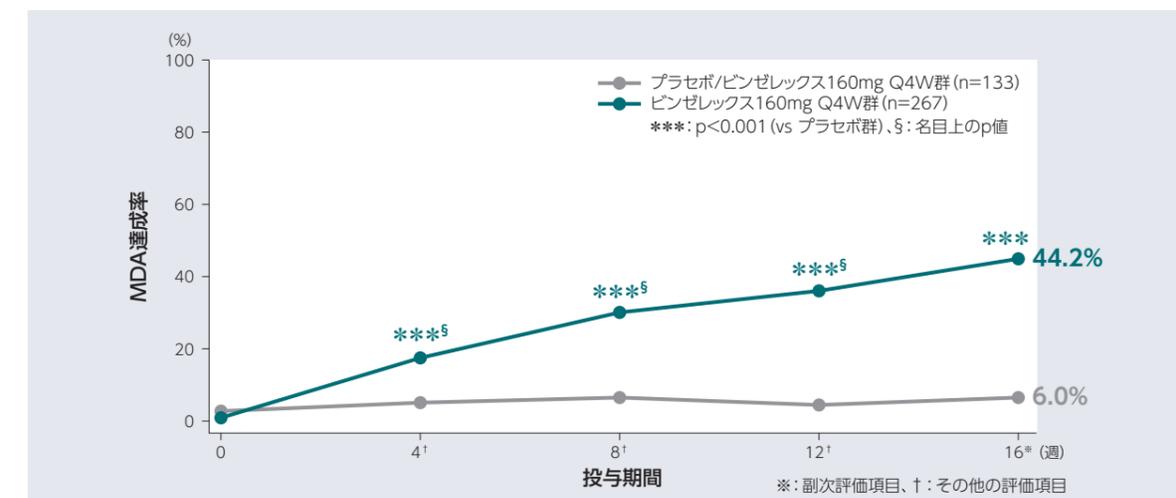


解析集団: 無作為化解析対象集団
1-16週: プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果: 治療 共変量: 地理的地域、TNF α 阻害薬による治療経験)
NRI、両側検定、有意水準0.05

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: PASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合

MDA達成率[16週時: 副次評価項目、16週以外の時点: その他の評価項目]

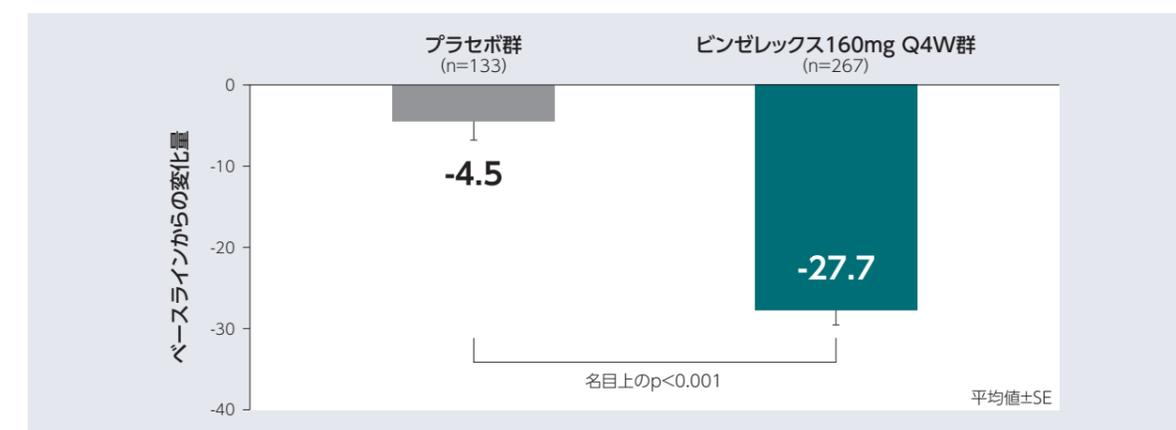
16週時におけるMDA達成率は、ビンゼレックス160mg Q4W群44.2%、プラセボ群6.0%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された($p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。



解析集団: 無作為化解析対象集団
1-16週: プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果: 治療 共変量: 地理的地域、TNF α 阻害薬による治療経験)
NRI、両側検定、有意水準0.05

16週時のPtAAPのベースラインからの変化[副次評価項目]

16週時におけるPtAAPのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-27.7、プラセボ群-4.5で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(名目上の $p < 0.001$ 、ANCOVA)。

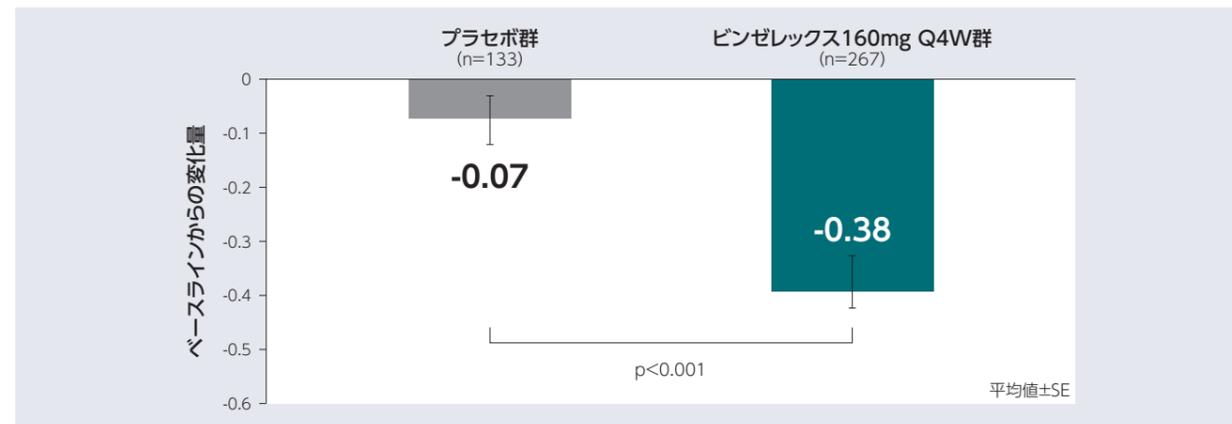


解析集団: 無作為化解析対象集団
1-16週: プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果: 治療、地理的地域、TNF α 阻害薬による治療経験 共変量: ベースライン値)
MI、両側検定、有意水準0.05

MDA: Minimal Disease Activity(最小疾患活動性)
PtAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain(患者による関節炎の疼痛評価)

16週時のHAQ-DIのベースラインからの変化[副次評価項目]

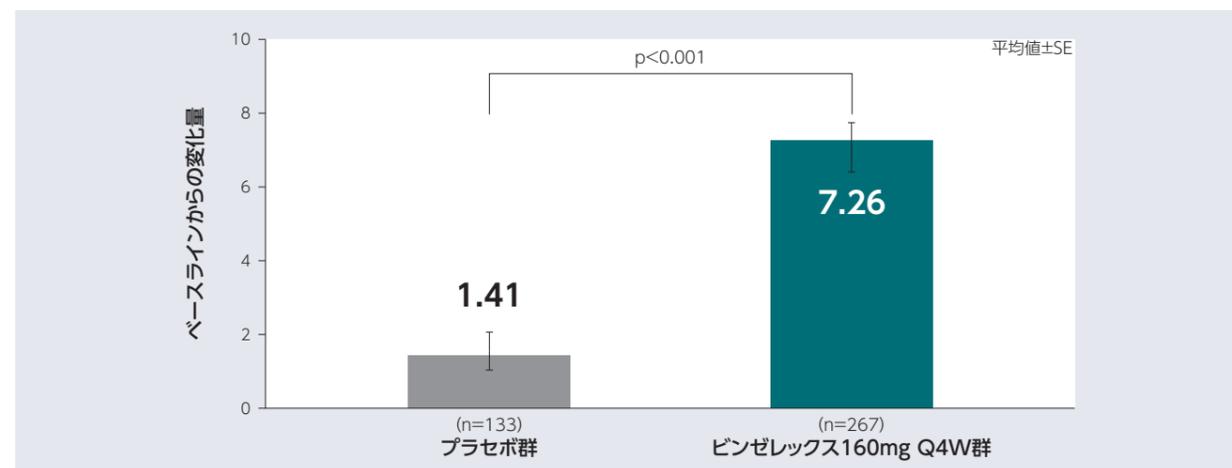
16週時のHAQ-DIのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-0.38、プラセボ群-0.07で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、地理的地域、TNFα阻害薬による治療経験 共変量：ベースライン値)
MI、両側検定、有意水準0.05

16週時のSF-36のPCSスコアのベースラインからの変化[副次評価項目]

16週時のSF-36のPCSスコアのベースラインからの変化の最小二乗平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群7.26、プラセボ群1.41で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に上昇したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。

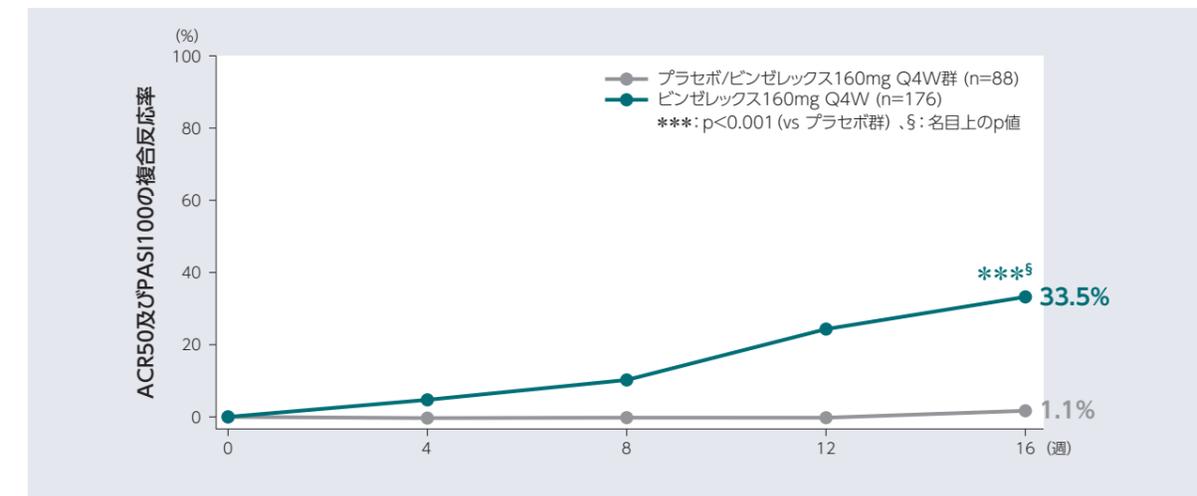


解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、地理的地域、TNFα阻害薬による治療経験 共変量：ベースライン値)
MI、両側検定、有意水準0.05

HAQ-DI：Health Assessment Questionnaire-Disability Index(健康評価質問票を用いた機能障害指数)
SF-36：Short Form 36-item Health Survey(簡易型36項目健康調査票)
PCS：Physical Component Summary(身体的側面サマリー)

ACR50及びPASI100の複合反応率(ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者のみ対象)[その他の評価項目]

ベースラインに病変BSAが3%以上の乾癬を有する患者における16週時のACR50及びPASI100の複合反応率はビンゼレックス160mg Q4W群で33.5%、プラセボ群1.1%であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：地理的地域、TNFα阻害薬による治療経験)
NRI、両側検定、有意水準0.05

曝露期間

治験薬曝露期間の中央値はビンゼレックス160mg Q4W群112.0日、プラセボ群112.0日であった。

有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、ビンゼレックス160mg Q4W群267例中35例(13.1%)、プラセボ群132例中4例(3.0%)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160mg Q4W群で口腔カンジダ症6例(2.2%)、悪心、口腔痛各2例(0.7%)等、プラセボ群で尿路感染症2例(1.5%)、疲労、膀胱炎、鼻血各1例(0.8%)であった。重篤な有害事象はビンゼレックス160mg Q4W群で5例(腸閉塞、気管支炎、肺炎、関節損傷、中毒性脳症各1例)で、プラセボ群では認められなかった。投与中止に至った有害事象は、ビンゼレックス160mg Q4W群2例(口内炎、口腔カンジダ症各1例)で、プラセボ群は認められなかった。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、ビンゼレックス160mg Q4W群で37.5%であった。

3 海外第IIb相二重盲検比較試験 [用量設定試験] (活動性乾癬性関節炎患者を対象としたBE ACTIVE試験)²⁷⁾

27) 承認時評価資料：海外第IIb相二重盲検比較試験 [用量設定試験] PA0008試験 (BE ACTIVE試験)

主要目的

活動性乾癬性関節炎を有する外国人患者を対象に、ビンゼレックスを4週間隔で12週間皮下投与した時の有効性に基づく用量反応性を評価する。

対象

- 活動性乾癬性関節炎患者206例
- ・18歳以上の患者
- ・スクリーニング前に乾癬性関節炎の分類基準 (CASPAR) による分類で、成人で発症した乾癬性関節炎と診断されてから6ヵ月以上経過しており、ベースラインに活動性乾癬性関節炎と判断された者 (ベースラインの圧痛関節数3/78以上、腫脹関節数3/76以上)
- ・活動性の乾癬病変を有するかつ／又は乾癬の既往歴を有する患者

デザイン

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定

投与方法

二重盲検期間 (12週間)

ビンゼレックス16mg Q4W群、ビンゼレックス160mg Q4W群、ビンゼレックス320mg Q4W群、ビンゼレックス160mg Q4W/負荷用量 (LD) 群、プラセボ群に1:1:1:1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16mg Q4W群：ビンゼレックス16mgを4週間隔で皮下投与
- ・ビンゼレックス160mg Q4W群：ビンゼレックス160mgを4週間隔で皮下投与
- ・ビンゼレックス320mg Q4W群：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160mg Q4W/LD群：ビンゼレックス320mgを負荷投与後、4週時に160mg皮下投与を開始し、その後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

用量盲検期間 (36週間)

12週間の二重盲検期間の後、患者は用量盲検期間に移行した。12週時来院時に、患者は以下のようにビンゼレックス投与に割り付けられた。

- ・二重盲検期間にプラセボ群又はビンゼレックス16mg Q4W群であった患者は、ビンゼレックス160mg Q4W群又はビンゼレックス320mg Q4W群に1:1の割合で再無作為化された。
- ・二重盲検期間にビンゼレックス160mg Q4W群又はビンゼレックス160mg Q4W/LD群であった患者は、ビンゼレックス160mg Q4W投与を継続した。
- ・二重盲検期間にビンゼレックス320mg Q4W群であった患者は、ビンゼレックス320mg Q4W投与を継続した。

有効性評価項目

主要評価項目 (検証的な解析項目)：12週時のACR50反応率

副次評価項目：12週時のACR20反応率、12週時のACR70反応率、12週時のPASI90反応率 [ベースライン (Day 1) に体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合 (以下、病変BSA) が3%以上の乾癬を有する患者のみ]

その他の評価項目：ACR20及びACR50改善に達するまでの時間、ACR20、ACR50及びACR70反応率、MDA達成率 等

安全性評価項目

主な評価項目：治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、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

解析計画

主要解析は、12週時の治療とACR50反応率の用量反応関係とし、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) のノンパラメトリック手法の相関統計量及び対応するp値を持つ修正リジットスコア法を用いた順序カテゴリーにより用量反応関係を評価した。解析には、地理的地域及び過去のTNF阻害薬への曝露の有無を層別因子として含めた。過去のTNF阻害薬への曝露の有無は、有効性への影響が考えられたため層別因子とした。用量とACR50反応率との相関は、両側有意水準0.05で評価した。欠測値の補完にはnon-responder imputation (NRI) 法を用いた。副次解析は、ロジスティック回帰モデルを用いて12週時のACR50反応率に対する各ビンゼレックス用量の効果をプラセボと比較することで評価した。このモデルでは、投与群、地理的地域及び過去のTNF阻害薬への曝露の有無を固定効果とした。プラセボに対するビンゼレックス用量の比較は、両側有意水準0.05で評価した。各ビンゼレックス用量について、プラセボ群に対するオッズ比、95%信頼区間及び対応するp値を算出した。欠測値の補完にはNRI法を用いた。主要解析で用量反応性に統計学的有意差が認められた場合にのみ、ビンゼレックス群及びプラセボ群の対比較による統計学的有意差を評価することとした。用量反応性が実証された場合には、固定順序法を用いて高用量から低用量の順に各ビンゼレックス用量を検定することで多重性を考慮し、各ビンゼレックス用量とプラセボとを対比較した。有意水準0.05で用量反応性に有意差が認められなかった場合、その後の対比較も有意差なしと判断した。副次評価項目であるACR20反応率及びACR70反応率並びにPASI75反応率及びPASI90反応率は、主要評価項目の副次解析と同じ解析方法を用いて、対比較により治療効果を解析した。欠測値の補完にはNRI法を用いた。その他の評価項目二値変数は来院時別に頻度表を用いて要約した。連続変数は来院時別に記述統計量を用いて要約した。欠測値の補完は、二値変数にはNRI法、カテゴリカル/連続変数には多重代入 (MI) 法を用いた。

6. 用法及び用量 (抜粋)

(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。

CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (乾癬性関節炎の分類基準)

Q4W: every 4weeks (4週間隔)

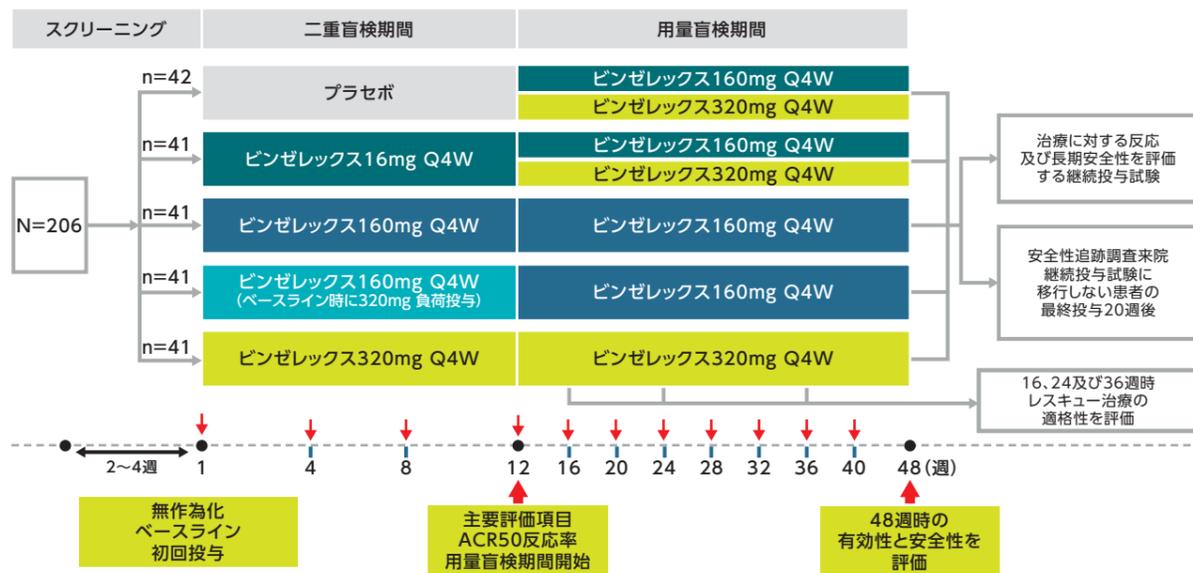
LD: loading dose (負荷用量)

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

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測している患者を非改善例として扱う補完手法

試験デザイン



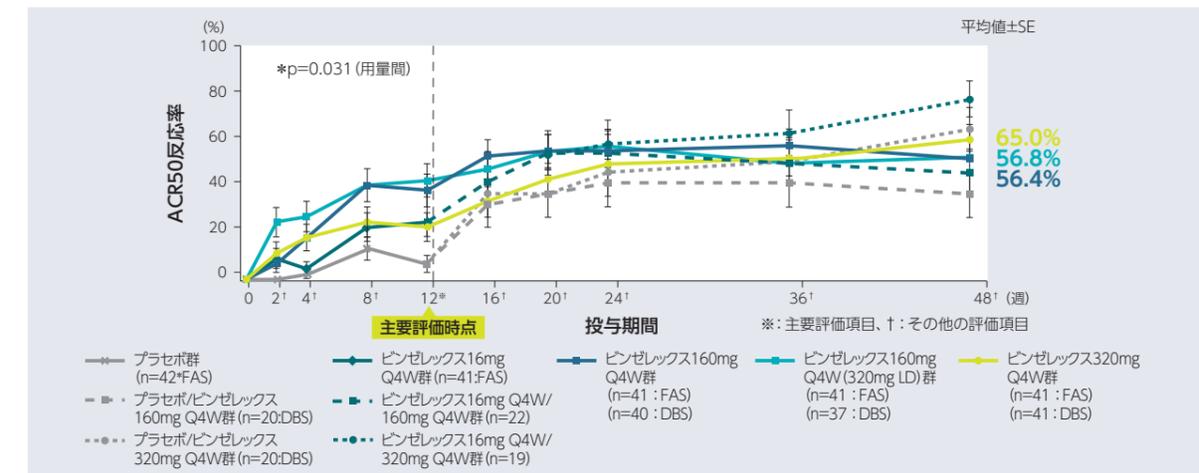
患者背景

	プラセボ群 (n=42)	ビンゼレックス 16mg Q4W群 (n=41)	ビンゼレックス 160mg Q4W群 (n=41)	ビンゼレックス 160mg Q4W/LD群 (n=41)	ビンゼレックス 320mg Q4W群 (n=41)
年齢(歳)	平均±SD 49.02±11.07	49.98±13.56	48.00±11.65	49.05±12.99	50.39±12.08
性別(女性)	n(%) 18(42.9)	17(41.5)	21(51.2)	27(65.9)	18(43.9)
体重(kg)	平均±SD 88.20±20.13	88.76±15.26	83.08±17.53	81.48±19.47	86.82±19.62
乾癬性関節炎の初回診断からの期間(年)	平均±SD 6.71±7.00	7.01±8.80	7.09±9.88	7.94±8.08	6.97±7.15
圧痛関節数(n)	平均±SD 21.67±13.92	21.46±14.17	20.85±14.95	18.85±12.72	25.39±18.50
腫脹関節数(n)	平均±SD 11.86±8.24	12.12±8.44	12.12±9.89	9.37±5.15	12.12±9.35
hs-CRP(mg/L)	平均±SD 10.716±16.608	11.916±17.459	13.615±20.446	10.109±13.491	12.521±15.572
病変BSA≥3%	n(%) 28(66.7)	29(70.7)	28(68.3)	26(63.4)	26(63.4)
指趾炎あり	n(%) 13(31.0)	5(12.2)	11(26.8)	16(39.0)	14(34.1)
付着部炎あり	n(%) 20(47.6)	19(46.3)	23(56.1)	22(53.7)	23(56.1)
過去のTNF阻害薬の使用あり	n(%) 9(21.4)	7(17.1)	8(19.5)	7(17.1)	8(19.5)
メトトレキサートの併用あり	n(%) 27(64.3)	21(51.2)	29(70.7)	28(68.3)	26(63.4)

解析集団：無作為化解析対象集団

ACR50反応率[12週時：主要評価項目(検証的な解析項目)、12週以外の時点：その他の評価項目]

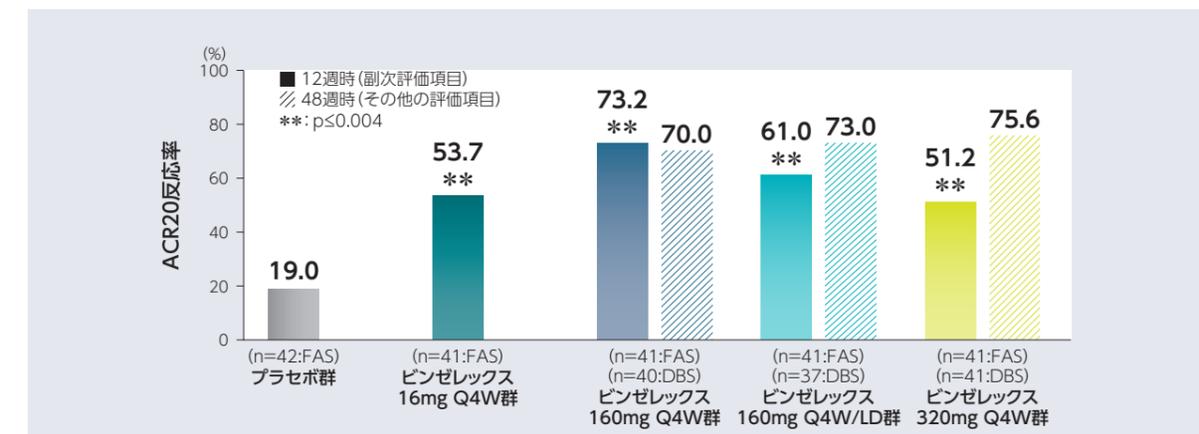
12週時のACR50反応率はビンゼレックス16mg Q4W群26.8%、ビンゼレックス160mg Q4W群41.5%、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群46.3%、ビンゼレックス320mg Q4W群24.4%、プラセボ群7.1%であり、用量間で統計学的に有意な用量反応性が認められた(相関統計量4.6、p=0.031、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。また、48週時ではビンゼレックス160mg Q4W群56.4%、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群56.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群65.0%であった。



解析集団：12週時：最大の解析対象集団(FAS)、48週時：用量盲検期間解析対象集団(DBS)
主要解析：Cochran-Mantel-Haenszel解析(層別因子：地理的地域及び過去のTNF阻害薬の使用の有無)、副次解析：ロジスティック回帰(固定効果：投与群地理的地域及び過去のTNF阻害薬の使用の有無)
NRI、両側検定、有意水準0.05

12週時及び48週時のACR20反応率 [12週時：副次評価項目、12週以外の時点：その他の評価項目]

12週時のACR20反応率はビンゼレックス16mg Q4W群53.7%、ビンゼレックス160mg Q4W群73.2%、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群61.0%、ビンゼレックス320mg Q4W群51.2%、プラセボ群19.0%であり、いずれのビンゼレックス群においてもプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(いずれの対比較もp≤0.004、ロジスティック回帰分析)。また、48週時ではビンゼレックス160mg Q4W群70.0%、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群73.0%、ビンゼレックス320mg Q4W群75.6%であった。



解析集団：12週時：最大の解析対象集団(FAS)、48週時：用量盲検期間解析対象集団(DBS)
ロジスティック回帰(固定効果：投与群地理的地域及び過去のTNF阻害薬の使用の有無)
NRI、両側検定、有意水準0.05

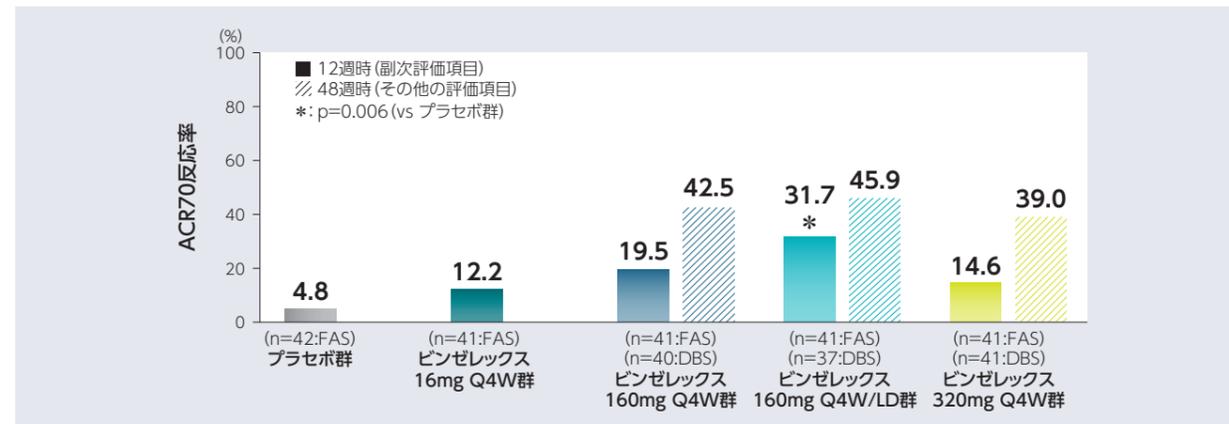
ACR50反応率：ACRSコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合
ACR20反応率：ACRSコアがベースラインから20%以上改善した患者の割合

SD：Standard Deviation(標準偏差)
無作為化解析対象集団：無作為に割り付けられた患者

12週時及び48週時のACR70反応率

[12週時：副次評価項目、12週以外の時点：その他の評価項目]

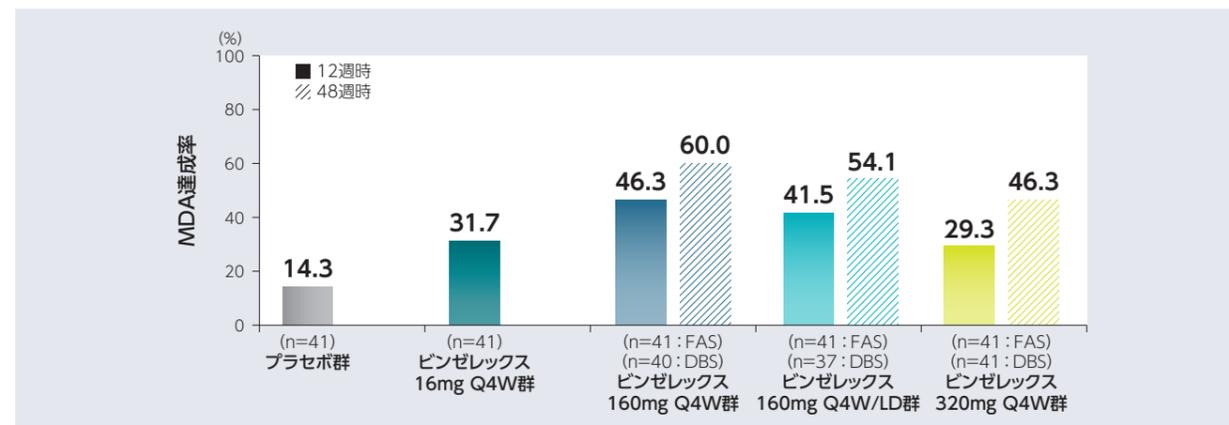
12週時のACR70反応率はビンゼレックス16mg Q4W群12.2%、ビンゼレックス160mg Q4W群19.5%、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群31.7%、ビンゼレックス320mg Q4W群14.6%、プラセボ群4.8%であり、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(p=0.006、ロジスティック回帰分析)。また、48週時ではビンゼレックス160mg Q4W群42.5%、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群45.9%、ビンゼレックス320mg Q4W群39.0%であった。



解析集団：12週時：最大の解析対象集団(FAS)、48週時：用量盲検期間解析対象集団(DBS)
ロジスティック回帰(固定効果：投与群地理的地域及び過去のTNF阻害薬の使用の有無)
NRI、両側検定、有意水準0.05

12週時及び48週時のMDA達成率[その他の評価項目]

12週時のMDA達成率はビンゼレックス160mg Q4W群46.3%、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群41.5%、ビンゼレックス320mg Q4W群29.3%、プラセボ群14.3%であった。また、48週時ではビンゼレックス160mg Q4W群60.0%、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群54.1%、ビンゼレックス320mg Q4W群46.3%であった。



解析集団：12週時：最大の解析対象集団(FAS)、48週時：用量盲検期間解析対象集団(DBS)
ロジスティック回帰(固定効果：投与群地理的地域及び過去のTNF阻害薬の使用の有無)
NRI、両側検定、有意水準0.05

ACR70反応率：ACRスコアがベースラインから70%以上改善した患者の割合
MDA：Minimal Disease Activity(最小疾患活動性)

曝露期間

二重盲検投与期間(0~12週)の治験薬曝露期間の平均値はビンゼレックス16mg Q4W群83.7日、ビンゼレックス160mg Q4W群83.9日、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群82.0日、ビンゼレックス320mg Q4W群83.6日であった。全期間(二重盲検投与期間+用量盲検期間：12~48週)の治験薬曝露期間の平均値はビンゼレックス160mg Q4W群と160mg Q4W/LD群289.5日、ビンゼレックス320mg Q4W群287.5日であった。

有害事象

二重盲検投与期間(0~12週)の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、ビンゼレックス16mg Q4W群39例中3例(7.7%)、ビンゼレックス160mg Q4W群43例中6例(14.0%)、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群41例中8例(19.5%)、ビンゼレックス320mg Q4W群41例中8例(19.5%)、プラセボ群42例中4例(9.5%)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16mg Q4W群で口腔咽頭痛及び耳感染各2例(5.1%)、ビンゼレックス160mg Q4W群でリンパ球減少症及び悪心各1例(各2.3%)、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群で口内炎2例(4.9%)、リンパ球減少症1例(2.4%)、プラセボ群でリンパ球減少症及び注射部位内出血各1例(2.4%)であった。重篤な有害事象はビンゼレックス160mg Q4W群で1例(薬物性肝障害)、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群で2例(蜂巣炎、E型肝炎各1例)、プラセボ群で1例(心房細動)であり、ビンゼレックス16mg Q4W群、ビンゼレックス320mg Q4W群では認められなかった。投与中止に至った有害事象はビンゼレックス160mg Q4W群で1例(薬物性肝障害)、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群で3例(粘膜乾燥、蜂巣炎、E型肝炎各1例)、プラセボ群2例(心房細動及び上室性頻脈1例、潜伏結核1例)であり、ビンゼレックス16mg Q4W群、ビンゼレックス320mg Q4W群では認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

全期間(二重盲検投与期間+用量盲検期間)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で204例中72例(35.3%)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、全ビンゼレックス群で口腔カンジダ症8例(3.9%)、鼻咽頭炎及び口内炎各7例(3.4%)、口腔真菌感染、気道感染及び副鼻腔炎各6例(2.9%)等であった。重篤な有害事象は全ビンゼレックス群で8例(薬物性肝障害、蜂巣炎各1例等)であった。投与中止に至った有害事象は全ビンゼレックス群で8例(甲状腺腫、慢性中耳炎、表皮内悪性黒色腫各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。

(MedDRA ver.19.0)

免疫原性

抗ビメキズマブ抗体発現率は、二重盲検期間(0~12週)でビンゼレックス16mg Q4W群20.5%、ビンゼレックス160mg Q4W群2.3%、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群2.4%、ビンゼレックス320mg Q4W群4.9%であった。48週までの全期間でビンゼレックス16mg Q4W群28.2%、ビンゼレックス160mg Q4W群25.6%、ビンゼレックス160mg Q4W/LD群9.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群9.8%であった。

4 海外第IIb相非盲検継続投与試験 (乾癬性関節炎患者を対象としたBE ACTIVE OLE試験) 28, 29)

28) 承認時参考資料：海外第IIb相非盲検継続投与試験PA0009試験 (BE ACTIVE OLE試験)
29) Coates LC, et al. : Arthritis Rheumatol. 74(12) : 1959-1970, 2022.
利益相反：本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

主要目的

活動性乾癬性関節炎を有する外国人患者を対象に、ビンゼレックスをBE ACTIVE OLE試験100週(約2年)まで長期投与した時の安全性及び忍容性を評価する。

対象

- BE ACTIVE試験を完了した本試験の組み入れ評価を受けた乾癬性関節炎患者206例
- ・本試験への参加による治療ベネフィットが期待できると治験責任医師が判断した者
 - ・いずれの中止基準にも該当せずにBE ACTIVE試験を完了した者
 - ・女性被験者の場合、閉経後又は永続的不妊処置を受けている者。妊娠可能な場合は、治験薬の最終投与20週後まで有効性の高い避妊法を使用する意思があり、BE ACTIVE試験の最終来院時の妊娠検査で陰性である者
 - ・男性被験者の場合、治験薬の最終投与20週後まで、妊娠可能な女性パートナーとの性交渉時にコンドームを使用する意思がある者

デザイン

多施設共同、非盲検、継続投与

投与方法

BE ACTIVE試験の用法・用量にかかわらず、ビンゼレックス160mgを4週間隔(Q4W)で皮下投与した。治療に対する反応が認められない患者は、治験責任医師の判断で治療及び試験を中止可能とした。

安全性評価項目

主要評価項目：治験薬投与後に発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度
副次評価項目：治験薬投与後に発現した有害事象による中止

有効性評価項目

副次評価項目：96週時 (BE ACTIVE OLE試験48週時) のACR20、ACR50、ACR70反応率、PASI75、PASI90反応率 [BE ACTIVE試験のベースラインに体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合 (病変BSA) が3%以上の乾癬を有する患者が対象] 等
その他の評価項目：96週時 (BE ACTIVE OLE試験48週時) 以外のACR20、ACR50、ACR70反応率、PASI75、PASI90、PASI100反応率 [BE ACTIVE試験のベースラインに体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合 (病変BSA) が3%以上の乾癬を有する患者が対象] 等

免疫原性評価項目

抗ビメキズマブ抗体

6. 用法及び用量 (抜粋)

(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。

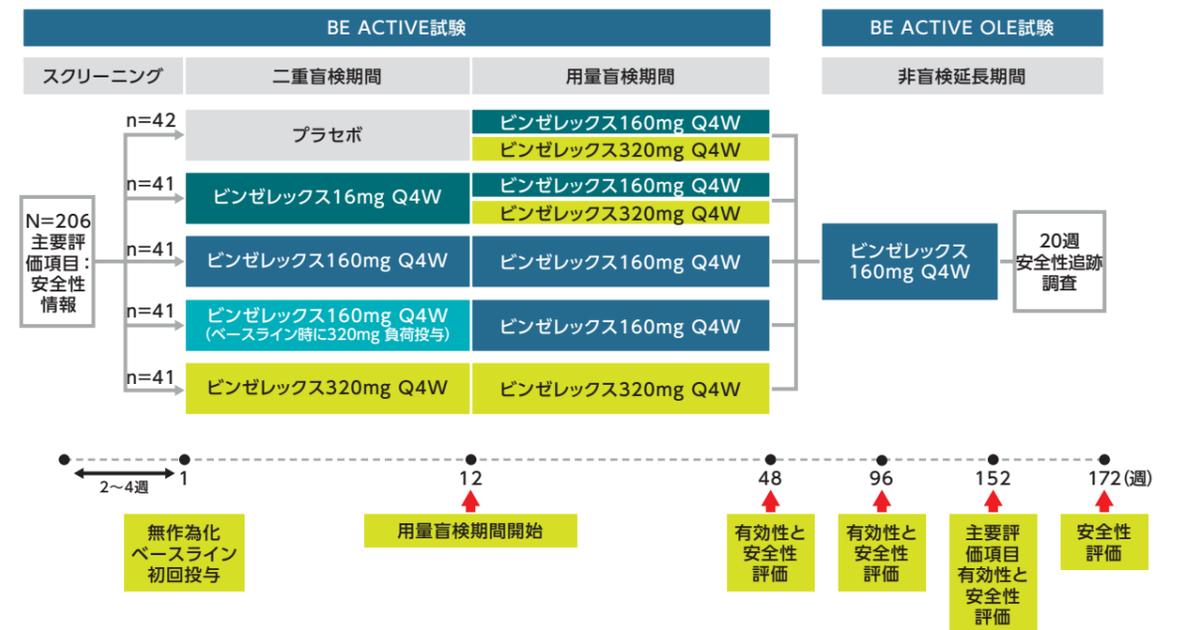
解析計画

有効性評価項目は、FASを対象に解析した。
ACR20反応率等のレスポンドー評価項目は、BE ACTIVE試験のベースラインと比較して判定し、各来院時の患者数及びその割合を用いてBE ACTIVE試験終了時の用量群及び全患者別に要約した。ACR20、ACR50及びACR70反応率、並びにPASI75、PASI90及びPASI100反応率の維持について評価した。反応率の維持の要約は、BE ACTIVE試験の12週時に特定の評価項目で改善を達成した患者を対象とした。反応率は、BE ACTIVE試験のベースラインと比較して判定し、BE ACTIVE試験のベースライン後の各来院時の患者数及びその割合を用いてBE ACTIVE試験及びBE ACTIVE OLE試験の治療シーケンス別に要約した。すべての連続変数について、測定値及びBE ACTIVE試験のベースラインからの変化量を、来院、BE ACTIVE試験終了時の用量群及び全患者別に記述統計量を用いて要約した。

以下の方法による欠測値の補完は、本試験のデータベースのデータのみを用いた (本試験の組入れ来院時のデータとして扱った、BE ACTIVE試験の48週時来院時のデータを含む)。本試験のFASのみを対象とした解析はnon-responder imputation (NRI) 法及び多重代入 (MI) 法を用いて実施した。本試験のすべての来院 (組入れ来院を含む) に関しては、副次評価項目/その他の評価項目の二値変数 (ACR20、ACR50、ACR70、PASI75、PASI90、PASI100及びMDA) の欠測値、又は推定できない値の補完にはNRI法を用いた。各来院時に欠測があった患者又は試験を中止した患者は非レスポンドーとして扱った (ベースライン値が欠測の患者も含む)。

副次評価項目/その他の評価項目の連続変数の欠測値の補完にはMI法を用いた。ベースラインからの変化量ではない測定値の欠測には、OCに基づく欠測値の条件付き分布から算出したベイズ推定値から、妥当な推定値を補完した。MI法はランダムな欠測のように欠測メカニズムが無視できることを前提としている。

試験デザイン



CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (乾癬性関節炎の分類基準)
Q4W: every 4weeks (4週間隔)
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

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測している患者を非改善例として扱う補完手法

■患者背景

	平均±SD	BE ACTIVE 解析対象集団 (N=206)	BE ACTIVE試験終了時の ビンゼレックス用量群		BE ACTIVE OLE試験 解析対象集団 (N=183)	
			ビンゼレックス 160mg Q4W群 (n=109)	ビンゼレックス 320mg Q4W群 (n=74)		
年齢(歳)	平均±SD	49.3±12.4	50.4±12.2	47.0±12.1	49.0±12.2	
性別(男性)	n(%)	105(51.0)	52(47.7)	44(59.5)	96(52.5)	
体重(kg)	平均±SD	85.7±18.5	84.1±18.6	89.3±18.8	86.2±18.8	
乾癬性関節炎の 初回診断からの期間(年)	平均±SD	7.14±8.17	7.52±8.71	6.27±6.54	7.02±7.91	
圧痛関節数	平均±SD	21.7±15.0	20.3±14.1	23.4±15.9	21.5±14.9	
腫脹関節数	平均±SD	11.5±8.4	10.9±7.7	12.5±9.4	11.5±8.5	
hs-CRP(mg/L)	平均±SD	11.77±16.75	11.47±16.85	13.35±18.12	12.23±17.35	
病変BSA	3%未満	n(%)	67(32.5)	40(36.7)	19(25.7)	59(32.2)
	3%以上10%未満		78(37.9)	38(34.9)	29(39.2)	67(36.6)
	10%以上		59(28.6)	31(28.4)	24(32.4)	55(30.1)
	欠測		—	0	2(2.7)	2(1.1)
	不明		2(1.0)	—	—	—
指趾炎あり	n(%)	59(28.6)	28(25.7)	22(29.7)	50(27.3)	
付着部炎あり	n(%)	107(51.9)	57(52.3)	39(52.7)	96(52.5)	
過去のTNF阻害薬の使用	n(%)	39(18.9)	21(19.3)	14(18.9)	35(19.1)	
併用薬	NSAIDの併用あり	n(%)	133(64.6)	71(65.1)	49(66.2)	120(65.6)
	メトトレキサート 併用あり	n(%)	131(63.6)	64(58.7)	50(67.6)	114(62.3)

解析集団：無作為化解析対象集団

治験薬投与後に発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度[主要評価項目]

152週時(BE ACTIVE OLE試験104週時)までの全ビンゼレックス群における有害事象は206例中184例(89.3%)に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全ビンゼレックス群206例中97例(47.1%)であった。全被験者における有害事象は183例中148例(80.9%)に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全ビンゼレックス群183例中61例(33.3%)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、全ビンゼレックス群で口腔カンジダ症8例(4.4%)、口腔真菌感染7例(3.8%)であった。重篤な有害事象は全ビンゼレックス群で14例(靭帯断裂1例、鼠径ヘルニア及び臍ヘルニア1例、慢性副鼻腔炎、鼻中隔彎曲及び鼻甲介肥大1例等)であった。

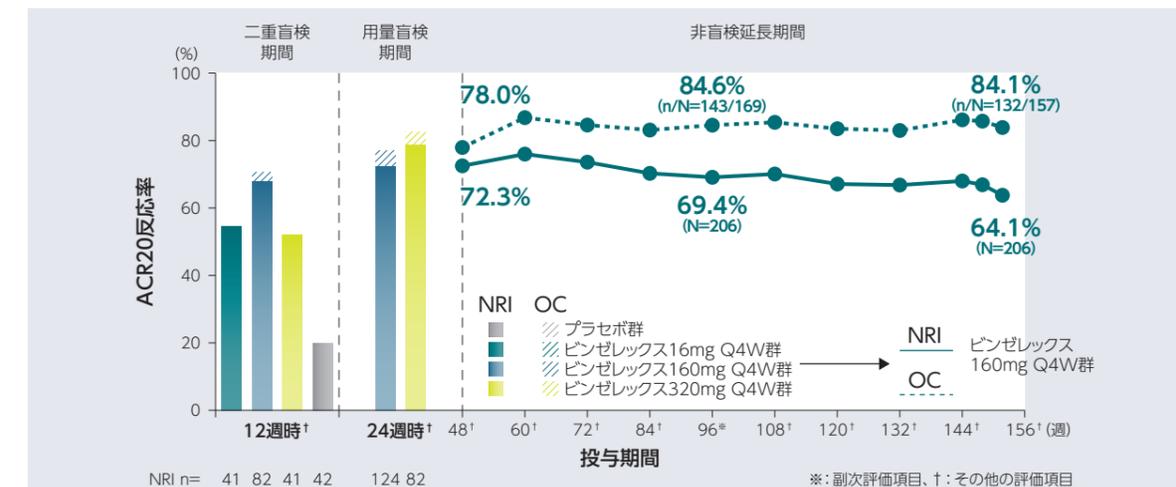
治験薬投与後に発現した有害事象による中止[副次評価項目]

152週時(BE ACTIVE OLE試験104週時)までの全ビンゼレックス群における治療薬の投与中止に至った有害事象は206例中17例(8.3%)に認められた。全被験者における投与中止に至った有害事象は全ビンゼレックス群9例(口腔真菌感染2例、白内障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。

(MedDRA ver.19.0)

ACR20反応率[96週時(BE ACTIVE OLE試験48週時)：副次評価項目、96週以外の時点：その他の評価項目]

48週時(BE ACTIVE OLE試験0週時)のACR20反応率はビンゼレックス160mg Q4W群のNRI法において72.3%、OC(欠測値の補完を行わないデータ)において78.0%であった。96週時(BE ACTIVE OLE試験48週時)ではNRI法で69.4%、OCで84.6%であった。156週時(BE ACTIVE OLE試験108週時)ではNRI法で64.1%、OCで84.1%であった。



解析集団：最大の解析対象集団(FAS)
NRI、欠測値の補完を行わないデータ(OC)

Coates LC. et al. : Arthritis Rheumatol. 74(12) : 1959-1970, 2022より改変
利益相反：本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

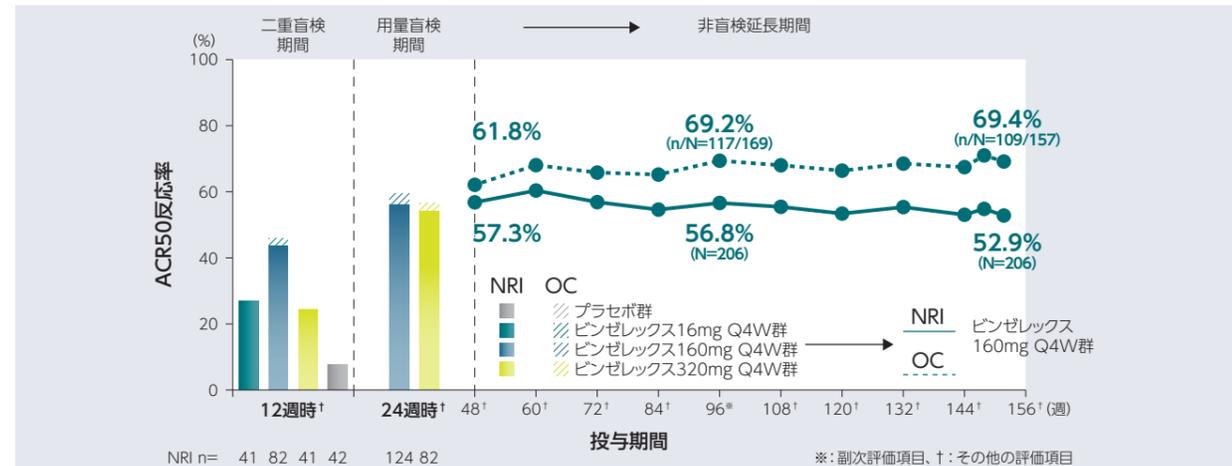
Copyright © 2022 American College of Rheumatology. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

ACR20反応率：ACRスコアがベースラインから20%以上改善した患者の割合

SD：Standard Deviation(標準偏差)
無作為化解析対象集団：無作為に割り付けられた患者

ACR50反応率 [96週時 (BE ACTIVE OLE試験48週時) : 副次評価項目、96週以外の時点: その他の評価項目]

48週時 (BE ACTIVE OLE試験0週時)のACR50反応率はビンゼレックス160mg Q4W群のNRI法において57.3%、OCにおいて61.8%であった。96週時 (BE ACTIVE OLE試験48週時)ではNRI法で56.8%、OCで69.2%であった。156週時 (BE ACTIVE OLE試験108週時)ではNRI法で52.9%、OCで69.4%であった。



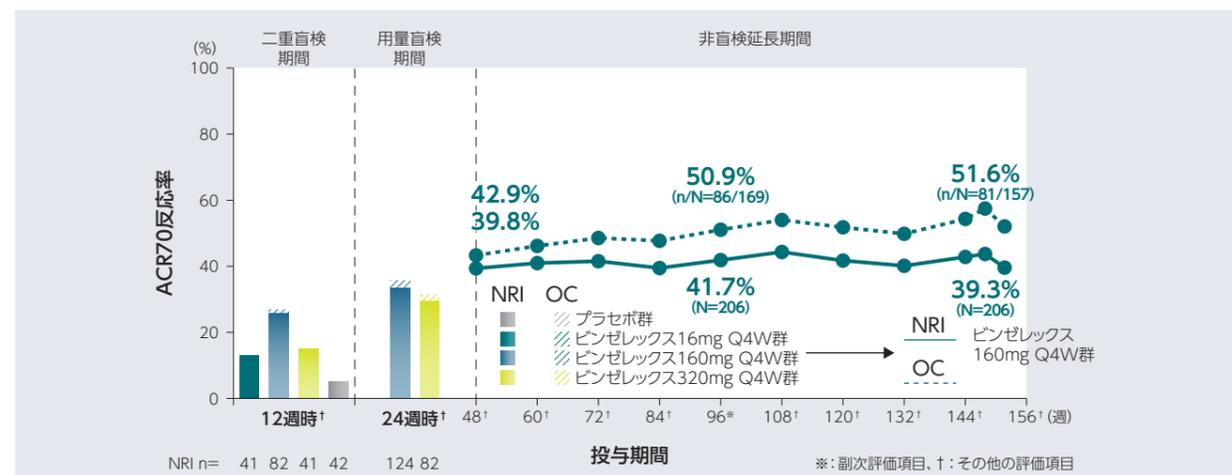
解析集団: 最大の解析対象集団 (FAS)
NRI、欠測値の補完を行わないデータ (OC)

Coates LC. et al.: Arthritis Rheumatol. 74(12):1959-1970, 2022より改変
利益相反: 本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

Copyright © 2022 American College of Rheumatology. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

ACR70反応率 [96週時 (BE ACTIVE OLE試験48週時) : 副次評価項目、96週以外の時点: その他の評価項目]

48週時 (BE ACTIVE OLE試験0週時)のACR70反応率はビンゼレックス160mg Q4W群のNRI法において39.8%、OCにおいて42.9%であった。96週時 (BE ACTIVE OLE試験48週時)ではNRI法で41.7%、OCで50.9%であった。156週時 (BE ACTIVE OLE試験108週時)ではNRI法で39.3%、OCで51.6%であった。



解析集団: 最大の解析対象集団 (FAS)
NRI、欠測値の補完を行わないデータ (OC)

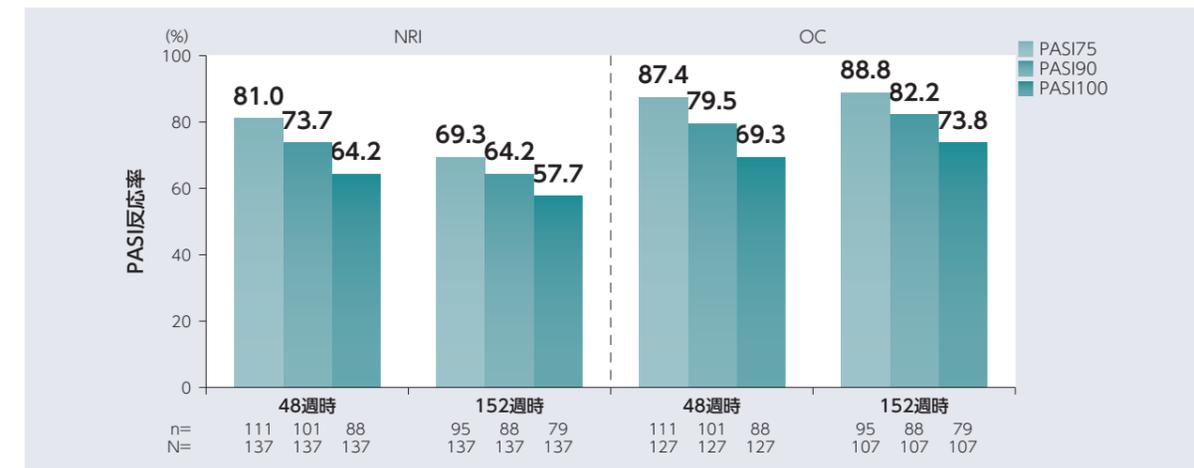
Coates LC. et al.: Arthritis Rheumatol. 74(12):1959-1970, 2022より改変
利益相反: 本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

Copyright © 2022 American College of Rheumatology. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

ACR50反応率: ACRスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合
ACR70反応率: ACRスコアがベースラインから70%以上改善した患者の割合

48週時 (BE ACTIVE OLE試験0週時) 及び152週時 (BE ACTIVE OLE試験104週時) のPASI75/90/100反応率 [その他の評価項目]

48週時 (BE ACTIVE OLE試験0週時)のPASI75/90/100反応率はビンゼレックス160mg Q4W群のNRI法において81.0%、73.7%、64.2%であった。152週時は69.3%、64.2%、57.7%であった。OCでの48週時 (BE ACTIVE OLE試験0週時)のPASI75/90/100反応率は87.4%、79.5%、69.3%であり、152週時 (BE ACTIVE OLE試験104週時)は88.8%、82.2%、73.8%であった。



解析集団: 最大の解析対象集団 (FAS)
NRI、欠測値の補完を行わないデータ (OC)

Coates LC. et al.: Arthritis Rheumatol. 74(12):1959-1970, 2022より改変
利益相反: 本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

Copyright © 2022 American College of Rheumatology. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

曝露期間

治験薬曝露期間の中央値は全ビンゼレックス群728.0日であった。

免疫原性

抗ビメキズマブ抗体発現率は、BE ACTIVE試験終了時の用量群別では、ビンゼレックス160mg Q4W群22.9%、ビンゼレックス320mg Q4W群32.4%であった。

PASI75反応率: PASIスコアがベースラインから75%以上改善した患者の割合
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
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

臨床成績 (X線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎)

1 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (X線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎患者を対象としたBE MOBILE-1試験)³⁰⁾

30)承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 AS0010試験 (BE MOBILE-1試験)

主要目的

X線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象に、ビンゼレックスを4週間隔で皮下投与した時の有効性をプラセボと比較し、検討する。

対象

- X線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎患者254例
- ・X線基準を満たさない成人で発症した活動性体軸性脊椎関節炎を有する患者 (0～10のNRSでBASDAIスコアが4以上、かつ脊椎痛スコアが4以上のASAS分類基準に該当する患者)
- ・スクリーニングの3ヵ月以上前から炎症性背部痛を有する患者
- ・活動性体軸性脊椎関節炎の発症年齢が45歳未満である患者
- ・ASAS/Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) 基準に該当する仙腸関節炎がスクリーニング時のMRIで認められる、又はCRP上昇が認められることから、客観的に炎症を有すると判断される患者
- ・X線基準 (改訂ニューヨーク基準) に該当する仙腸関節炎がない者

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

- ビンゼレックス160mg Q4W群、プラセボ群に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160mg Q4W群：治療期間を通してビンゼレックス160mgを4週間隔で皮下投与
- ・プラセボ群：二重盲検投与期間にプラセボを投与し、維持期間にビンゼレックス160mg4週間隔で皮下投与

有効性評価項目

主要評価項目 (検証的な解析項目)：16週時のASAS40反応率
 副次評価項目：TNF α 阻害薬による治療経験がない被験者における16週時のASAS40反応率、16週時のBASDAIスコアのベースラインからの変化量、16週時のASA20反応率、16週時のASAS-PR反応率、16週時のASDAS-MI反応率、16週時のASAS5/6反応率、16週時のBASFIスコアのベースラインからの変化量、16週時のNRSに基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量、16週時のAS-QoLスコアのベースラインからの変化量、16週時のSF-36のPCSスコアのベースラインからの変化量、16週時のBASMIのベースラインからの変化、16週時のMASESのベースラインからの変化量、16週時のMASESに基づく付着部炎が消失した患者の割合
 その他の評価項目：ASAS40/20反応率、ASDAS疾患活動性分類、ASAS5/6反応率、ASAS-PR反応率、ASDAS-CRPのベースラインからの変化量、ASDAS-MI反応率、BASDAIスコアのベースラインからの変化量、BASDAI50反応率、BASFIスコアのベースラインからの変化量、MASESのベースラインからの変化量、MASESに基づく付着部炎が消失した患者の割合、BASMIスコアのベースラインからの変化量、NRSに基づく全般の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量、NRSに基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量、hs-CRPのベースラインからの変化量、ASQoLスコアのベースラインからの変化量、SF-36のPCSのベースラインからの変化量、MRIサブスタディの被験者におけるASspiMRI-a (Berlin改訂) スコアのベースラインからの変化量、MRIサブスタディの被験者における仙腸関節のSPARCC指数のベースラインからの変化量 等

安全性評価項目

主な評価項目：治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、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

主要評価項目及び主な副次評価項目を固定順序法で解析した。多重性を考慮し、両側有意水準0.05で、ファミリーワイズの第1種の過誤をコントロールした。

検定する評価項目が二値変数の場合、帰無仮説は「条件付きオッズ比が1になる」($H_0: OR_{T_1T_2}=1$)とし、対立仮説は「条件付きオッズ比が1にならない」($H_A: OR_{T_1T_2}\neq 1$)とした。検定する評価項目が連続変数の場合、帰無仮説は「投与群間の差がない」($H_0: T_1-T_2=0$)とし、対立仮説は「投与群間の差がある」($H_A: T_1-T_2\neq 0$)とした (T_1 はビンゼレックス160mg Q4W群、 T_2 はプラセボ群を示す)。検定は主要評価項目から開始し、両側有意水準0.05で仮説が棄却された場合に限り、次の順の検定を継続した。検定順序を下表に示す。

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。

主要評価項目	16週時のASAS40反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
副次評価項目	16週時のBASDAIスコアのベースラインからの変化量	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のASAS20反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のASAS-PR反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のASDAS-MI反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のASAS5/6反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のBASFIスコアのベースラインからの変化量	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のASQoLスコアのベースラインからの変化量	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のSF-36のPCSスコアのベースラインからの変化量	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性

主要評価項目は16週時のASAS40反応率であり、無作為化解析対象集団を対象に解析した。MRI/CRPカテゴリー (MRI+/CRP+、MRI+/CRP-又は MRI-/CRP+)、地域 (アジア、東欧、北米、西欧) で調整した解析から、ビンゼレックス160mg Q4W群の治療効果を検討した。欠測値をnon-responder imputation (NRI) 法で補完した。中間事象 (16週時より前の理由を問わない投与中止) 以降のデータをノンレスポンドーとして補完した。その他の欠測値についてもノンレスポンドーとして補完した。

副次評価項目は無作為化解析対象集団を対象に解析した。特に記載のない限り、二値変数 (反応率) の解析にはNRI法を用い、連続変数の解析にはreference-based多重代入 (MI) 法を用いた。Reference-based MIでは、中間事象 (16週時より前の理由を問わない投与中止) のない患者の実測データはそのまま使用し、欠測値又は中間事象のある患者のデータについては、プラセボ群の患者のデータから事後予測分布を推定し、事後予測分布から得られる複数の値を用いたMIモデルで補完した。MASESのベースラインからの変化量はMIで補完した。中間事象 [16週時より前の有害事象 (死亡を含む) 又は効果不十分による投与中止] 以降のデータはノンレスポンドーとして補完し、その他の欠測値をMIモデルで補完した。

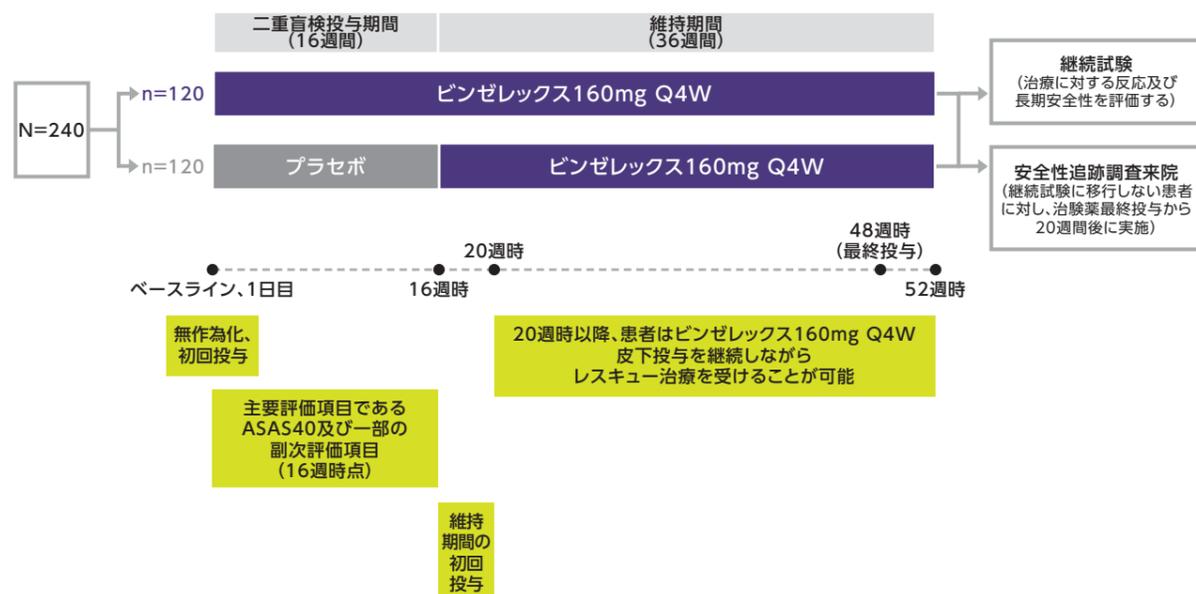
その他の評価項目は無作為化解析対象集団を対象に解析した。特に記載のない限り、いずれの評価項目も二値変数及び連続変数をそれぞれNRI及びMIで補完し、要約した。MRIで評価する ASspiMRI-a (Berlin改訂) 及びSPARCCについては、欠測値の補完を行わないデータ (無作為化された治験薬16週時点で継続している被験者の実測データと定義) で解析した。一部の評価項目では統計解析を実施し、推測統計量を算出した。これらの統計解析では多重性を調整せず、名目上のp値を算出した。二値変数については、治療、MRI/CRPカテゴリー及び地域を因子としたロジスティック回帰モデルから算出したp値に基づき、検定した。連続変数については、治療、MRI/CRPカテゴリー及び地域を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) から算出したp値に基づき、検定した。

6. 用法及び用量 (抜粋)
 (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。

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis International Society (国際脊椎関節炎評価学会)
 Q4W : every 4 weeks (4週間隔)
 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測している患者を非改善例として扱う補完手法

開発の経緯
 特許
 Binzelx
 Drug Information
 臨床成績
 薬物動態
 薬効薬理
 安全性薬理試験
 有効成分に関する見解
 主要文献他

試験デザイン



患者背景

		プラセボ群 (n=126)	Binzelix 160mg Q4W群 (n=128)	全患者 (N=254)
年齢 (歳)	平均値±SD	39.4±11.8	39.5±11.1	39.4±11.5
性別	男性	65 (51.6)	73 (57.0)	138 (54.3)
	女性	61 (48.4)	55 (43.0)	116 (45.7)
体重 (kg)	平均値±SD	81.64±17.36	80.19±18.20	80.91±17.77
BMI (kg/m ²)	平均値±SD	27.65±5.54	27.20±6.04	27.42±5.79
人種	アジア人	13 (10.3)	15 (11.7)	28 (11.0)
	黒人	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
	白人	110 (87.3)	109 (85.2)	219 (86.2)
	その他/混血	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
	不明	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
体軸性脊椎炎の罹病期間	平均値±SD	8.96±8.98	9.08±8.72	9.02±8.83
改訂ニューヨーク基準及びX線基準	臨床基準a	125 (99.2)	128 (100)	253 (99.6)
	臨床基準b	81 (64.3)	94 (73.4)	175 (68.9)
	臨床基準c	51 (40.5)	46 (35.9)	97 (38.2)
	X線基準	0	0	0
無作為化時のMRI/CRPカテゴリー	MRI+/CRP+	40 (31.7)	41 (32.0)	81 (31.9)
	MRI+/CRP-	54 (42.9)	52 (40.6)	106 (41.7)
	MRI-/CRP-	32 (25.4)	35 (27.3)	67 (26.4)
実際のMRI/CRPカテゴリー	MRI+/CRP+	39 (31.0)	39 (30.5)	78 (30.7)
	MRI+/CRP-	56 (44.4)	53 (41.4)	109 (42.9)
	MRI-/CRP-	31 (24.6)	36 (28.1)	67 (26.4)

		プラセボ群 (n=126)	Binzelix 160mg Q4W群 (n=128)	全患者 (N=254)
スクリーニング時のMRI	陽性	95 (75.4)	92 (71.9)	187 (73.6)
	陰性	31 (24.6)	36 (28.1)	67 (26.4)
スクリーニング時のHs-CRP	陰性 (基準上限値の1.2倍未満)	56 (44.4)	53 (41.4)	109 (42.9)
	陽性 (基準上限値の1.2倍以上)	70 (55.6)	75 (58.6)	145 (57.1)
HLA-B27	陽性	94 (74.6)	103 (80.5)	197 (77.6)
	陰性	32 (25.4)	25 (19.5)	57 (22.4)
PGADA	平均値±SD	6.9±1.9	7.1±1.9	7.0±1.9
全般の脊椎痛スコア (NRS)	平均値±SD	7.1±1.6	7.3±1.5	7.2±1.5
BASFIスコア	平均値±SD	5.33±2.34	5.54±2.19	5.43±2.26
BASDAIの質問5及び6	平均値±SD	6.88±1.59	6.96±1.75	6.92±1.67
BASDAIスコア	平均値±SD	6.67±1.30	6.93±1.24	6.80±1.27
BASDAIの疼痛スコア (質問2)	平均値±SD	7.4±1.4	7.6±1.4	7.5±1.4
ベースラインのhs-CRP	幾何平均値±幾何変動係数	4.985±230.5	4.635±297.7	4.806±261.8
ベースラインのhs-CRP	基準上限値以下	55 (43.7)	58 (45.3)	113 (44.5)
	基準上限値超	71 (56.3)	70 (54.7)	141 (55.5)
ベースラインのhs-CRPの状態	陰性 (基準範囲上限値の1.2倍未満)	59 (46.8)	62 (48.4)	121 (47.6)
	陽性 (基準範囲上限値の1.2倍以上)	67 (53.2)	66 (51.6)	133 (52.4)
ASDAS-CRP	平均値±SD	3.6771±0.7138	3.7490±0.7575	3.7133±0.7356
ASDAS疾患活動性 (ASDAS-CRPに基づく)	疾患活動性なし	0	0	0
	低疾患活動性	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
	高疾患活動性	49 (38.9)	53 (41.4)	102 (40.2)
	超高疾患活動性	74 (58.7)	74 (57.8)	148 (58.3)
過去の生物学的製剤の使用あり		16 (12.7)	12 (9.4)	28 (11.0)
過去のTNF阻害薬の使用あり		17 (13.5)	10 (7.8)	27 (10.6)
ベースラインのNSAIDの使用あり		93 (73.8)	97 (75.8)	190 (74.8)
ベースラインのcDMARDの使用あり		32 (25.4)	30 (23.4)	62 (24.4)
ベースラインの副腎皮質ステロイド薬の使用あり		14 (11.1)	7 (5.5)	21 (8.3)
ベースラインの鎮痛薬/オピオイドの使用あり		23 (18.3)	19 (14.8)	42 (16.5)

解析集団：無作為化解析対象集団

例数 (%)

SD : Standard Deviation (標準偏差)
 BMI : Body Mass Index (体格指数)
 hs-CRP : high-sensitivity C-reactive protein (高感度C反応性蛋白)
 HLA-B27 : Human Leukocyte Antigen B27 (ヒト白血球抗原-B27)
 PGADA : Patient's Global Assessment of Disease Activity (患者による疾患活動性の全般的評価)
 NRS : Numeric Rating Scale (点数スケール)
 BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
 BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
 無作為化解析対象集団 : 無作為に割り付けられた患者

開発の経緯

特性
Binzelixの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性試験
及び毒性試験

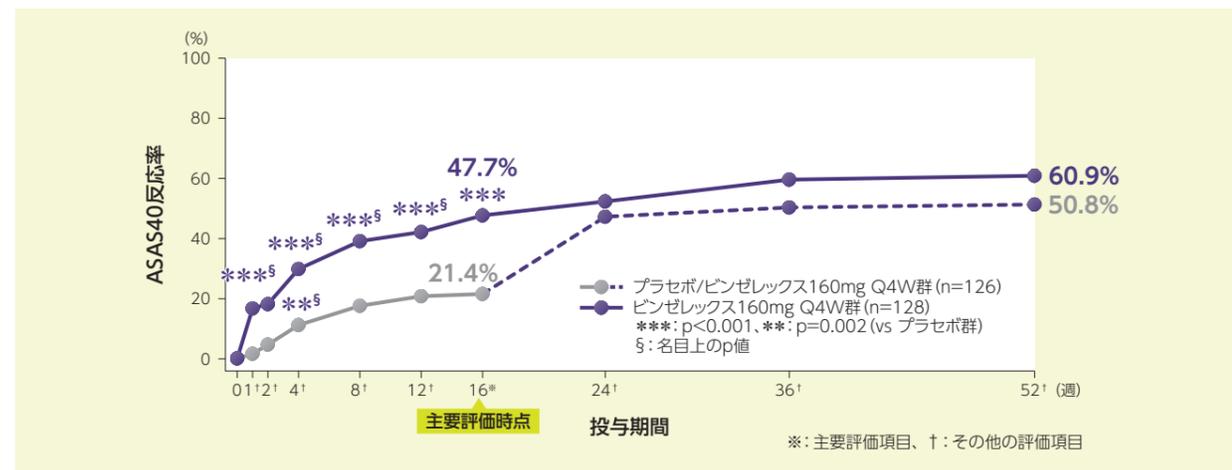
有効成分に関する
化学的知見他

主要文献他

ASAS40反応率

[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]

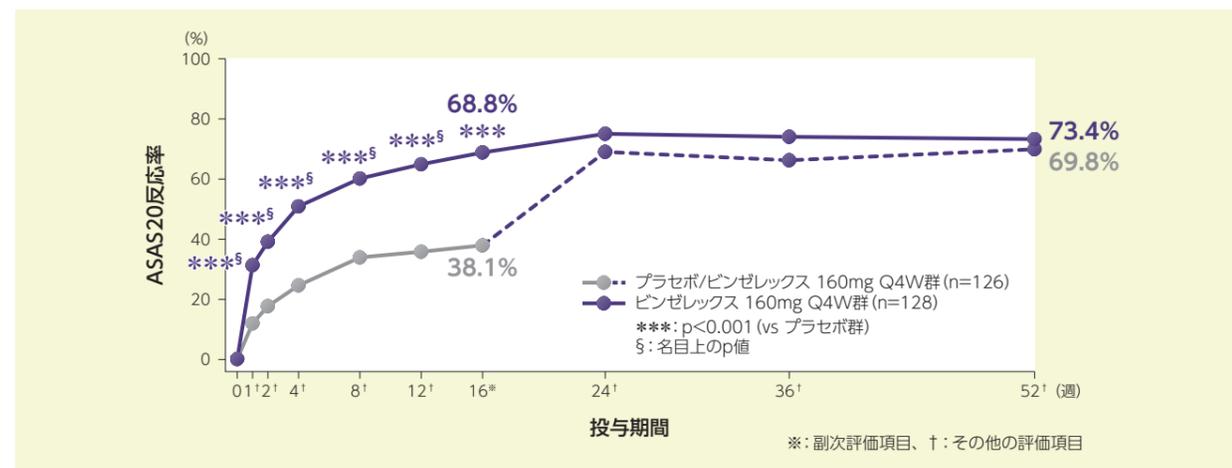
16週時のASAS40反応率はビンゼレックス160mg Q4W群47.7%、プラセボ群21.4%で、ビンゼレックス160mg Q4W群のプラセボ群に対する優越性が検証された(プラセボ群に対するオッズ比：3.51、95% CI：2.00~6.16、 $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のASAS40反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群60.9%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では50.8%であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：MRI/CRPカテゴリー、地域) NRI

ASAS20反応率 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のASAS20反応率はビンゼレックス160mg Q4W群68.8%、プラセボ群38.1%で、ビンゼレックス160mg Q4W群のプラセボ群と比較して有意に高いことが示された($p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のASAS20反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群73.4%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では69.8%であった。

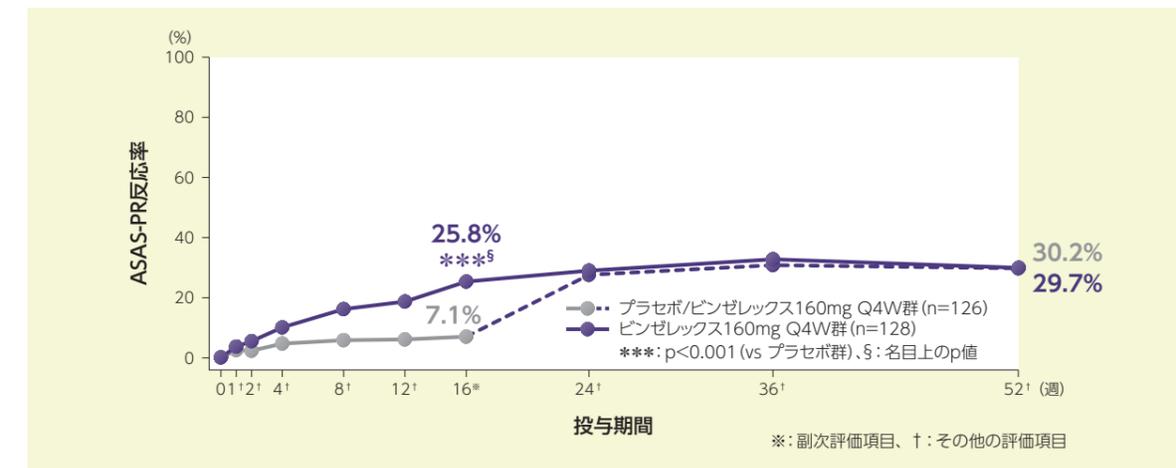


解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：MRI/CRPカテゴリー、地域) NRI

ASAS40反応率：PGADA、疼痛評価(NRSに基づく全般の脊椎痛スコア)、身体機能[Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)スコア]、炎症[BASDAIの質問5及び6(朝のこわばりの強さ及び持続時間に関する質問)の平均値]の4項目のうち3項目以上で40%以上の改善、かつ0~10のNRSで1単位以上の絶対的改善を認め、残りの1項目で悪化が認められない患者の割合
ASAS20反応率：PGADA、疼痛評価(NRSに基づく全般の脊椎痛スコア)、身体機能[Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)スコア]、炎症[BASDAIの質問5及び6(朝のこわばりの強さ及び持続時間に関する質問)の平均値]の4項目のうち3項目以上で20%以上の改善、かつ0~10のNRSで2単位以上の絶対的改善を認め、残りの1項目で20%以上の相対的悪化かつ1単位以上の絶対的悪化が認められない患者の割合

ASAS-PR反応率 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

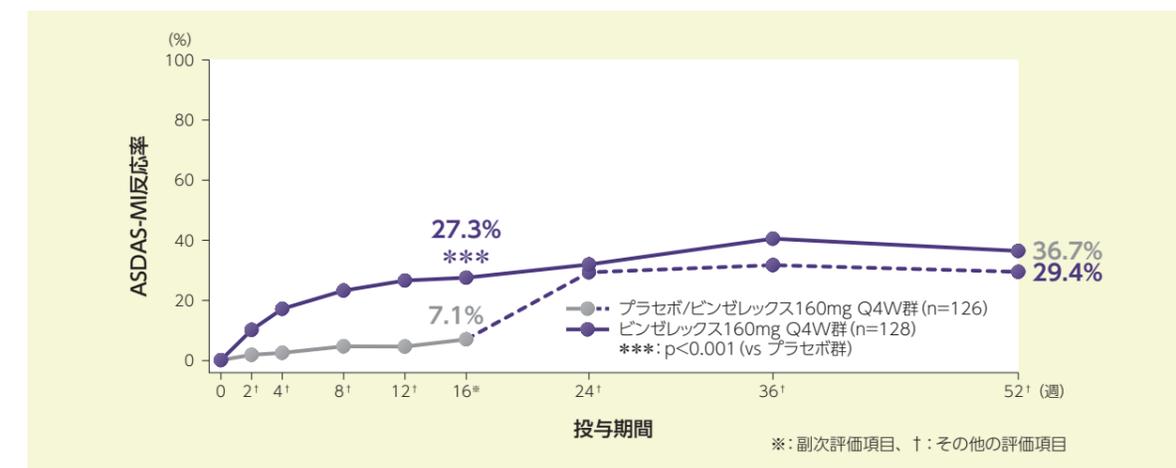
16週時のASAS-PR反応率はビンゼレックス160mg Q4W群25.8%、プラセボ群7.1%で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(名目上の $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のASAS-PR反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群29.7%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では30.2%であった。



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 共変量：MRI/CRPカテゴリー、地域) NRI

ASDAS-MI反応率 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のASDAS-MI反応率はビンゼレックス160mg Q4W群27.3%、プラセボ群7.1%で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された($p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のASAS-MI反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群36.7%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では29.4%であった。



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 共変量：MRI/CRPカテゴリー、地域) NRI

ASAS-PR反応率：ASAS20、ASAS40で示した4項目すべてにおいて、0~10のスケールでスコアが2単位以下となった患者の割合
ASDAS-MI反応率：ASDASがベースラインから2.0以上減少した患者の割合

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

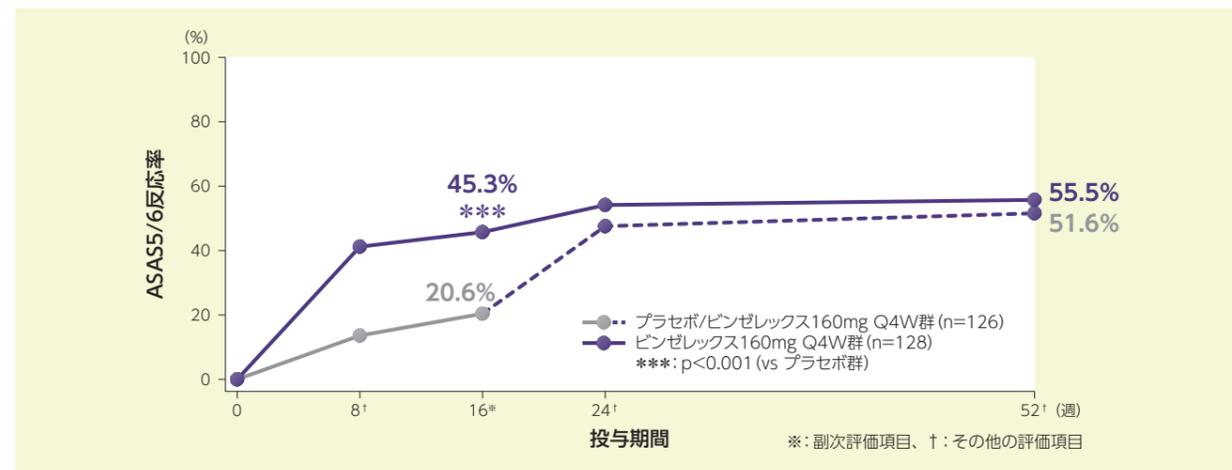
安全性試験
及び毒性試験

有効成分に関する
知見他

主要文献他

ASAS5/6反応率[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

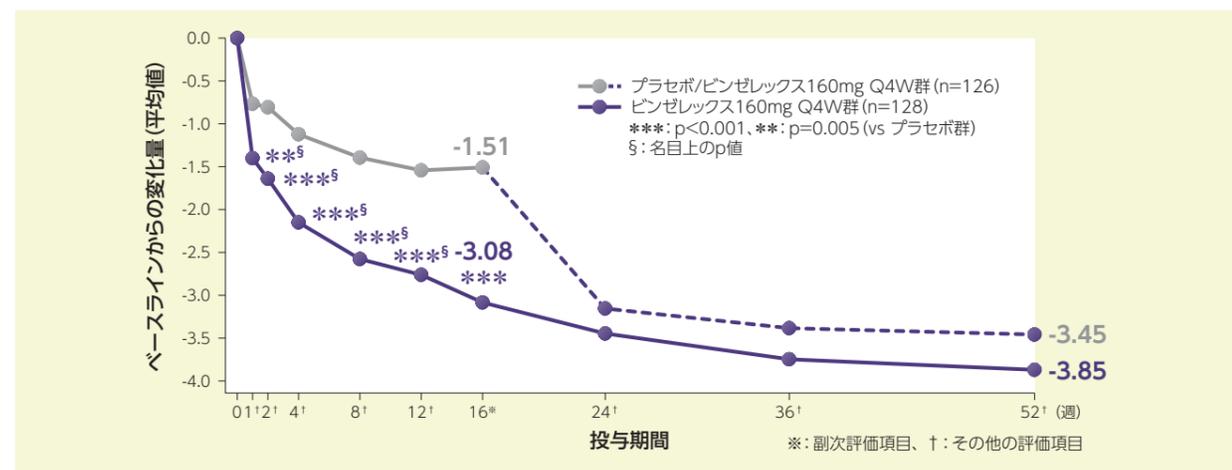
16週時のASAS5/6反応率はビンゼレックス160mg Q4W群45.3%、プラセボ群20.6%で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(p<0.001、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のASAS5/6反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群55.5%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では51.6%であった。



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 共変量：MRI/CRPカテゴリー、地域)
NRI

BASDAIスコアのベースラインからの変化量 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のBASDAIスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-3.08、プラセボ群-1.51で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。また、52週時のBASDAIスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-3.85、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-3.45であった。

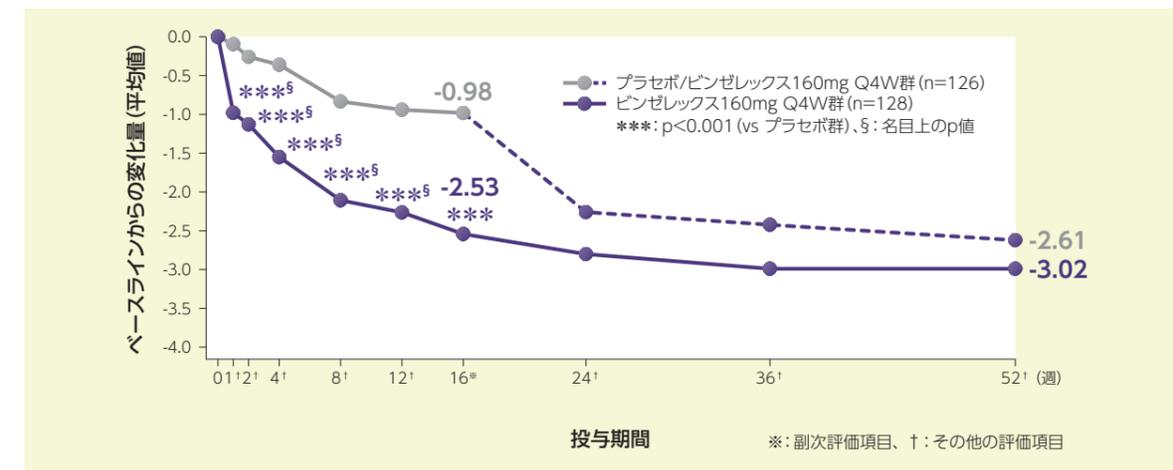


解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、MRI/CRPカテゴリー、地域 共変量：ベースライン値)
MI

ASAS5/6反応率：ASAS20、ASAS40で示した4項目に脊椎の可動性(腰椎屈折)、hs-CRPの2項目を加えた計6項目のうち5項目以上で20%以上の改善を認めた患者の割合
BASDAIスコア：過去1週間の疲労、脊椎及び末梢関節の疼痛、腫脹、付着部炎並びに朝のこわばりの状態についての質問に対する点数スケール(NRS)を用い、算出されるスコア

BASFIスコアのベースラインからの変化量 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

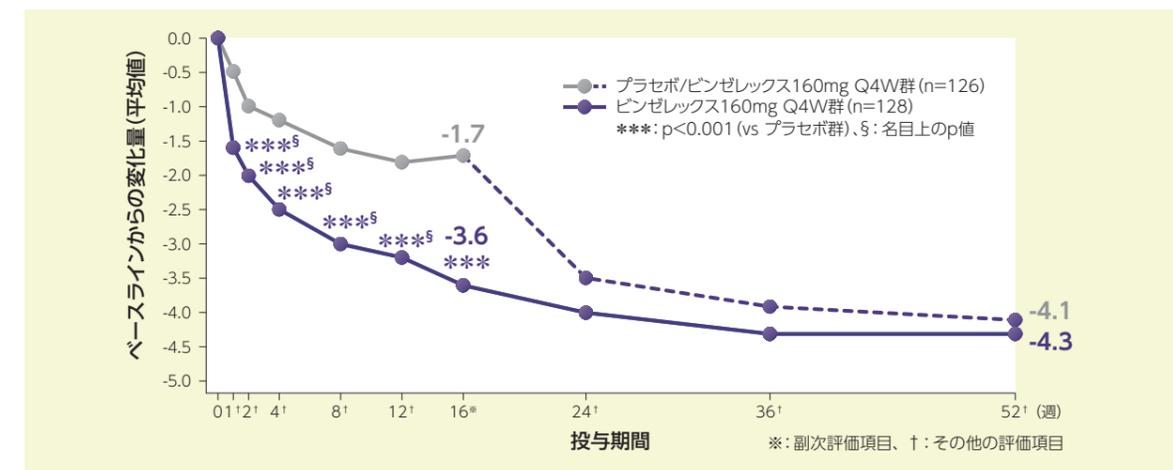
16週時のBASFIスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-2.53、プラセボ群-0.98で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。また、52週時のBASFIスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-3.02、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-2.61であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、MRI/CRPカテゴリー、地域 共変量：ベースライン値)
MI

夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のNRSに基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-3.6、プラセボ群-1.7で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。また、52週時のNRSに基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-4.3、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-4.1であった。



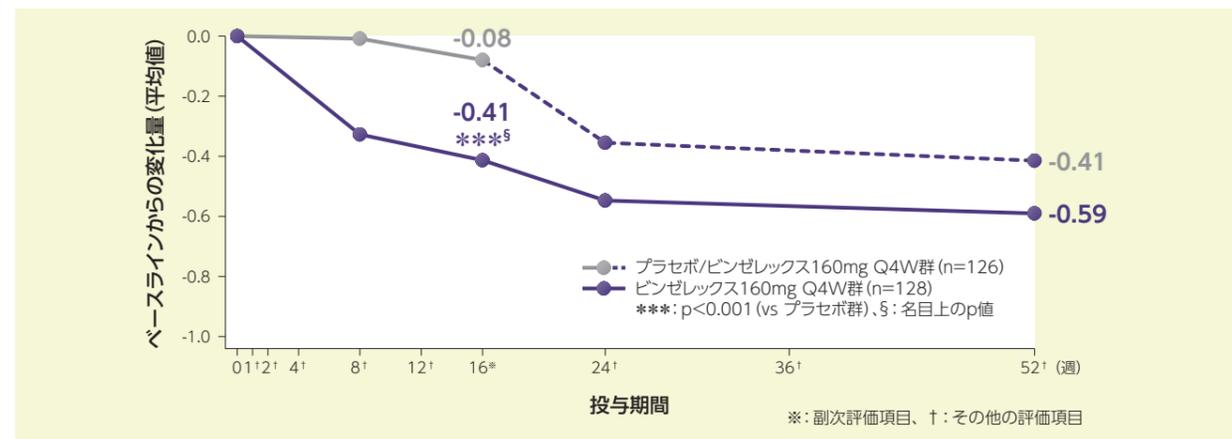
解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、MRI/CRPカテゴリー、地域 共変量：ベースライン値)
MI

BASFI：Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMIスコアのベースラインからの変化量

[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のBASMIスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-0.41、プラセボ群-0.08で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(名目上の $p < 0.001$, ANCOVA)。また、52週時のBASMIスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-0.59、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-0.41であった。

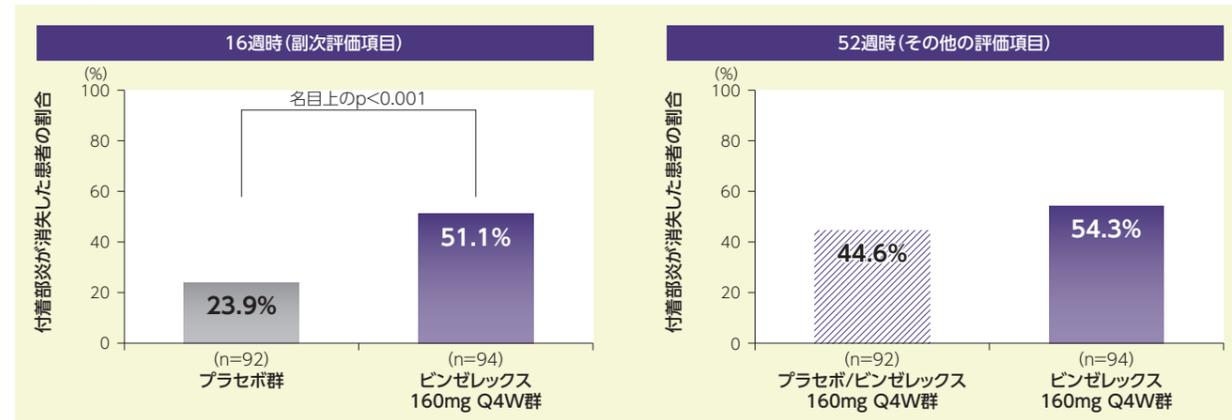


解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ANCOVA (固定効果：治療、MRI/CRPカテゴリー、地域 共変量：ベースライン値)
MI

16週時及び52週時のベースライン時に付着部炎を有する患者における付着部炎が消失した患者の割合 (MASESに基づき評価)

[16週時：副次評価項目、52週時：その他の評価項目]

16週時のMASESにより評価したベースライン時に付着部炎を有する患者における付着部炎が消失した患者の割合はビンゼレックス160mg Q4W群51.1%、プラセボ群23.9%で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(名目上の $p < 0.001$, ロジスティック回帰分析)。また、52週時のベースライン時に付着部炎を有する患者における付着部炎が消失した患者の割合は、ビンゼレックス160mg Q4W群54.3%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では44.6%であった。



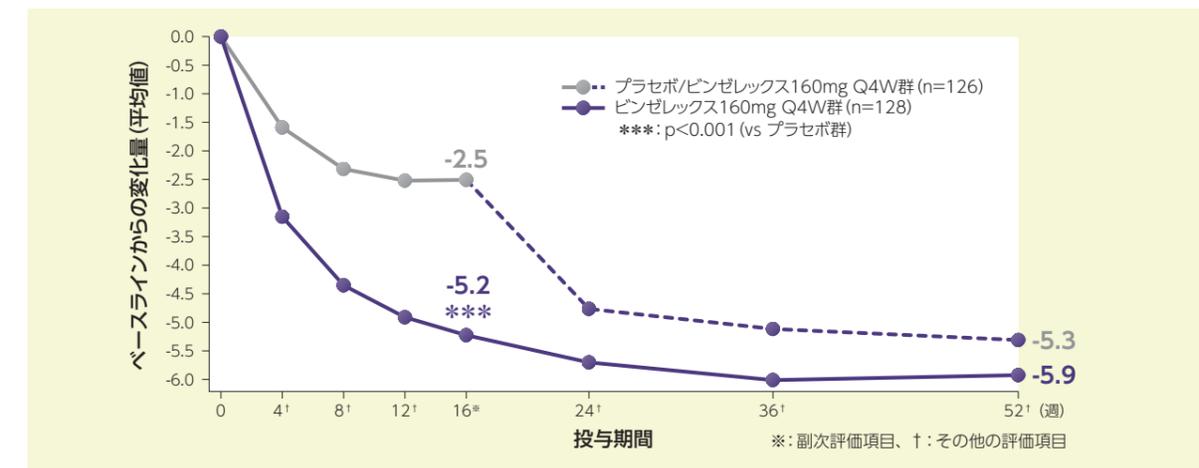
ベースラインに付着部炎を有する被験者 (MASES > 0) を対象とした。
MASESは、13の腱付着部 (両側第一肋軟骨、両側第七肋軟骨、両側上前腸骨棘、両側後腸骨棘、両側腸骨稜、両側アキレス腱近位付着部、及び第五腰椎椎体棘突起) それぞれ0 (痛みなし) または1 (痛みあり) でスコア化された。
解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰 (固定効果：治療 共変量：MRI/CRPカテゴリー、地域)
NRI

BASMIスコア：脊椎の可動性を評価するために、頸椎回旋、耳珠-壁距離、腰椎側屈、改訂Schober試験、内頰間距離の5項目の実測値を点数化し、点数の平均値を算出して得られるスコア
MASES：Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index

ASQoLスコアのベースラインからの変化量

[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のASQoLスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-5.2、プラセボ群-2.5で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された ($p < 0.001$, ANCOVA)。また、52週時のASQoLスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-5.9、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-5.3であった。

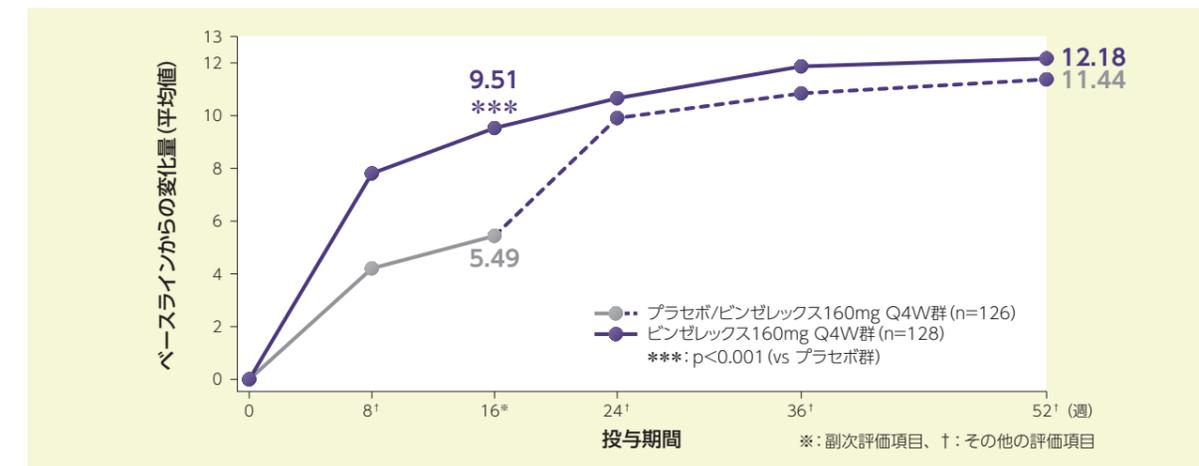


解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ANCOVA (固定効果：治療、MRI/CRPカテゴリー、地域 共変量：ベースライン値)
MI

SF-36のPCSのベースラインからの変化量

[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のSF-36のPCSのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群9.51、プラセボ群5.49で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に増加したことが示された ($p < 0.001$, ANCOVA)。また、52週時では、ビンゼレックス160mg Q4W群12.18、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では11.44であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ANCOVA (固定効果：治療、MRI/CRPカテゴリー、地域 共変量：ベースライン値)
MI

ASQoL：Ankylosing Spondylitis Quality of Life
SF-36：Short Form 36-item Health Survey (簡易型36項目健康調査票)
PCS：Physical Component Summary (身体的側面サマリー)

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性試験
及び毒性試験

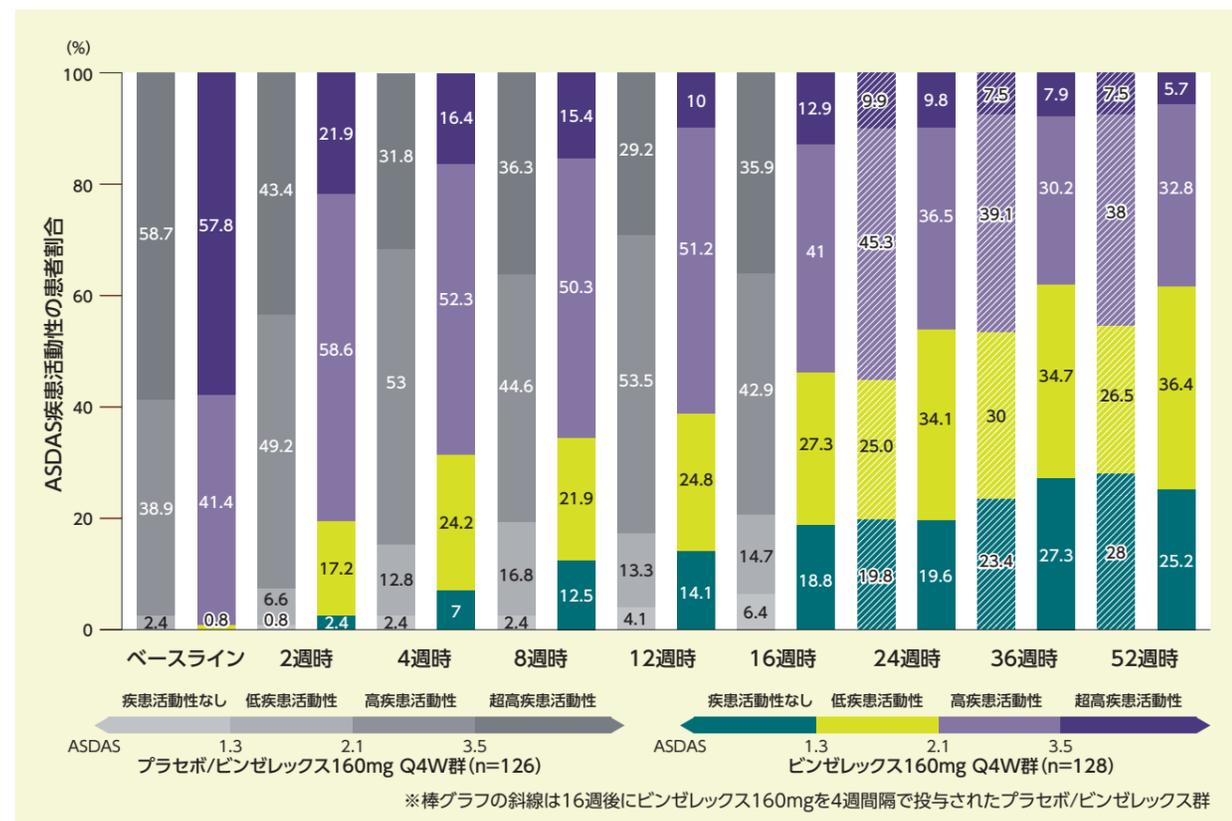
有効成分に関する
知見他

主要文献
他

ASDAS疾患活動性分類[その他の評価項目]

16週時のASDAS-CRP1.3未満(疾患活動性なし)の患者の割合はビンゼレックス160mg Q4W群18.8%、プラセボ群6.4%であった。また、52週時のASDAS-CRP1.3未満の患者の割合は、ビンゼレックス160mg Q4W群25.2%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では28.0%であった。

また、16週時のASDAS-CRP1.3~2.1(低疾患活動性)の患者の割合はビンゼレックス160mg Q4W群27.3%、プラセボ群14.7%であり、また、52週時のASDAS-CRP1.3~2.1の患者の割合は、ビンゼレックス160mg Q4W群36.4%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では26.5%であった。

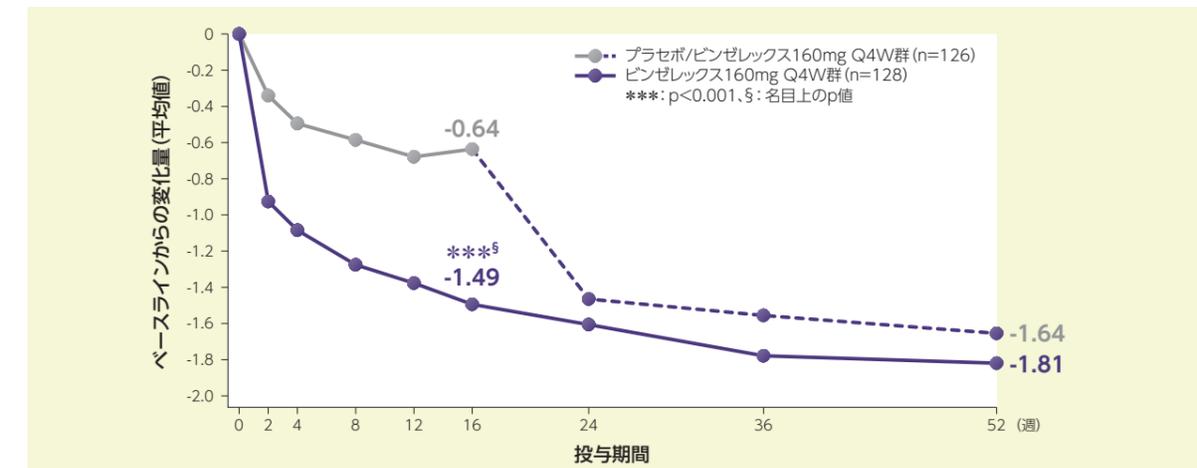


解析集団: 無作為化解析対象集団
MI

ASDAS疾患活動性分類: ASDAS-CRP1.3未満(疾患活動性なし)、ASDAS-CRP1.3以上2.1以下(低疾患活動性)、ASDAS-CRP2.1以上3.5以下(高疾患活動性)、ASDAS-CRP3.5以上(超高疾患活動性)

ASDAS-CRPのベースラインからの変化量[その他の評価項目]

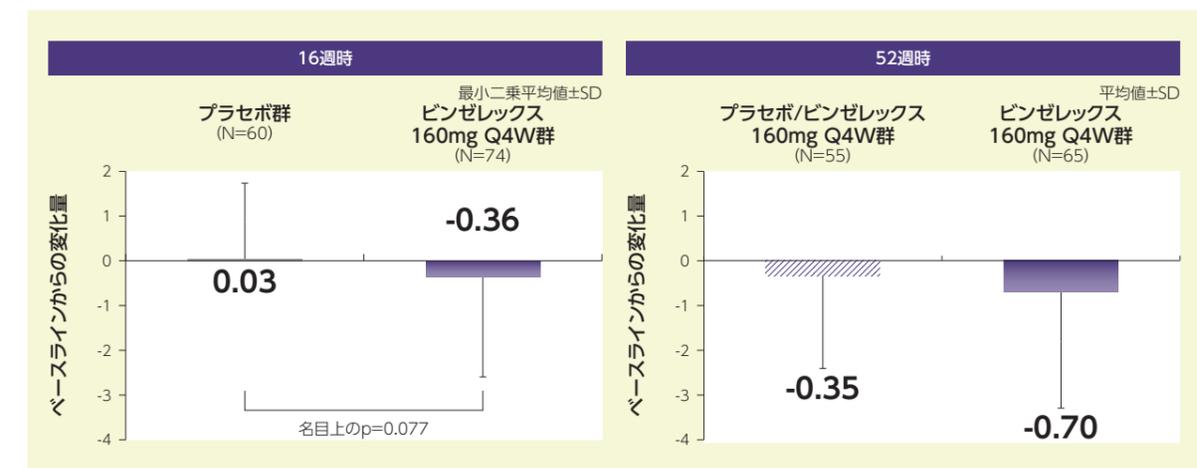
16週時のASDAS-CRPのベースラインからの変化の平均値はビンゼレックス160mg Q4W群-1.49、プラセボ群-0.64であった。また、52週時のASDAS-CRPのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-1.81、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-1.64であった。



解析集団: 無作為化解析対象集団
16週: プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果: 治療、MRI/CRPカテゴリー、地域 共変量: ベースライン値)
MI

16週時及び52週時のASspiMRI-a (Berlin改訂) スコアのベースラインからの変化量 (MRIサブスタディ) [その他の評価項目]

MRIサブスタディに参加した患者における16週時のASspiMRI-a (Berlin改訂) スコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-0.36、プラセボ群0.03であった。また、52週時のASspiMRI-a (Berlin改訂) スコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-0.70、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-0.35であった。

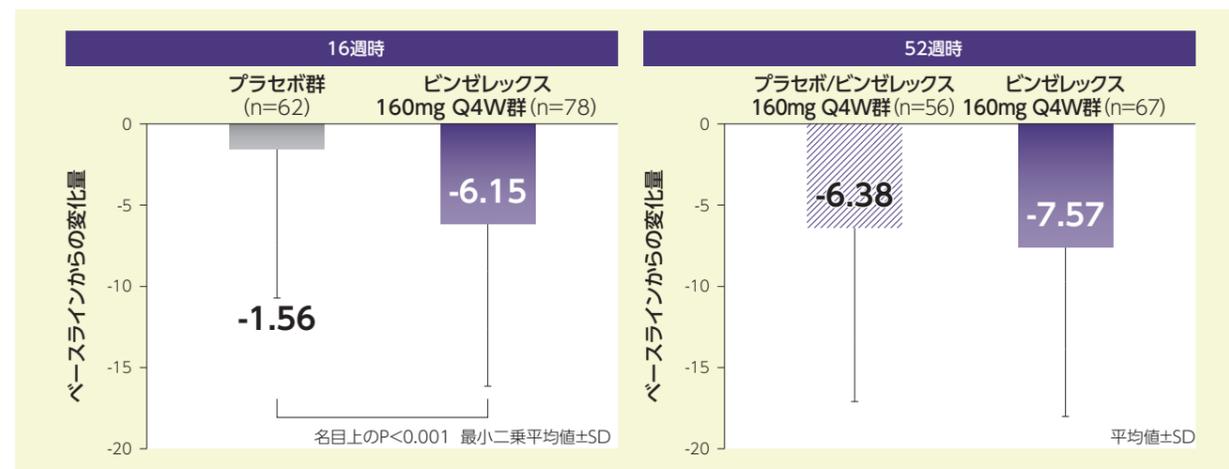


仙腸関節及び脊椎のMRIサブスタディに登録された被験者を対象とした。
脊椎の23の椎間板-椎骨単位で、骨髄浮腫の程度が0~3のグレードでスコア化された。
解析集団: 無作為化解析対象集団
16週: プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果: 治療、MRI/CRPカテゴリー、地域 共変量: ベースライン値)
欠測値の補完は行わなかった。

ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein
ASspiMRI-a: Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging-activity

16週時及び52週時のSPARCC指数のベースラインからの変化量(MRIサブスタディ) 【その他の評価項目】

MRIサブスタディに参加した患者における16週時のSPARCC指数のベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-6.15、プラセボ群-1.56であった。また、52週時のSPARCC指数のベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-7.57、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-6.38であった。



仙腸関節及び脊椎のMRIサブスタディに登録された被験者を対象とした。仙腸関節を4区画(腸骨上部、腸骨下部、仙骨上部、及び仙骨下部)に分け、それぞれについて、STIRでのシグナル増加の有無が0(シグナル正常)または1(シグナル増加)のいずれかでスコア化された。

解析集団：無作為化解析対象集団

16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、MRI/CRPカテゴリー、地域 共変量：ベースライン値)

欠測値の補完は行わなかった。

(MedDRA ver.19.0)

曝露期間

二重盲検投与期間(0~16週)の治験薬曝露期間の中央値はビンゼレックス160mg Q4W群112.0日、プラセボ群112.0日であった。

全期間(二重盲検投与期間+維持期間)の治験薬曝露期間の中央値は全ビンゼレックス160mg Q4W群252.0日であった。

有害事象

二重盲検投与期間(0~16週)の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、ビンゼレックス160mg Q4W群128例中33例(25.8%)、プラセボ群126例中17例(13.5%)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160mg Q4W群で口腔カンジダ症4例(3.1%)、鼻咽頭炎及び上気道感染各3例(2.3%)等、プラセボ群で気管支炎、毛包炎、鼻咽頭炎、上気道感染、尿路感染、皮膚乾燥各2例(1.6%)等であった。重篤な有害事象はビンゼレックス160mg Q4W群では認められず、プラセボ群で1例(腹部癒着)、投与中止に至った有害事象は、ビンゼレックス160mg Q4W群2例(浮動性めまい、精神医学的評価異常)、プラセボ群5例(ぶどう膜炎、精神医学的評価異常各2例、潰瘍性大腸炎1例)であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

全期間(0~52週)の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全ビンゼレックス160mg Q4W群244例中81例(33.2%)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、全ビンゼレックス160mg Q4W群で口腔カンジダ症14例(5.7%)、上気道感染10例(4.1%)、鼻咽頭炎9例(3.7%)、AST増加 6例(2.5%)、注射部位疼痛5例(2.0%)等であった。重篤な有害事象は全ビンゼレックス160mg Q4W群で8例(虫垂炎2例、故意の自傷行為、丹毒各1例等)、投与中止に至った有害事象は全ビンゼレックス160mg Q4W群で8例(口腔カンジダ症2例(0.8%)、虹彩毛様体炎、精神医学的評価異常、浮動性めまい、不安各1例(0.4%)等)であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

免疫原性

抗ビメキズマブ抗体発現率は、二重盲検期間(0~16週)でビンゼレックス160mg Q4W群42.0%であった。安全性追跡調査を含む全期間(二重盲検投与期間+維持期間+安全性追跡調査期間)で、プラセボ/ビンゼレックス160mg Q4W群33.6%、ビンゼレックス160mg Q4W群57.1%であった。

2 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (活動性強直性脊椎炎を有する患者を対象としたBE MOBILE-2 試験)^{31,32)}

31)承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 AS0011試験(BE MOBILE-2試験)
32)Van der Heijde D, et al. : Ann Rheum Dis. 82(4) : 515-526, 2023.
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

活動性強直性脊椎炎を有する患者を対象に、ビンゼレックスを4週間隔で皮下投与した時の有効性をプラセボと比較し、検討する。

対象

活動性強直性脊椎炎患者332例
・18歳以上の患者
・中央読影に基づくX線所見の記録、3ヵ月以上の症状の持続及び発症年齢45歳未満等の改訂ニューヨーク基準(1984)により、強直性脊椎炎を有すると診断された患者
・中等度から重度の活動性強直性脊椎炎を有する患者(ベースラインのBASDAIスコア、及び脊椎痛の指標であるBASDAIの質問2の0~10のNRSが、いずれも4以上)

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

ビンゼレックス160mg Q4W群、プラセボ群に2:1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160mg Q4W群：治療期間を通してビンゼレックス160mgを4週間隔で皮下投与
・プラセボ群：二重盲検投与期間にプラセボを投与し、維持期間にビンゼレックス160mg4週間隔で皮下投与

有効性評価項目

主要評価項目(検証的な解析項目)：16週時のASAS40反応率
副次評価項目：TNFα阻害薬による治療経験のない患者における16週時のASAS40反応率、16週時のASAS20反応率、16週時のBASDAIスコアのベースラインからの変化量、16週時のASAS-PR反応率、16週時のASDAS-MI反応率、16週時のASAS5/6反応率、16週時のBASFIスコアのベースラインからの変化量、16週時のNRSに基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量、16週時のAS-QoLスコアのベースラインからの変化量、16週時のSF-36のPCSのベースラインからの変化量、16週時のBASMIスコアのベースラインからの変化量、16週時のMASESのベースラインからの変化量、16週時のMASESに基づく付着部炎が消失した患者の割合
その他の評価項目：ASAS40/20反応率、ASDAS疾患活動性分類、ASAS5/6反応率、ASAS-PR反応率、ASDAS-CRPのベースラインからの変化量、ASDAS-MI反応率、BASDAIスコアのベースラインからの変化量、BASDAI50反応率、BASFIスコアのベースラインからの変化量、MASESのベースラインからの変化量、MASESに基づく付着部炎が消失した患者の割合、BASMIスコアのベースラインからの変化量、NRSに基づく全般の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量、NRSに基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量、hs-CRPのベースラインからの変化量、ASQoLスコアのベースラインからの変化量、SF-36のPCSのベースラインからの変化量、MRIサブスタディの被験者におけるASspiMRI-a (Berlin改訂)スコアのベースラインからの変化量、MRIサブスタディの被験者における仙腸関節のSPARCC指数のベースラインからの変化量 等

安全性評価項目

主な評価項目：治療薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、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及び中和抗体(治療薬投与前及び投与後)

解析計画

主要評価項目及び主な副次評価項目を固定順序法で解析した。多重性を考慮し、両側有意水準0.05で、ファミリーワイズの第1種の過誤をコントロールした。

検定する評価項目が二値変数の場合、帰無仮説は「条件付きオッズ比が1になる」($H_0: OR_{T1T2}=1$)とし、対立仮説は「条件付きオッズ比が1にならない」($H_A: OR_{T1T2} \neq 1$)とした。検定する評価項目が連続変数の場合、帰無仮説は「投与群間の差がない」($H_0: T_1-T_2=0$)とし、対立仮説は「投与群間の差がある」($H_A: T_1-T_2 \neq 0$)とした(T_1 はビンゼレックス160mg Q4W群、 T_2 はプラセボ群を示す)。検定は主要評価項目から開始し、両側有意水準0.05で仮説が棄却された場合に限り、次の順の検定を継続した。検定順序を下表に示す。

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。

主要評価項目	16週時のASAS40反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
副次評価項目	16週時のTNFα阻害薬による治療経験のない患者におけるASAS40反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のASAS20反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のBASDAIスコアのベースラインからの変化量	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のASAS-PR反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のASDAS-MI反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のASAS5/6反応率	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のBASFIスコアのベースラインからの変化量	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のASQoLスコアのベースラインからの変化量	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のSF-36のPCSスコアのベースラインからの変化量	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性
	16週時のBASMIスコアのベースラインからの変化量	ビンゼレックス160mg Q4W群 対 プラセボ群	優越性

主要評価項目は16週時のASAS40反応率であり、無作為化解析対象集団を対象に解析した。TNFα阻害薬の治療経験の有無、地域(アジア、東欧、北米、西欧)調整した解析から、ビンゼレックス160mg Q4W群の治療効果を検討した。欠測値をnon-responder imputation (NRI)法で補完した。中間事象(16週時より前の理由を問わない投与中止)以降のデータをノンレスポンドーとして補完した。その他の欠測値についてもノンレスポンドーとして補完した。

副次評価項目は無作為化解析対象集団を対象に解析した。特に記載のない限り、二値変数(反応率)の解析にはNRI法を用い、連続変数の解析にはreference-based多重代入(MI)法を用いた。Reference-based MIでは、中間事象(16週時より前の理由を問わない投与中止)のない患者の実測データはそのまま使用し、欠測値又は中間事象のある患者のデータについては、プラセボ群の患者のデータから事後予測分布を推定し、事後予測分布から得られる複数の値を用いたMIモデルで補完した。MASESのベースラインからの変化量はMIで補完した。中間事象[16週時より前の有害事象(死亡を含む)又は効果不十分による投与中止]以降のデータはノンレスポンドーとして補完し、その他の欠測値をMIモデルで補完した。

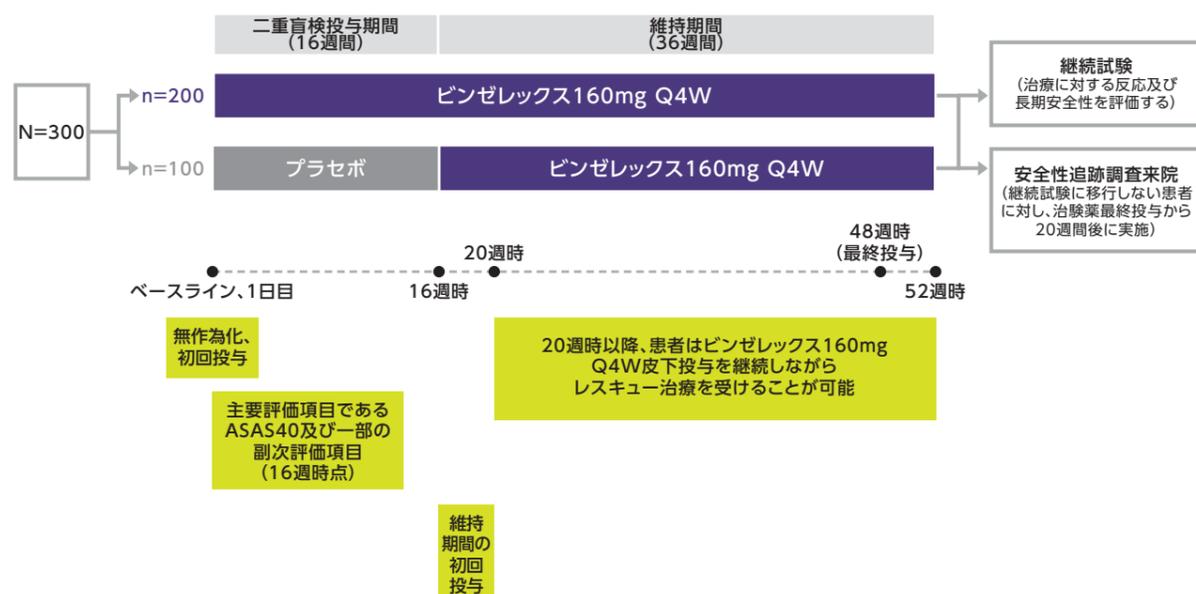
その他の評価項目は無作為化解析対象集団を対象に解析した。特に記載のない限り、いずれの評価項目も二値変数及び連続変数をそれぞれNRI及びMIで補完し、要約した。MRIで評価するASspiMRI-a (Berlin改訂)及びSPARCCについては、欠測値の補完を行わないデータ(無作為化された試験薬16週時点で継続している被験者の実測データと定義)で解析した。一部の評価項目では統計解析を実施し、推測統計量を算出した。これらの統計解析では多重性を調整せず、名目上のp値を算出した。二値変数については、治療、TNFα阻害薬による治療経験及び地域を因子としたロジスティック回帰モデルから算出したp値に基づき、検定した。連続変数については、治療、TNFα阻害薬による治療経験及び地域を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析(ANCOVA)から算出したp値に基づき、検定した。

6. 用法及び用量(抜粋)

(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。

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis International Society (国際脊椎関節炎評価学会)
Q4W : every 4 weeks (4週間隔)
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測している患者を非改善例として扱う補完手法

試験デザイン



患者背景

		プラセボ群 (n=111)	Binzelix 160mg Q4W群 (n=221)	全患者 (N=332)
年齢 (歳)	平均値±SD	39.2±12.6	41.0±12.1	40.4±12.3
性別	男性	80 (72.1)	160 (72.4)	240 (72.3)
	女性	31 (27.9)	61 (27.6)	92 (27.7)
体重 (kg)	平均値±SD	81.33±18.52	79.98±19.11	80.43±18.90
BMI (kg/m ²)	平均値±SD	27.08±5.78	26.75±5.74	26.86±5.75
人種	アジア人	20 (18.0)	37 (16.7)	57 (17.2)
	黒人	1 (0.9)	0	1 (0.3)
	白人	90 (81.1)	177 (80.1)	267 (80.4)
	その他/混血	0	3 (1.4)	3 (0.9)
	不明	0	4 (1.8)	4 (1.2)
体軸性脊椎炎の罹病期間 (年)	平均値±SD	11.91±8.57	14.24±11.01	13.46±10.31
改訂ニューヨーク基準及びX線基準	臨床基準a	111 (100)	221 (100)	332 (100)
	臨床基準b	93 (83.8)	195 (88.2)	288 (86.7)
	臨床基準c	59 (53.2)	143 (64.7)	202 (60.8)
	X線基準	111 (100)	221 (100)	332 (100)
HLA-B27	陽性	93 (83.8)	191 (86.4)	284 (85.5)
	陰性	18 (16.2)	30 (13.6)	48 (14.5)
PGADA	n	111	220	331
	平均値±SD	6.7±1.8	6.6±2.0	6.7±1.9
全般の脊椎痛スコア (NRS)	平均値±SD	7.2±1.2	7.1±1.6	7.2±1.5

		プラセボ群 (n=111)	Binzelix 160mg Q4W群 (n=221)	全患者 (N=332)
BASFIスコア	平均値±SD	5.18±2.00	5.27±2.19	5.24±2.13
BASDAIの質問5及び6	平均値±SD	6.76±1.60	6.72±1.86	6.73±1.78
BASDAIスコア	平均値±SD	6.51±1.31	6.45±1.33	6.47±1.32
BASDAIの脊椎の疼痛スコア (質問2)	平均値±SD	7.3±1.3	7.4±1.4	7.4±1.4
ベースラインのhs-CRP	幾何平均値±幾何変動係数	6.721±197.4	6.539±275.0	6.600±246.3
ベースラインのhs-CRP	基準上限値以下	44 (39.6)	84 (38.0)	128 (38.6)
	基準上限値超	67 (60.4)	137 (62.0)	204 (61.4)
ASDAS-CRP	n 平均値±SD	111 3.7052±0.7520	220 3.7209±0.8412	331 3.7156±0.8113
ASDAS疾患活動性 (ASDAS-CRPに基づく)	疾患活動性なし	0	0	0
	低疾患活動性	0	3 (1.4)	3 (0.9)
	高疾患活動性	47 (42.3)	84 (38.0)	131 (39.5)
	超高疾患活動性	64 (57.7)	133 (60.2)	197 (59.3)
	欠測	0	1 (0.5)	1 (0.3)
過去のTNF阻害薬の使用あり		17 (15.3)	37 (16.7)	54 (16.3)
ベースラインのNSAIDの使用あり		85 (76.6)	180 (81.4)	265 (79.8)
ベースラインのcsDMARDの使用あり		20±18.0	47 (21.3)	67±20.2
ベースラインの経口副腎皮質ステロイド薬の使用あり		8 (7.2)	15 (6.8)	23 (6.9)
ベースラインの鎮痛薬/オピオイドの使用あり		14 (12.6)	31 (14.0)	45 (13.6)

解析集団: 無作為化解析対象集団

例数 (%)

SD: Standard Deviation (標準偏差)
 BMI: Body Mass Index (体格指数)
 hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein (高感度C反応性蛋白)
 HLA-B27: human leukocyte antigen B27 (ヒト白血球抗原-B27)
 PGADA: Patient's Global Assessment of Disease Activity (患者による疾患活動性の全般的評価)
 NRS: Numeric Rating Scale (点数スケール)
 BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
 BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
 無作為化解析対象集団: 無作為に割り付けられた患者

開発の経緯

特性
Binzelixの

Drug
Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

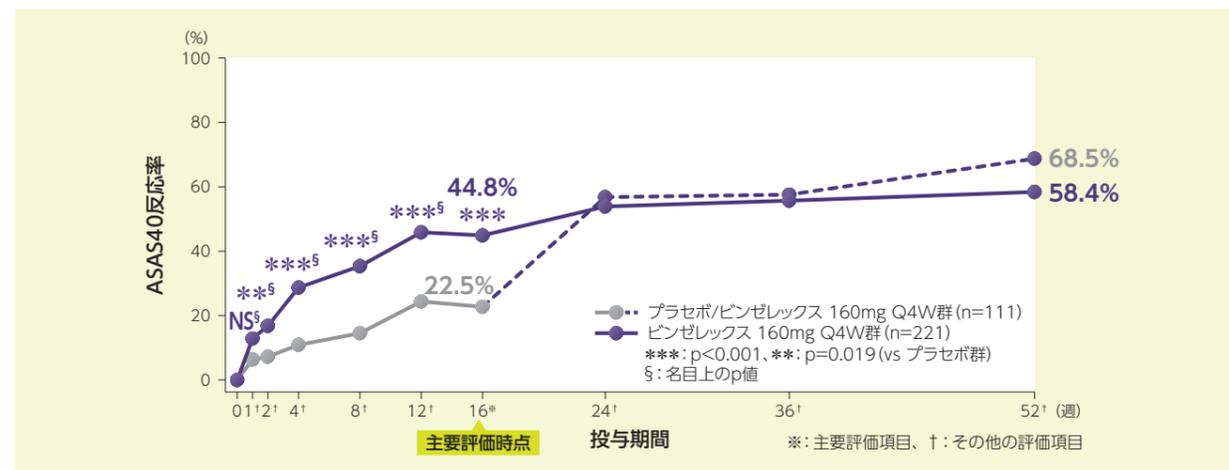
有効成分に関する
化学的知見他

主要文献他

ASAS40反応率

[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]

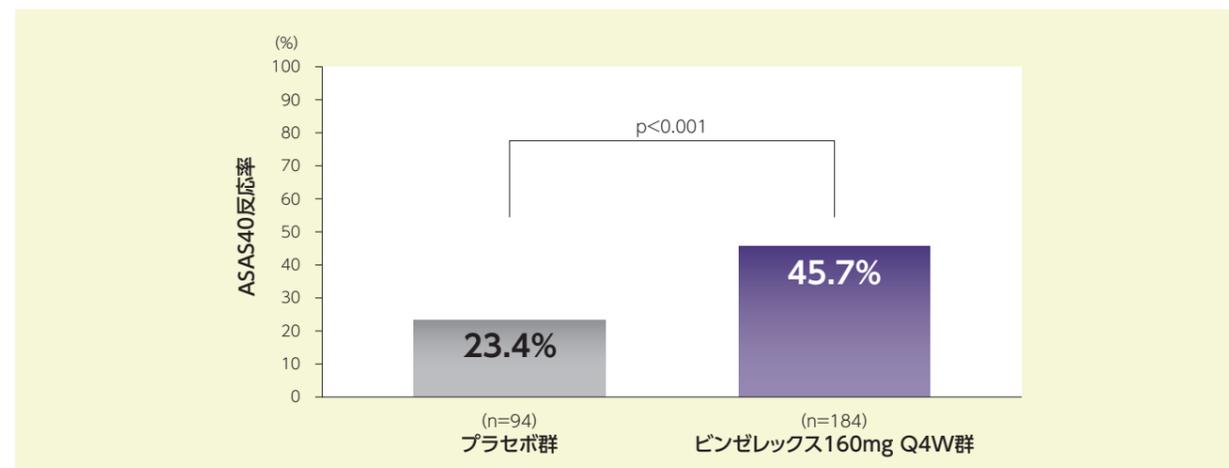
16週時のASAS40反応率はビンゼレックス160mg Q4W群44.8%、プラセボ群22.5%で、ビンゼレックス160mg Q4W群のプラセボ群に対する優越性が検証された(プラセボ群に対するオッズ比：2.88、95% CI：1.71~4.87、 $p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のASAS40反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群58.4%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では68.5%であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：TNFα阻害薬の使用経験、地域) NRI

16週時ASAS40反応率(TNFα阻害薬による治療経験のない患者) [副次評価項目]

TNFα阻害薬による治療経験のない患者における16週時のASAS40反応率はビンゼレックス160mg Q4W群45.7%、プラセボ群23.4%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された($p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。

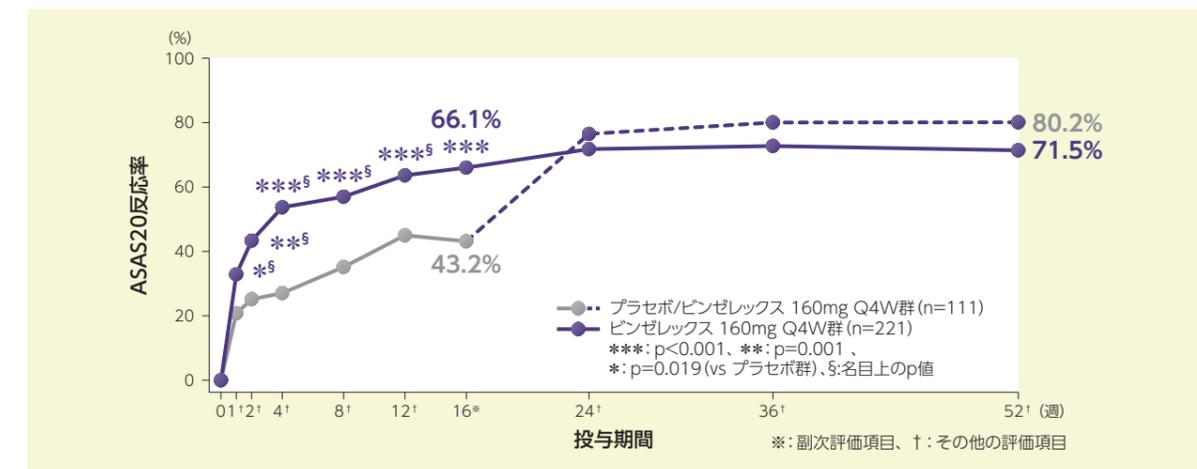


解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：TNFα阻害薬の使用経験、地域) NRI

ASAS40反応率：PGADA、疼痛評価(NRSに基づく全般の脊椎痛スコア)、身体機能[Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)スコア]、炎症[BASDAIの質問5及び6(朝のこわばりの強さ及び持続時間に関する質問)の平均値]の4項目のうち3項目以上で40%以上の改善、かつ0~10のNRSで2単位以上の絶対的改善を認め、残りの1項目で悪化が認められない患者の割合
無作為化解析対象集団：無作為に割り付けられた患者

ASAS20反応率[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

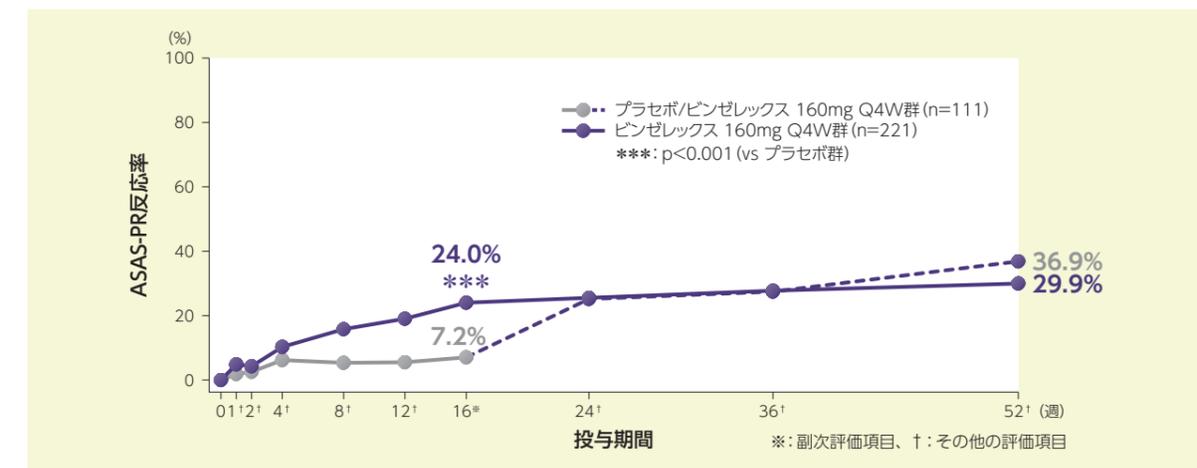
16週時のASAS20反応率はビンゼレックス160mg Q4W群66.1%、プラセボ群43.2%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された($p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のASAS20反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群71.5%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では80.2%であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：TNFα阻害薬の使用経験、地域) NRI

ASAS-PR反応率[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のASAS-PR反応率はビンゼレックス160mg Q4W群24.0%、プラセボ群7.2%であり、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された($p < 0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。また、52週時では、ビンゼレックス160mg Q4W群29.9%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では36.9%であった。

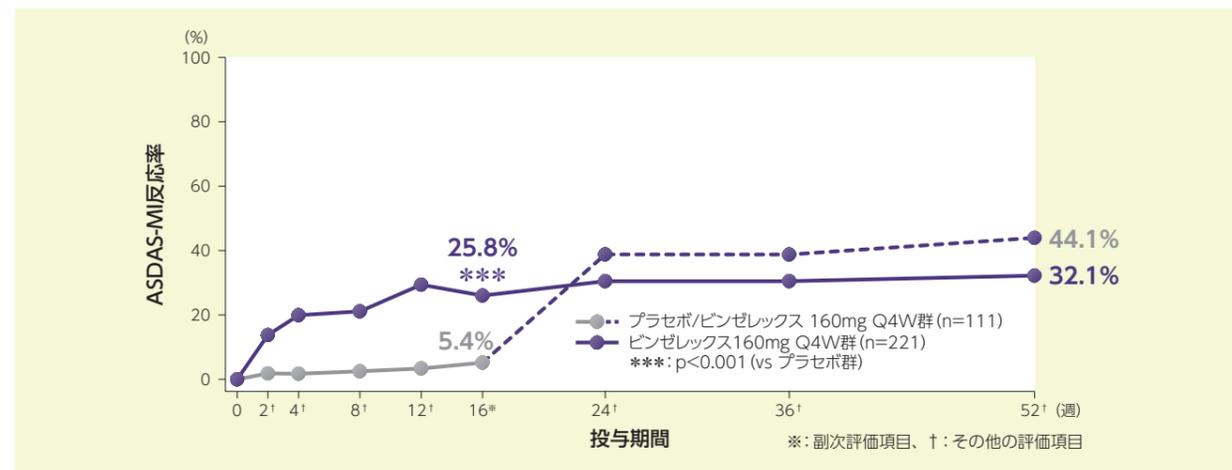


解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：TNFα阻害薬の使用経験、地域) NRI

ASAS20反応率：PGADA、疼痛評価(NRSに基づく全般の脊椎痛スコア)、身体機能[Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)スコア]、炎症[BASDAIの質問5及び6(朝のこわばりの強さ及び持続時間に関する質問)の平均値]の4項目のうち3項目以上で20%以上の改善、かつ0~10のNRSで1単位以上の絶対的改善を認め、残りの1項目で20%以上の相対的悪化かつ1単位以上の絶対的悪化が認められない患者の割合
ASAS-PR反応率：ASAS20、ASAS40で示した4項目すべてにおいて、0~10のスケールでスコアが2単位以下となった患者の割合

ASDAS-MI反応率[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

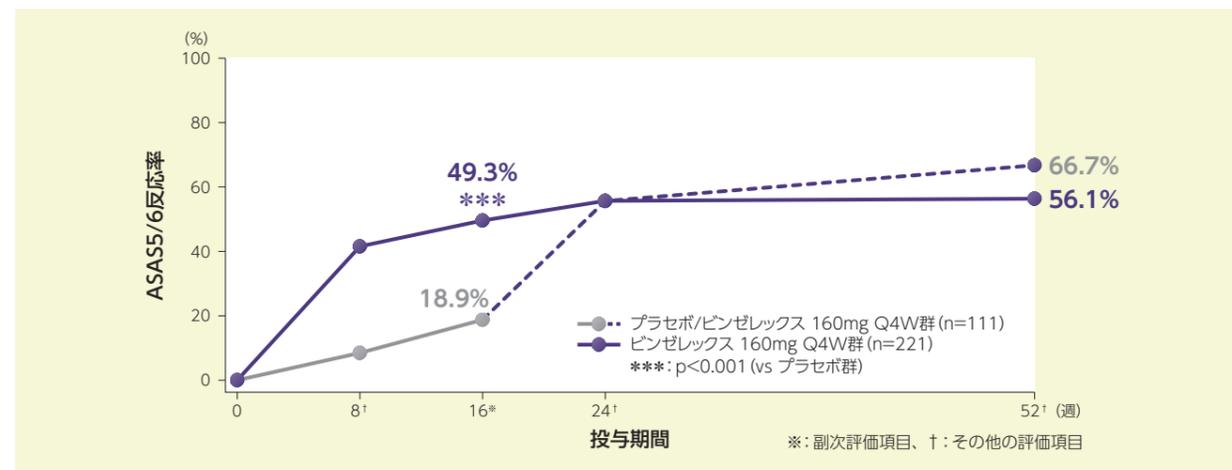
16週時のASDAS-MI反応率はビンゼレックス160mg Q4W群25.8%、プラセボ群5.4%で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(p<0.001、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のASDAS-MI反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群32.1%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では44.1%であった。



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 共変量：TNFα阻害薬の使用経験、地域)
NRI

ASAS5/6反応率[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のASAS5/6反応率はビンゼレックス160mg Q4W群49.3%、プラセボ群18.9%で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(p<0.001、ロジスティック回帰分析)。また、52週時のASAS5/6反応率は、ビンゼレックス160mg Q4W群56.1%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では66.7%であった。

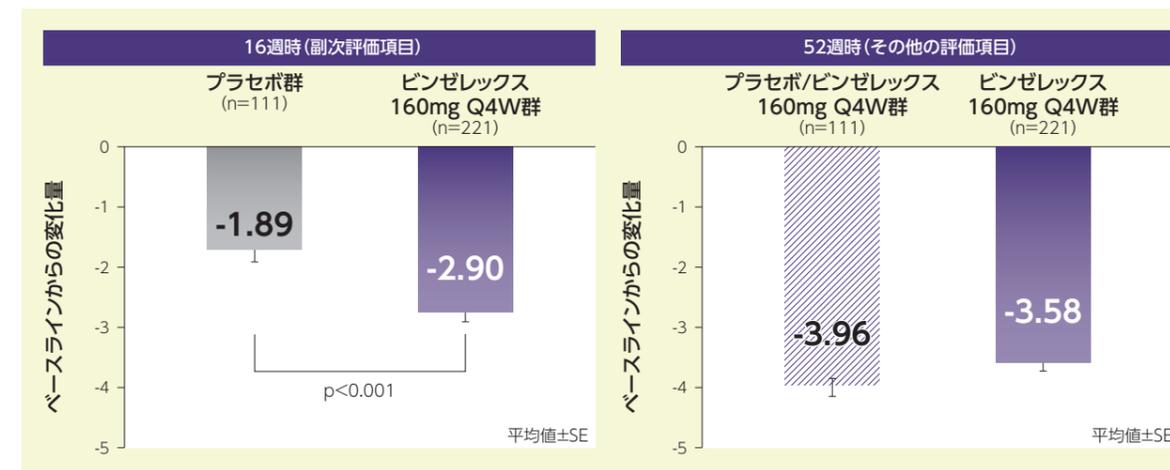


解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ロジスティック回帰(固定効果：治療 共変量：TNFα阻害薬の使用経験、地域)
NRI

ASDAS-MI反応率：ASDASがベースラインから2.0以上減少した患者の割合
ASAS5/6反応率：ASAS20、ASAS40で示した4項目に脊椎の可動性(腰椎屈折)、hs-CRPの2項目を加えた計6項目のうち5項目以上で20%以上の改善を認めた患者の割合

16週時及び52週時のBASDAIスコアのベースラインからの変化量 [16週時：副次評価項目、52週時：その他の評価項目]

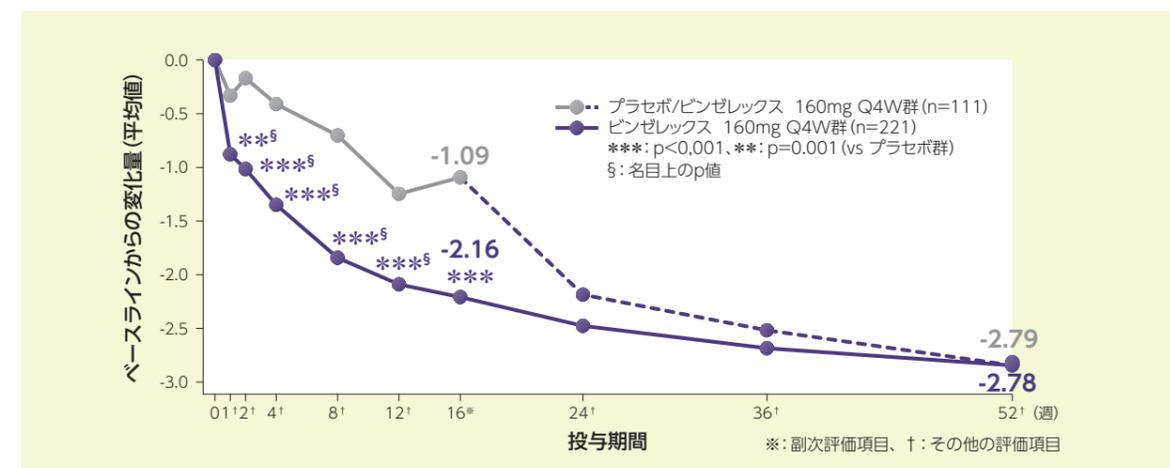
16週時のBASDAIスコアのベースラインからの変化の最小二乗平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-2.90、プラセボ群-1.89で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。また、52週時のBASDAIスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-3.58、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-3.96であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、TNFα阻害薬の使用経験、地域 共変量：ベースライン値)
MI

BASFIスコアのベースラインからの変化量[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のBASFIスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-2.16、プラセボ群-1.09で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。また、52週時のBASFIスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-2.78、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-2.79であった。

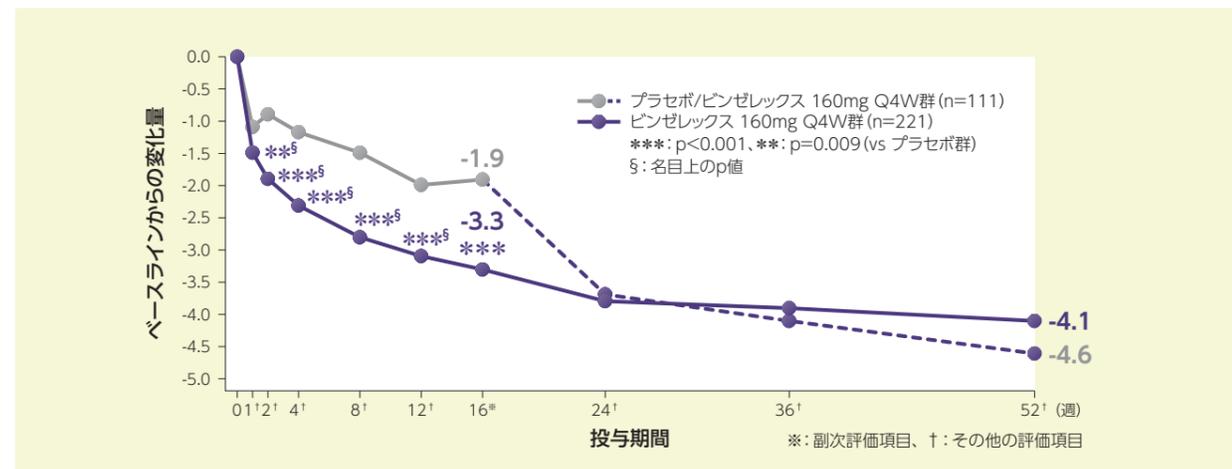


解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、TNFα阻害薬の使用経験、地域 共変量：ベースライン値)
MI

BASDAIスコア：過去1週間の疲労、脊椎及び末梢関節の疼痛、腫脹、付着部炎並びに朝のこわばりの状態についての質問に対する点数スケール(NRS)を用い、算出されるスコア
BASFI：Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

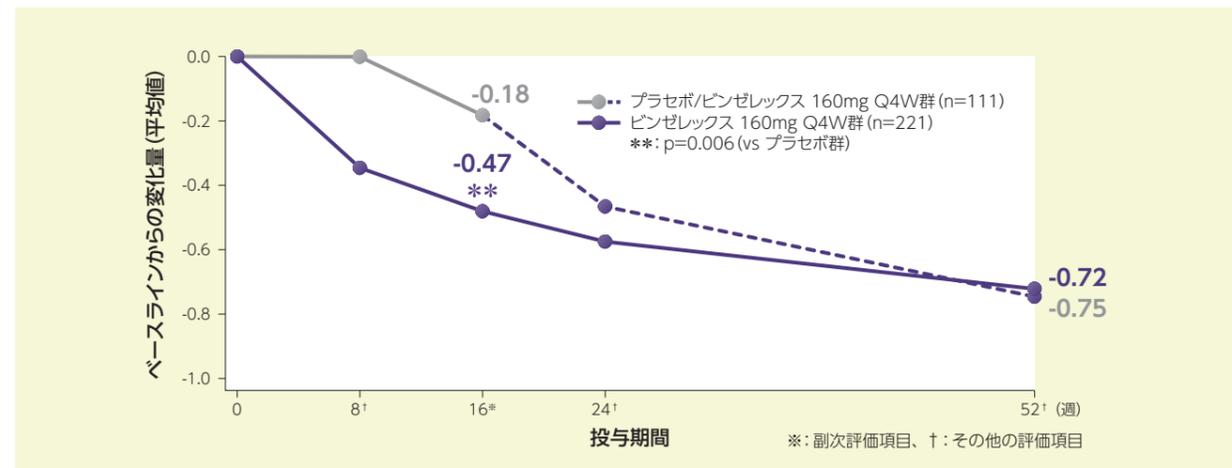
16週時のNRSに基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-3.3、プラセボ群-1.9で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(p<0.001, ANCOVA)。また、52週時では、ビンゼレックス160mg Q4W群-4.1、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-4.6であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
1-16週：プラセボ群間比較 ANCOVA (固定効果：治療、TNFα阻害薬の使用経験、地域) 共変量：ベースライン値
MI

BASMIスコアのベースラインからの変化量 [16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のBASMIスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-0.47、プラセボ群-0.18で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(p=0.006, ANCOVA)。また、52週時のBASMIスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-0.72、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-0.75であった。

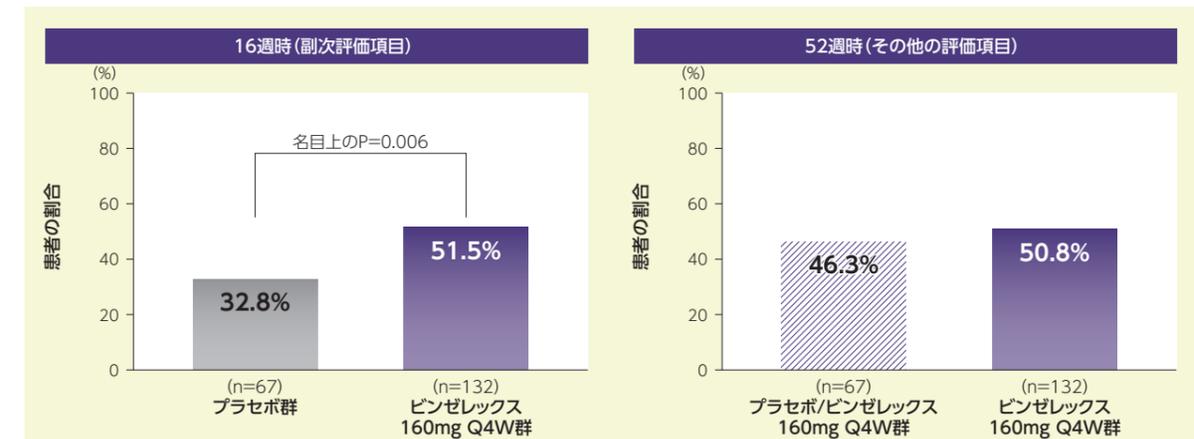


解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ANCOVA (固定効果：治療、TNFα阻害薬の使用経験、地域) 共変量：ベースライン値
MI

BASMIスコア：脊椎の可動性を評価するために、頸椎回旋、耳珠-壁距離、腰椎側屈、改訂Schober試験、内頸間距離の5項目の実測値を点数化し、点数の平均値を算出して得られるスコア

16週時及び52週時のベースライン時に付着部炎を有する患者における付着部炎が消失した患者の割合 [16週時：副次評価項目、52週時：その他の評価項目]

ベースライン時に付着部炎を有する患者における16週時の付着部炎が消失した患者の割合はビンゼレックス160mg Q4W群51.5%、プラセボ群32.8%で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に高いことが示された(名目上のp=0.006, ロジスティック回帰分析)。また、52週時では、ビンゼレックス160mg Q4W群50.8%、プラセボからビンゼレックスQ4Wに切り替えた群では46.3%であった。

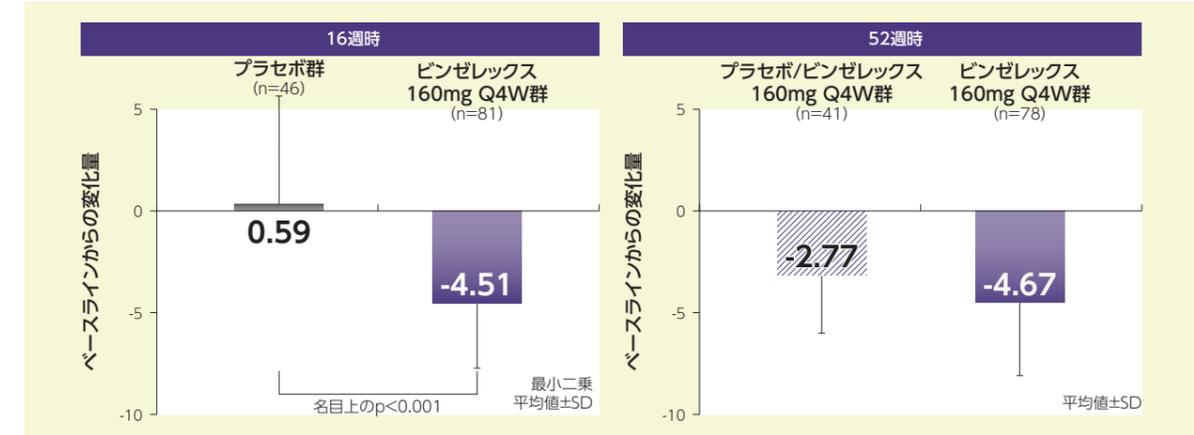


ベースラインに付着部炎を有する被験者 (MASES>0) を対象とした。MASESは、13の腱付着部 (両側第一肋軟骨、両側第七肋軟骨、両側上前腸骨棘、両側後腸骨棘、両側腸骨稜、両側アキレス腱近位付着部、及び第五腰椎椎体棘突起)それぞれ0 (痛みなし)または1 (痛みあり)でスコア化された。

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) 共変量：TNFα阻害薬の使用経験、地域
NRI

16週時及び52週時のSPARCC指数のベースラインからの変化量 (MRIサブスタディ) [その他の評価項目]

MRIサブスタディに参加した患者におけるSPARCC指数のベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-4.51、プラセボ群0.59で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(名目上のp<0.001, ANCOVA)。また、52週時のSPARCC指数のベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-4.67、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-2.77であった。



仙腸関節及び脊椎のMRIサブスタディに登録された被験者を対象とした。仙腸関節を4区画 (腸骨上部、腸骨下部、仙骨上部、及び仙骨下部)に分け、それぞれについて、STIRでのシグナル増加の有無が0 (シグナル正常)または1 (シグナル増加)のいずれかでスコア化された。

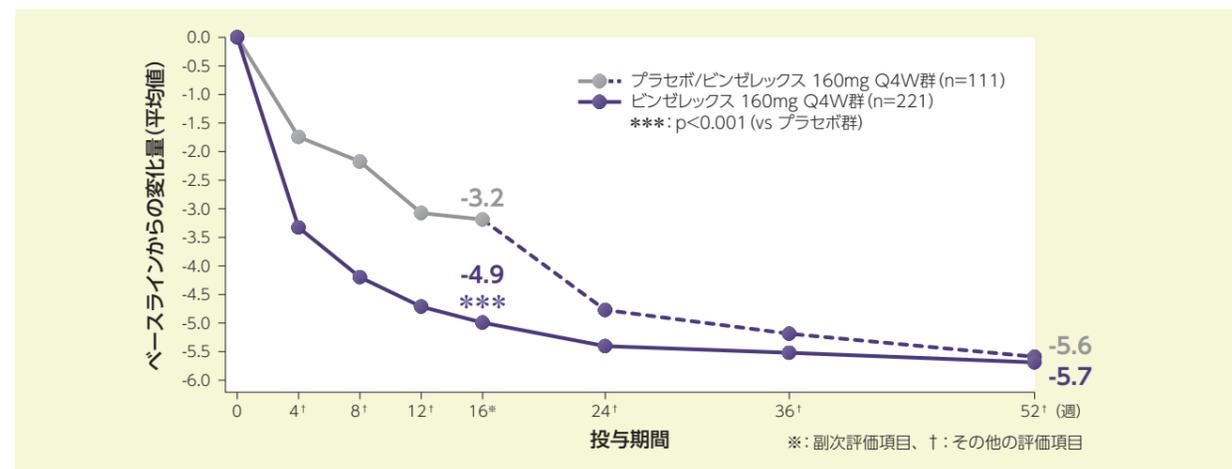
解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ANCOVA (固定効果：治療、TNFα阻害薬の使用経験、地域) 共変量：ベースライン値
欠測値の補完は行わなかった。

MASES : Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index
SPARCC : Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (カナダ脊椎関節炎研究協議会)

ASQoLスコアのベースラインからの変化量

[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時ASQoLスコアのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-4.9、プラセボ群-3.2で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に低下したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。また、52週時では、ビンゼレックス160mg Q4W群-5.7、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-5.6であった。

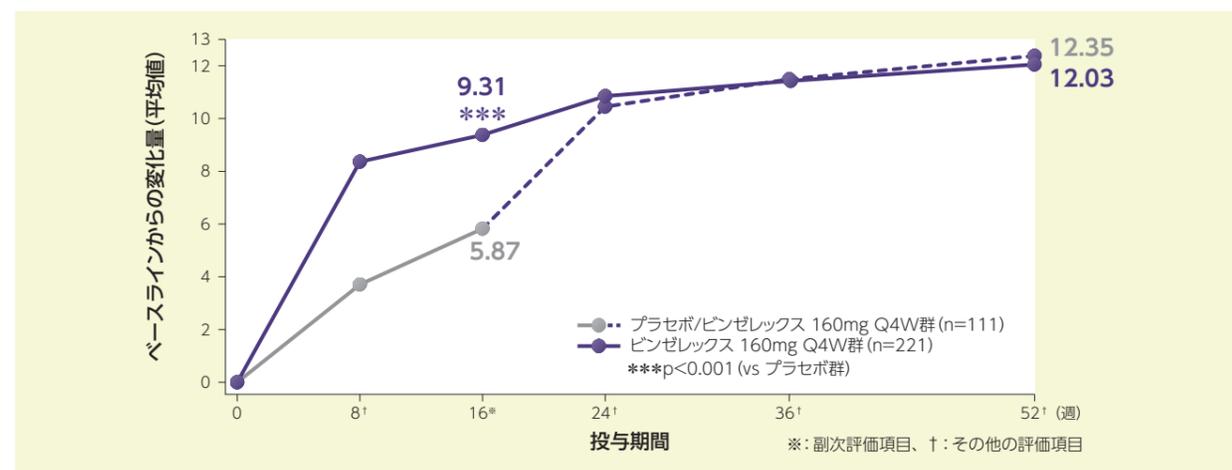


解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、TNFα阻害薬の使用経験、地域 共変量：ベースライン値)
MI

SF-36のPCSのベースラインからの変化量

[16週時：副次評価項目、16週以外の時点：その他の評価項目]

16週時のSF-36のPCSのベースラインからの変化の最小二乗平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群9.31、プラセボ群5.87で、ビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比べ有意に増加したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。また、52週時では、ビンゼレックス160mg Q4W群12.03、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では12.35であった。

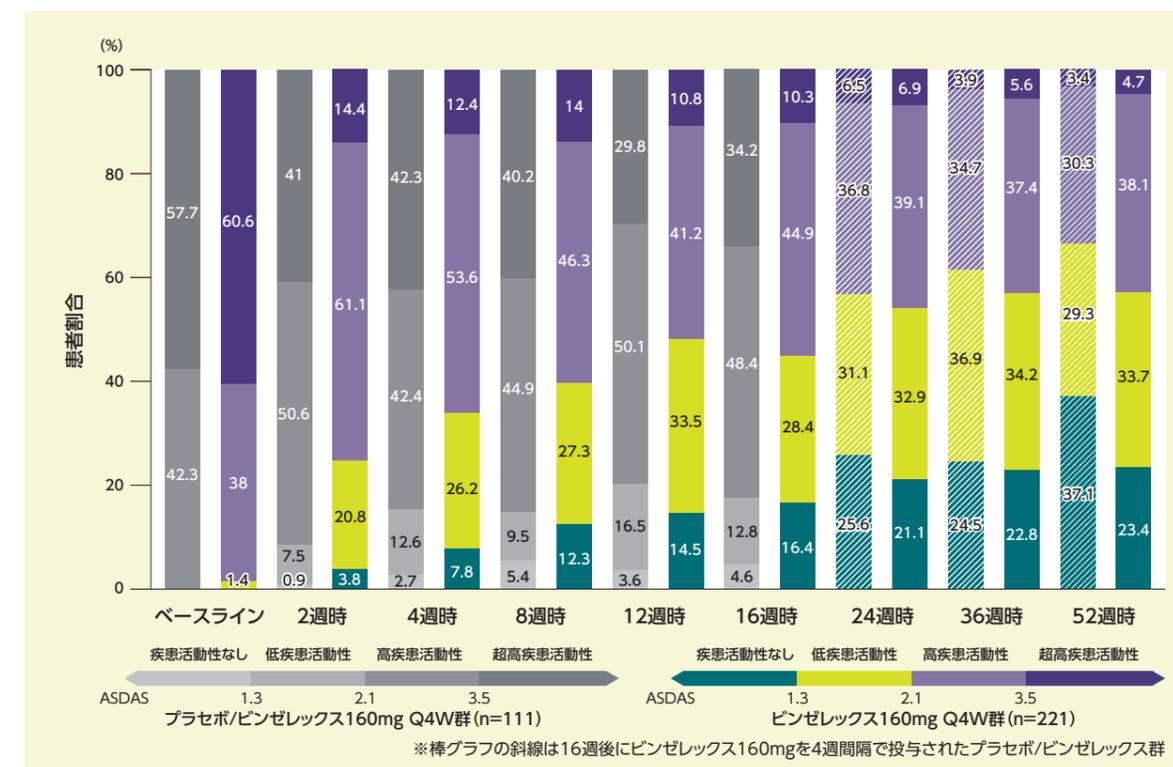


解析集団：無作為化解析対象集団
16週：プラセボ群間比較 ANCOVA(固定効果：治療、TNFα阻害薬の使用経験、地域 共変量：ベースライン値)
MI

ASQoL：Ankylosing Spondylitis Quality of Life
SF-36：Short Form 36-item Health Survey(簡易型36項目健康調査票)
PCS：Physical Component Summary(身体的側面サマリー)

ASDAS疾患活動性分類[その他の評価項目]

16週時のASDAS-CRP1.3未満(疾患活動性なし)の患者の割合はビンゼレックス160mg Q4W群16.4%、プラセボ群4.6%であった。また、52週時では、ビンゼレックス160mg Q4W群23.4%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では37.1%であった。
また、16週時のASDAS-CRP1.3~2.1(低疾患活動性)の患者の割合はビンゼレックス160mg Q4W群28.4%、プラセボ群12.8%であり、また、52週時では、ビンゼレックス160mg Q4W群33.7%、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では29.3%であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
MI

ASDAS-CRP：Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein
ASDAS疾患活動性分類：ASDAS-CRP1.3未満(疾患活動性なし)、ASDAS-CRP1.3以上2.1以下(低疾患活動性)、ASDAS-CRP2.1以上3.5以下(高疾患活動性)、ASDAS-CRP3.5以上(超高疾患活動性)

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

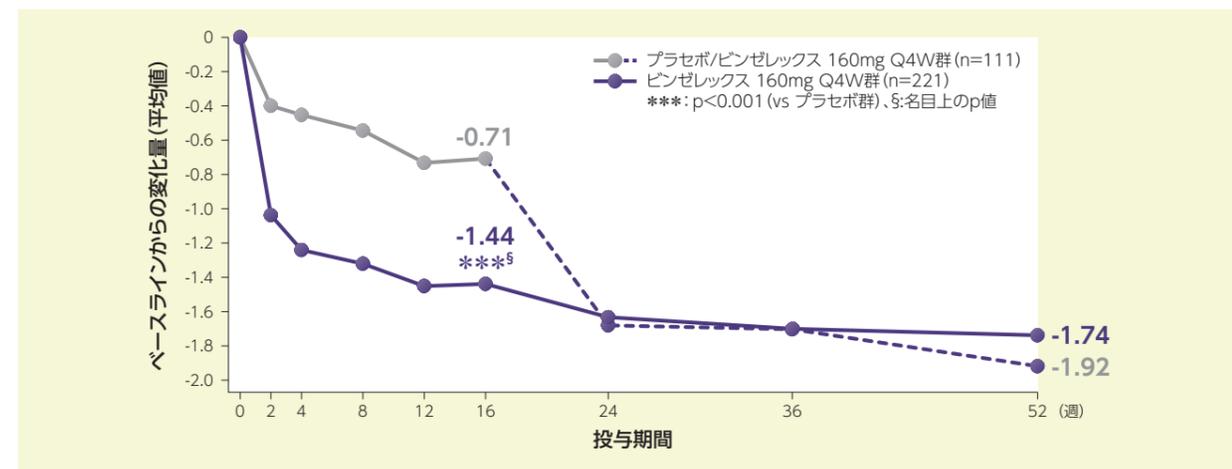
安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見他

主要文献他

ASDAS-CRPのベースラインからの変化量[その他の評価項目]

16週時のASDAS-CRPのベースラインからの変化の平均値は、ビンゼレックス160mg Q4W群-1.44、プラセボ群-0.71であり、16週時においてビンゼレックス160mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に低いことが示された(名目上の $p < 0.001$ 、ANCOVA)。また、52週時では、ビンゼレックス160mg Q4W群-1.92、プラセボからビンゼレックス160mg Q4Wに切り替えた群では-1.74であった。



解析集団: 無作為化解析対象集団
 16週: プラセボ群間比較 ANCOVA (固定効果: 治療、TNF α 阻害薬の使用経験、地域 MI 共変量: ベースライン値)

曝露期間

二重盲検投与期間(0~16週)の治験薬曝露期間の中央値はビンゼレックス160mg Q4W群112.0日、プラセボ群112.0日であった。

全期間(二重盲検投与期間+維持期間)の治験薬曝露期間の中央値は全ビンゼレックス160mg Q4W群362.0日であった。

有害事象

二重盲検投与期間(0~16週)の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、ビンゼレックス160mg Q4W群221例中66例(29.9%)、プラセボ群111例中19例(17.1%)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160mg Q4W群で口腔カンジダ症9例(4.1%)、頭痛8例(3.6%)、注射部位疼痛、鼻咽頭炎各6例(2.7%)等、プラセボ群で上気道感染6例(5.4%)、頭痛3例(2.7%)、注射部位疼痛、鼻咽頭炎各1例(0.9%)等であった。重篤な有害事象はビンゼレックス160mg Q4W群で5例(甲状腺腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、胆石症、A型肝炎各1例)、プラセボ群で1例(ウイルス感染、うつ病各1例)、投与中止に至った有害事象は、ビンゼレックス160mg Q4W群6例(精神医学的評価異常、クローン病各2例(0.9%)、発疹、リンパ組織過形成、口腔カンジダ症各1例(0.5%)等)、プラセボ群では認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

全期間(0~52週)の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全ビンゼレックス160mg Q4W群330例中135例(40.9%)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160mg Q4W群で口腔カンジダ症18例(5.5%)、上気道感染、鼻咽頭炎各12例(3.6%)等であった。重篤な有害事象は全ビンゼレックス160mg Q4W群で20例(失神4例、蜂巣炎、中耳炎各1例等)、投与中止に至った有害事象は全ビンゼレックス160mg Q4W群で16例(精神医学的評価異常3例、クローン病2例、アレルギー性皮膚炎、末梢関節炎各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。

(MedDRA ver.19.0)

免疫原性

抗ビメキズマブ抗体発現率は、二重盲検期間(0~16週)でビンゼレックス160mg Q4W群31.4%であった。安全性追跡調査来院までの全期間(二重盲検投与期間+維持期間)で、プラセボ/ビンゼレックス160mg Q4W群40.4%、ビンゼレックス160mg Q4W群44.8%であった。

3 海外第IIb相二重盲検比較試験[用量設定試験] (活動性強直性脊椎炎患者を対象としたBE AGILE試験)³³⁾

33)承認時評価資料：海外第IIb相二重盲検比較試験[用量設定試験]AS0008試験(BE AGILE試験)

主要目的

活動性強直性脊椎炎を有する被験者を対象に、ビンゼレックスを4週間隔(Q4W)で12週間皮下投与した時の有効性に基づき、用量反応性を評価する。

対象

- 外国人活動性強直性脊椎炎患者303例
- ・18歳以上の男性及び女性
- ・強直性脊椎炎の改訂ニューヨーク基準を満たす放射線学的証拠(X線検査結果)の記録から、活動性強直性脊椎炎と診断されてから3ヵ月以上経過しており、発症年齢が45歳未満である患者
- ・中等度から重度の活動性強直性脊椎炎を有する患者[ベースラインのBASDAI総スコアが4以上かつ脊椎痛スコア(BASDAIの質問2の0~10のNRS)が4以上]
- ・非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の治療を受けて効果不十分、NSAIDを用いた治療に対する不耐性の既往がある、又はNSAIDを用いた治療が禁忌である者

デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO対照、並行群間、用量設定

投与方法

本試験は、スクリーニング期間(4週間)、二重盲検期間(12週間)、用量盲検期間(36週間)及び安全性追跡調査期間(治験薬最終投与後20週間)で構成された。

スクリーニング期間

試験期間中に使用が許可されていない薬剤をウォッシュアウトした。

二重盲検期間(12週間)

適格と判断された患者は、盲検下で以下のいずれかの投与群に1:1:1:1:1の割合で無作為に割り付けられ[地域及び過去の腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬への曝露で層別化]、治験薬の投与を受けた。TNF阻害薬の使用経験のある患者の組入れは、全体集団の約30%を上限とすることとした。

- ・プラセボ群：プラセボをQ4Wで皮下投与
 - ・ビンゼレックス16mg群：ビンゼレックス16mgをQ4Wで皮下投与
 - ・ビンゼレックス64mg群：ビンゼレックス64mgをQ4Wで皮下投与
 - ・ビンゼレックス160mg群：ビンゼレックス160mgをQ4Wで皮下投与
 - ・ビンゼレックス320mg群：ビンゼレックス320mgをQ4Wで皮下投与
- 二重盲検期間の来院は1、2、4、8及び12週時とした。

用量盲検期間(36週間)

12週間の二重盲検期間の後、患者は用量盲検期間に移行した。12週時来院時に、患者は以下のようにビンゼレックス投与に割り付けられた。

- ・二重盲検期間にプラセボ群、ビンゼレックス16mg群又はビンゼレックス64mg群であった患者はビンゼレックス160mg Q4W投与又はビンゼレックス320mg Q4W投与に1:1の割合で再無作為化
- ・二重盲検期間にビンゼレックス160mg群であった患者は、ビンゼレックス160mg Q4W投与を継続
- ・二重盲検期間にビンゼレックス320mg群であった患者は、ビンゼレックス320mg Q4W投与を継続

試験を完了し継続試験に移行しないすべての患者、又は試験を早期中止した(治験薬の投与中止を含む)すべての患者は、治験薬の最終投与20週後に安全性追跡調査来院を実施することとした。

有効性評価項目

主要評価項目(検証的な解析項目)：12週時のASAS40反応率
その他の評価項目：Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement(ASDAS-MI)を達成した患者の割合、12週時と48週時のASDAS-ID、ASDAS-LDA反応率、ASAS40反応率

安全性評価項目

副次評価項目：有害事象及び重篤な有害事象の頻度、有害事象による試験中止

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)

解析計画

主要評価項目及び副次評価項目は、FASを対象に解析した。その他の評価項目は、FAS、DBS、DBRS、ESS、cDBRS及びcESSを対象に解析した。

主要評価項目：

主要解析は、12週時のASAS40反応率について、Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)のノンパラメトリック手法の相関統計量及び対応するp値を持つ修正リジットスコア法を用いた順序カテゴリーにより、用量反応関係を評価した。解析には、地理的地域及び過去のTNF阻害薬への曝露の有無を層別因子として含めた。過去のTNF阻害薬への曝露の有無は、有効性へ影響が考えられたため、層別因子とした。用量とASAS40反応率との相関は、両側有意水準0.05で評価した。

副次解析は、ロジスティック回帰モデルを用いて12週時のASAS40反応率に対する各ビンゼレックス用量の効果をプラセボと比較することで評価した。このモデルでは、投与群、地理的地域及び過去のTNF阻害薬への曝露の有無を固定効果とした。プラセボに対する各ビンゼレックス用量の比較は、両側有意水準0.05で評価した。各ビンゼレックス用量について、プラセボに対するオッズ比、95%信頼区間及び対応するp値を算出した。

いずれの解析も、欠測値の補完にはnon-responder imputation(NRI)法を用いた。具体的には、欠測値を有する患者又は12週より前に治験薬の二重盲検投与を中止した患者は非レスポンドーとして集計した。

主要解析で用量反応性に統計学的有意差が認められた場合には、ビンゼレックス及びプラセボの対比較による統計学的有意差を評価することとした。用量反応性が実証された場合には、固定順序法を用いて高用量から低用量の順に各ビンゼレックス用量を検定することで多重性を考慮し、各ビンゼレックス用量とプラセボとを対比較した。有意水準0.05で用量反応性に有意差が認められなかった場合、その後の対比較にも有意差はなしと判断した。

6. 用法及び用量(抜粋)

(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。

ASAS：Assessment of SpondyloArthritis International Society(国際脊椎関節炎評価学会)

ASDAS-CRP：Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein

Q4W：every 4 weeks(4週間隔)

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測している患者を非改善例として扱う補完手法

試験デザイン



※用量盲検期間のWEEK16、24、36に被験者は治療に対する反応性を評価され、レスキュー治療の適格性が決定された。PGADA、脊椎痛、及び夜間の脊椎痛いずれにおいてもベースラインから10%未満の改善であった被験者はレスキュー治療の対象となった。レスキュー治療は治験責任医師の裁量に委ねられた。

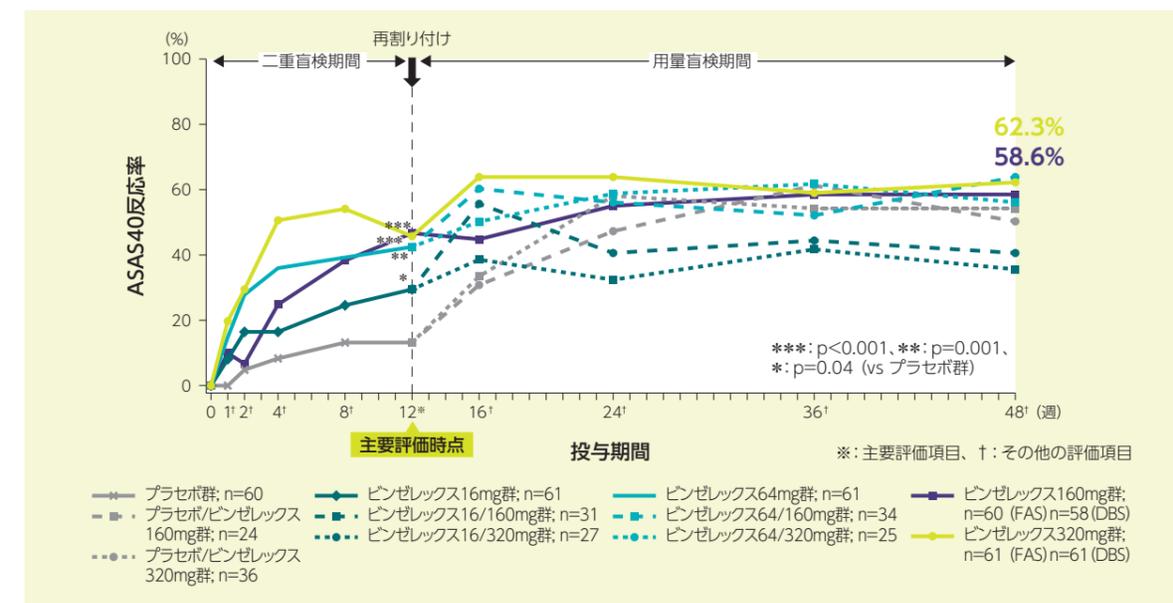
患者背景

		プラセボ群 (n=60)	ビンゼレックス 16mg群 (n=61)	ビンゼレックス 64mg群 (n=61)	ビンゼレックス 160mg群 (n=60)	ビンゼレックス 320mg群 (n=61)
年齢(歳)	平均±SD	39.7±10.3	43.3±12.6	40.4±10.9	42.4±13.1	45.0±11.4
男性	n (%)	49(81.7)	53(86.9)	52(85.2)	52(86.7)	50(82.0)
HLA-B27陽性	n (%)	57(95.0)	51(83.6)	56(91.8)	52(86.7)	54(88.5)
強直性脊椎炎の症状の初回発現からの期間(年)	平均±SD	14.1±8.4	16.2±10.6	12.4±8.3	14.8±10.3	15.3±10.6
強直性脊椎炎の初回診断からの期間(年)	平均±SD	6.6±7.2	8.0±9.4	7.3±7.8	8.8±9.2	8.8±8.8
ASDAS	平均±SD	3.8±0.9	3.9±0.7	4.2±0.8	3.9±0.8	3.9±0.7
BASDAI総スコア	平均±SD	6.5±1.4	6.7±1.4	6.7±1.3	6.3±1.3	6.5±1.6
BASFI	平均±SD	5.6±2.0	5.9±1.7	6.0±1.8	5.6±2.2	5.9±2.0
BASMI	平均±SD	4.4±1.6	4.8±1.7	4.7±1.7	4.6±1.8	4.8±1.8
脊椎痛スコア	平均±SD	7±1.7	7.2±1.9	7.4±1.6	6.6±2.0	7.3±1.5
PGADA	平均±SD	7±1.7	7.1±1.5	7.3±1.6	6.5±1.8	7.1±1.9
CRP(mg/L)	平均±SD	24.3±23.5	18.5±16.5	26.3±18.5	24.5±16.1	22.6±18.9
過去のTNF阻害薬使用あり	n (%)	7(11.7)	8(13.1)	7(11.5)	7(11.7)	5(8.2)

解析集団: 無作為化解析対象集団

ASAS40反応率[12週時: 主要評価項目(検証的な解析項目)、12週以外の時点: その他の評価項目]

12週時のASAS40反応率はビンゼレックス16mg Q4W群29.5%、ビンゼレックス64mg Q4W群42.6%、ビンゼレックス160mg Q4W群46.7%、ビンゼレックス320mg Q4W群45.9%、プラセボ群13.3%であり、用量間で統計学的に有意な用量反応性が認められた(相関統計量17.9、 $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。また、48週時のASAS40反応率はビンゼレックス160mg Q4W群58.6%、ビンゼレックス320mg Q4W群62.3%であった。



解析集団: 12週時: 最大の解析対象集団 (FAS)、12週時以降: 用量盲検期間解析対象集団 (DBS)
ロジスティック回帰 (固定効果: 投与群、地理的地域、過去のTNF阻害薬への曝露の有無)

SD: Standard Deviation (標準偏差)
BMI: Body Mass Index (体格指数)
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
PGADA: Patient's Global Assessment of Disease Activity (患者による疾患活動性の全般的評価)
hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein (高感度C反応性蛋白)
HLA-B27: human leukocyte antigen B27 (ヒト白血球抗原-B27)
ASAS40反応率: PGADA、疼痛評価 (NRSに基づく全般の脊椎痛スコア)、身体機能 [Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) スコア]、炎症 [BASDAIの質問5及び6 (朝のこわばりの強さ及び持続時間に関する質問)の平均値]の4項目のうち3項目以上で40%以上の改善、かつ0~10のNRSで1単位以上の絶対的改善を認め、残りの1項目で悪化が認められない患者の割合
無作為化解析対象集団: 無作為に割り付けられた患者

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。



曝露期間

二重盲検投与期間(0~12週)の治験薬曝露期間の平均値はビンゼレックス16mg Q4W群82.9日、ビンゼレックス64mg Q4W群82.1日、ビンゼレックス160mg群81.8日、ビンゼレックス320mg Q4W群83.6日であった。

全期間(二重盲検投与期間+用量盲検期間)の治験薬曝露期間の平均値は全ビンゼレックス群299.7日であった。

有害事象

二重盲検投与期間(0~12週)の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、ビンゼレックス16mg Q4W群61例中9例(14.8%)、ビンゼレックス64mg Q4W群58例中6例(10.3%)、ビンゼレックス160mg Q4W群63例中7例(11.1%)、ビンゼレックス320mg Q4W群61例中12例(19.7%)、プラセボ群60例中6例(10.0%)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16mg Q4W群で鼻咽頭炎2例(3.3%)、胃腸炎1例(1.6%)、ビンゼレックス64mg Q4W群で歯性膿瘍、気管支炎各1例(1.7%)、ビンゼレックス160mg Q4W群で血小板減少症、悪心各1例(1.6%)、ビンゼレックス320mg Q4W群で口内炎、口腔粘膜びらん各1例(1.6%)、プラセボ群で疲労、術後創傷感染各1例(1.7%)であった。重篤な有害事象はビンゼレックス64mg Q4W群2例(1例で腸出血、貧血、痔核、大腸腺腫各1件、足骨折1例)、ビンゼレックス160mg Q4W群で1例(1例で誤嚥性肺炎、心停止各1件)、プラセボ群で2例(腹痛、術後創傷感染各1例)であり、ビンゼレックス16mg Q4W群、ビンゼレックス320mg Q4W群では認められなかった。投与中止に至った有害事象は、ビンゼレックス16mg Q4W群2例(帯状疱疹、うつ病各1例)、ビンゼレックス64mg Q4W群1例(痔核)、ビンゼレックス160mg Q4W群1例(1例で誤嚥性肺炎、心停止各1件)、ビンゼレックス320mg Q4W群で2例(アフタ性潰瘍、口内炎各1例)、プラセボ群で1例(うつ病)であった。死亡に至った有害事象はビンゼレックス160mg Q4W群で1例(心停止)に認められた。

全期間(二重盲検投与期間+用量盲検期間)の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全ビンゼレックス群303例中110例(36.3%)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、全ビンゼレックス群で口腔カンジダ症11例(3.6%)、口腔真菌感染10例(3.3%)であった。重篤な有害事象は全ビンゼレックス群で13例(内耳障害及び浮動性めまい1例、丹毒及び四肢膿瘍1例など)であった。投与中止に至った有害事象は全ビンゼレックス群で20例(アフタ性潰瘍4例、舌痛2例など)であった。死亡に至った有害事象は1例(心停止)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、二重盲検期間(0~12週)で、ビンゼレックス16mg Q4W群で19.7%、ビンゼレックス64mg Q4W群で12.1%、ビンゼレックス160mg Q4W群で11.1%、ビンゼレックス320mg Q4W群で4.9%であった。全期間(二重盲検投与期間+用量盲検期間)で、ビンゼレックス160mg Q4W群で4.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群で0%であったが、48週までのいずれかの時点で抗ビメキズマブ抗体が認められたのは、ビンゼレックス160mg Q4W群で23.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群で23.0%であった。

4 海外第IIb相非盲検継続投与試験(強直性脊椎炎を有する患者を対象としたBE AGILE OLE試験)^{34, 35)}

34)承認時参考資料: 海外第IIb相非盲検継続投与試験AS0009試験(BE AGILE OLE試験)
35)Baraliakos X, et al.: Arthritis Rheumatol. 74(12): 1943-1958, 2022.
利益相反: 本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

主要目的

強直性脊椎炎を有する外国人患者を対象に、ビンゼレックスをBE AGILE OLE試験204週(約4年)まで長期投与した時の安全性及び忍容性を評価する。

対象

BE AGILE試験を終了した本試験への組入れ評価を受けた強直性脊椎炎患者255例
・いずれの中止基準にも該当せずにBE AGILE試験を完了した者
・本試験への参加による治療ベネフィットが期待できると治験責任医師が判断した者
・女性被験者の場合、閉経後又は永続的不妊処置を受けている者。妊娠可能な場合は、治験薬の最終投与20週後まで有効性の高い避妊法を使用する意思があり、BE AGILE試験の最終来院時の妊娠検査で陰性である者
・男性被験者の場合、治験薬の最終投与20週後まで、妊娠可能な女性パートナーとの性交渉時にコンドームを使用する意思がある者

デザイン

多施設共同、非盲検、継続投与

投与方法

BE AGILE試験の用法・用量にかかわらず、ビンゼレックス160mgを4週間隔(Q4W)で皮下投与した。治療に対する反応が認められない患者は、治験責任医師の判断で治療及び試験を中止可能とした。

安全性評価項目

主要評価項目: 治験薬投与後に発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現率
副次評価項目: 治験薬投与後に発現した有害事象による中止

有効性評価項目

副次評価項目: 96週時(BE AGILE OLE試験48週時)のASAS40/20反応率、96週時(BE AGILE OLE試験48週時)のBASDAIスコアのベースラインからの変化量 等
その他の評価項目: BASMIスコアのベースラインからの変化量、MASESのベースラインからの変化量、96週時(BE AGILE OLE試験48週時)以外のASAS40/20反応率、BASDAIスコアのベースラインからの変化量、ベースラインと比較したASAS-PR反応率、ASDAS-CRPのベースラインからの変化量、SF-36のベースラインからの変化量、ASQoLのベースラインからの変化量 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)

6. 用法及び用量(抜粋)

(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。

開発の経緯

特性
ビンゼレックス

Drug
Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性
薬理試験
及び
毒性試験

有効成分
に関する
知見
その他

主要文献
他

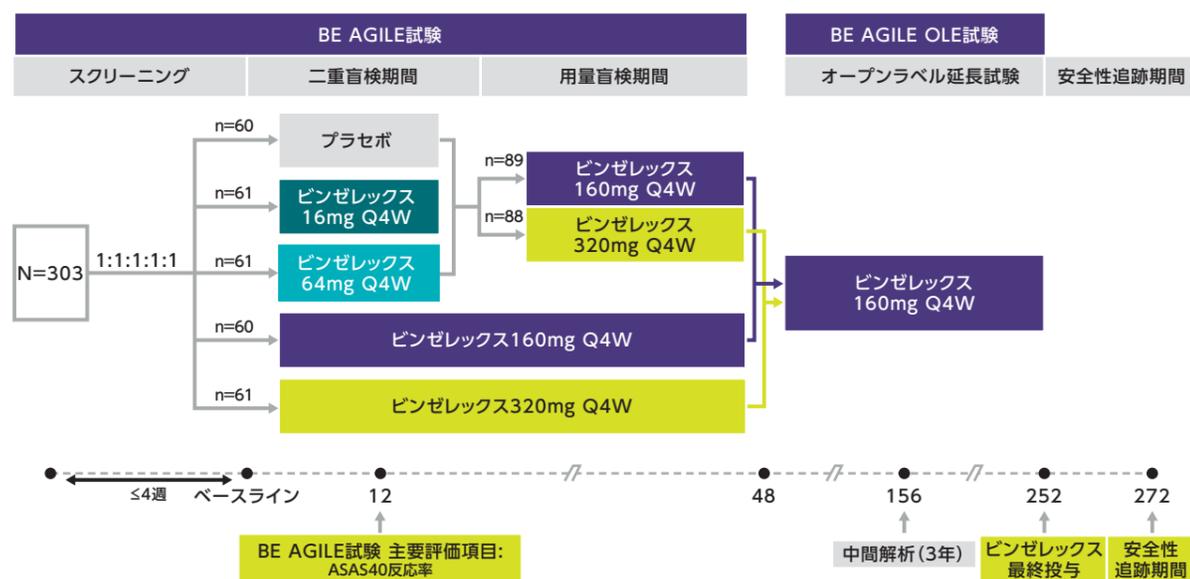
解析計画

ASAS40反応率等のレスポナー評価項目は、BE AGILE試験のベースラインと比較し、各来院時の患者数及びその割合を用いてBE AGILE試験終了時の用量群及び全患者別に要約した。ASAS40、ASAS20及びASAS5/6反応率の維持は、BE AGILE試験の12週時に各評価項目で改善を達成した患者を対象とした。BE AGILE試験のベースラインと比較して、BE AGILE試験のベースライン後の各来院時の患者数及びその割合を用いてBE AGILE試験及びBE AGILE OLE試験の治療シーケンス別に要約した。すべての連続変数について、測定値及びBE AGILE試験のベースラインからの変化量を、来院、BE AGILE試験終了時の用量群及び全患者別に記述統計量を用いて要約した。MASSESの要約は、BE AGILE試験のベースラインにMASSES>0であった患者を対象とした。

以下の方法による欠測値の補完には、本試験のデータベースのデータのみを用いた(本試験の組入れ来院時のデータとして扱った、BE AGILE試験の48週時来院時のデータを含む)。本試験のFASのみを対象とした解析は、non-responder imputation (NRI)法及び多重代入(MI)法を用いて実施した。本試験のすべての来院(組入れ来院を含む)に関しては、副次評価項目/その他の評価項目の二値変数(ASAS40、ASAS20及びASAS5/6反応率)の欠測値、又は推定できない値の補完にはNRI法を用いた。各来院時に欠測があった患者又は試験を中止した患者は非レスポナーとして扱った(ベースライン値が欠測の患者も含む)。

副次評価項目/その他の評価項目の連続変数の欠測値の補完にはMI法を用いた。ベースラインからの変化量ではない測定値の欠測には、OCに基づく欠測値の条件付き分布から算出したベイジアン推定値から、妥当な推定値を補完した。MI法はランダムな欠測のように欠測メカニズムが無視できることを前提としている。

試験デザイン



6. 用法及び用量(抜粋)

(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。

ASAS : Assessment of SpondyloArthritis International Society (国際脊椎関節炎評価学会)
Q4W : every 4 weeks (4週間隔)
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測している患者を非改善例として扱う補完手法

患者背景

		BE AGILE試験 解析対象集団 (N=303)	BE AGILE試験終了時の ビンゼレックス用量群		BE AGILE OLE 試験 解析対象集団 (N=255)	
			ビンゼレックス 160mg Q4W群 (n=129)	ビンゼレックス 320mg Q4W群 (n=126)		
年齢(歳)	平均±SD	42.2±11.8	41.2±11.9	42.4±10.9	41.8±11.4	
性別(男性)	n(%)	256 (84.5)	111 (86.0)	106 (84.1)	217 (85.1)	
HLA-B27陽性	n(%)	270 (89.1)	117 (90.7)	115 (91.3)	232 (91.0)	
初回診断の年齢	平均±SD	34.8±10.4	34.3±10.4	34.6±10.0	34.5±10.2	
症状の初回発現 からの期間(年)	中央値(最小-最大)	12.3 (0.2-47.2)	11.3 (0.9-40.4)	13.3 (0.2-47.2)	12.1 (0.2-47.2)	
ASDAS-CRP	平均±SD	3.9±0.8	3.9±0.8	3.9±0.8	3.9±0.8	
BASDAI総スコア	平均±SD	6.52±1.40	6.33±1.33	6.45±1.44	6.39±1.38	
BASFI	平均±SD	5.8±2.0	5.7±1.8	5.7±2.0	5.7±1.9	
脊椎痛の合計スコア	平均±SD	7.1±1.7	6.8±1.8	7.2±1.7	7.0±1.8	
PGADA	平均±SD	7.0±1.7	6.8±1.7	7.0±1.7	6.9±1.7	
hs-CRP (mg/L)	平均±SD	19.02±20.92	19.91±22.01	19.08±21.04	19.50±21.50	
過去のTNF阻害薬の使用	n(%)	34 (11.2)	17 (13.2)	12 (9.5)	29 (11.4)	
併用薬	NSAIDの併用あり	n(%)	264 (87.1)	122 (94.6)	110 (87.3)	232 (91.0)
	csDMARDsの併用あり	n(%)	79 (26.1)	35 (27.1)	32 (25.4)	67 (26.3)
	ステロイド薬の併用あり	n(%)	26 (8.6)	12 (9.3)	11 (8.7)	23 (9.0)

48週時 (BE AGILE OLE試験開始時)ではなく、0週時 (BE AGILE試験開始時)に基づくデータ

SD : Standard Deviation (標準偏差)
BMI : Body Mass Index (体格指数)
BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
PGADA : Patient's Global Assessment of Disease Activity (患者による疾患活動性の全般的評価)
hs-CRP : high-sensitivity C-reactive protein (高感度C反応性蛋白)
HLA-B27 : human leukocyte antigen B27 (ヒト白血球抗原-B27)
安全性解析対象集団 : 治験薬を1回以上投与された患者

治験薬投与後に発現した有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度[主要評価項目]

BE AGILE OLE試験解析対象集団(48-156週)：治験薬と関連ありと判断された有害事象は255例中90例(35.3%)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11例(4.3%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加9例(3.5%)、鼻咽頭炎7例(2.7%)、咽頭炎及び副鼻腔炎各6例(2.4%)、口腔真菌感染、真菌性舌乾癬、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇各5例(2.0%)等であった。重篤な有害事象は31例(潰瘍性大腸炎及び肺炎が各2例等)に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は14例(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2例等)に認められ、このうち7例は治験薬と関連ありと判断された有害事象により治験薬の投与を中止した。死亡に至った有害事象は1例(交通事故)に認められたが、本事象は治験薬と関連なしと判断された。

BE AGILE試験最終評価後BE AGILE OLE試験に移行した安全性解析対象集団：データカットオフ日(2020年8月25日)までに、有害事象が255例中215例(84.3%)に認められた。主な有害事象は感染症および寄生虫症(132例、51.8%)、皮膚および皮下組織障害(49例、19.2%)、筋骨格系および結合組織障害および胃腸障害(各39例、15.3%)等であった。重篤な有害事象は31例(12.2%)に認められ、潰瘍性大腸炎及び肺炎が各2例、肝毒性及び肺炎が各1例等であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は90例(35.3%)に認められた。死亡に至った有害事象は1例(交通事故)であった。

治験薬投与後に発現した有害事象による中止[副次評価項目]

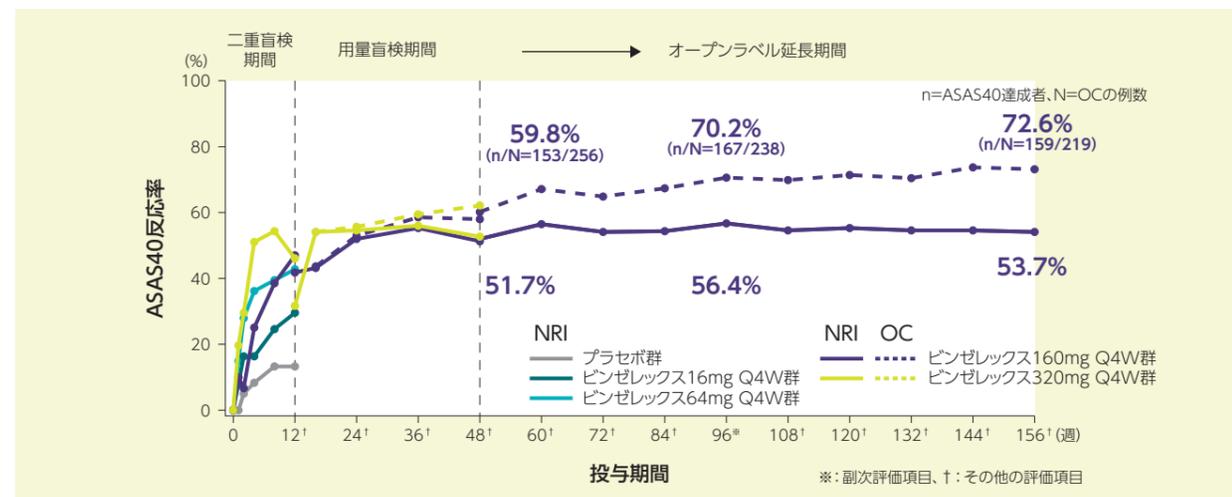
BE AGILE試験解析対象集団：投与中止に至った有害事象は303例中全ビンゼレックス群で37例(口腔カンジダ症、潰瘍性大腸炎各1例等)であった。

BE AGILE試験最終評価後BE AGILE OLE試験に移行した安全性解析対象集団：データカットオフ日(2020年8月25日)までに、試験中止または投与中止に至った有害事象は255例中14例(5.5%)に認められ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2例、霰粒腫、潰瘍性大腸炎、直腸周囲膿瘍が各1例等であった。

(MedDRA ver.19.0)

ASAS40反応率[96週時(BE AGILE OLE試験48週時)：副次評価項目、96週以外の時点：その他の評価項目]

48週時(BE AGILE OLE試験0週時)のASAS40反応率はビンゼレックス160mg Q4W群のNRI法において51.7%、OC(欠測値の補完を行わないデータ)において59.8%であった。96週時(BE AGILE OLE試験48週時)ではNRI法が56.4%、OCが70.2%であった。156週時(BE AGILE OLE試験108週時)ではNRI法が53.7%、OCが72.6%であった。



解析集団：[0~12週] FAS(n=303)、[12~156週] DBS(n=296)
299例のデータは二重盲検群の12週目に示した。296例のデータは用量盲検群の12週目に示した。
NRIではオープンラベル延長期間に入らなかった患者は48週目以降はノンレスポナーとみなした。

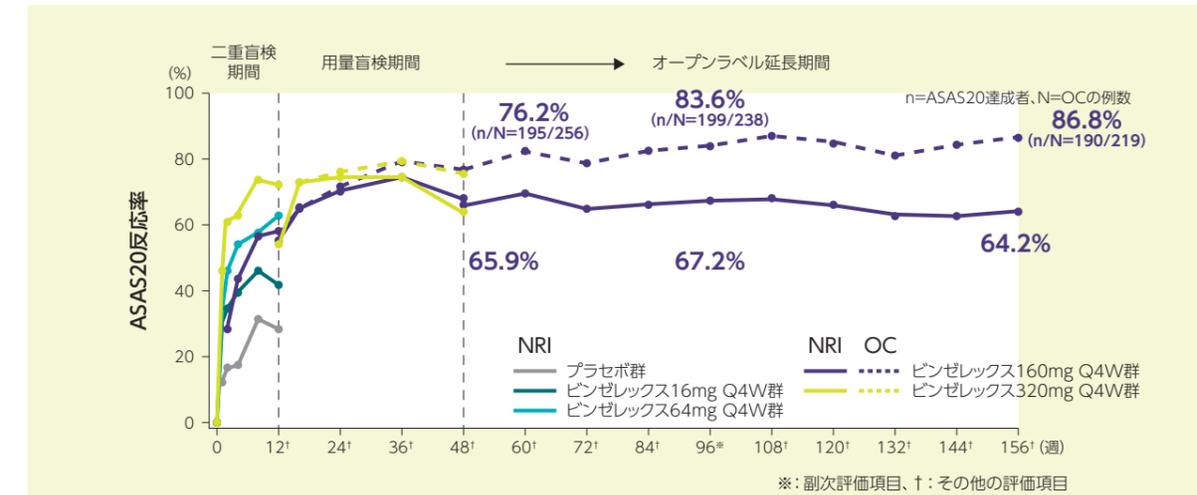
Baraliakos X et al. Arthritis Rheumatol. 2022;74(12) : 1943-1958.
利益相反：本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

Copyright © 2022 American College of Rheumatology. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

ASAS40反応率：PGADA、疼痛評価(NRSに基づく全般の脊椎痛スコア)、身体機能[Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)スコア]、炎症(BASDAI)の質問5及び6(朝のこわばりの強さ及び持続時間に関する質問)の平均値の4項目のうち3項目以上で40%以上の改善、かつ0~10のNRSで1単位以上の絶対的改善を認め、残りの1項目で悪化が認められない患者の割合

ASAS20反応率(NRI、OC)[96週時点(BE AGILE OLE試験48週時)：副次評価項目、96週以外の時点：その他の評価項目]

48週時(BE AGILE OLE試験0週時)のASAS20反応率はビンゼレックス160mg Q4W群のNRI法において65.9%、OC(欠測値の補完を行わないデータ)において76.2%であった。96週時(BE AGILE OLE試験48週時)ではNRI法が67.2%、OCが83.6%であった。156週時(BE AGILE OLE試験108週時)ではNRI法が64.2%、OCが86.8%であった。



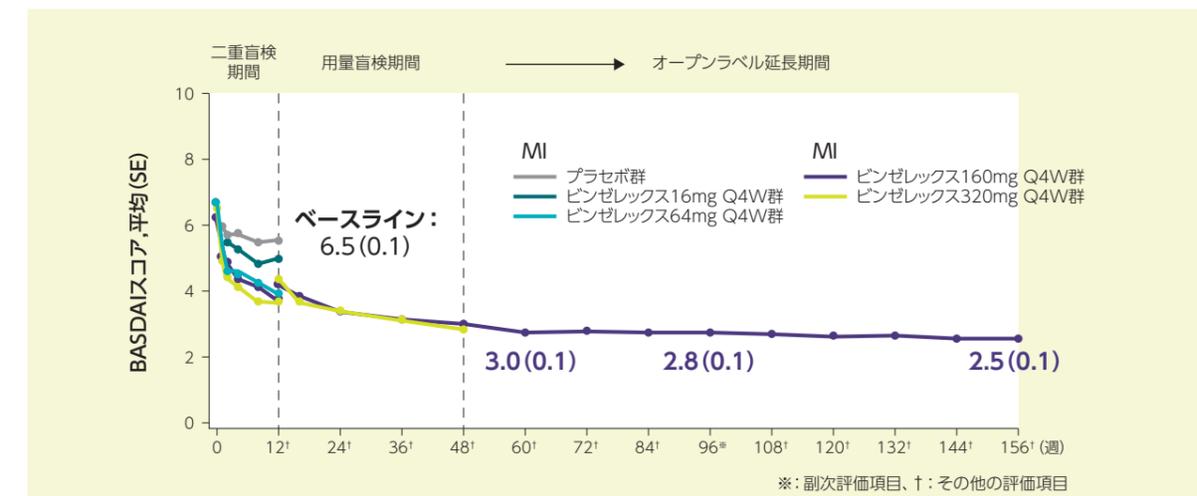
解析集団：[0~12週] FAS(n=303)、[12~156週] DBS(n=296)
299例のデータは二重盲検群の12週目に示した。296例のデータは用量盲検群の12週目に示した。
NRIではオープンラベル延長期間に入らなかった患者は48週目以降はノンレスポナーとみなした。

Baraliakos X et al. Arthritis Rheumatol. 2022;74(12) : 1943-1958.
利益相反：本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

Copyright © 2022 American College of Rheumatology. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

BASDAIスコアのベースラインからの変化量(MI)[96週時点(BE AGILE OLE試験48週時)：副次評価項目、96週以外の時点：その他の評価項目]

BASDAIスコアのベースラインからの変化量(MI)はビンゼレックス160mg Q4W群において48週時(BE AGILE OLE試験0週時)3.0、96週時(BE AGILE OLE試験48週時)2.8、156週時(BE AGILE OLE試験108週時)で2.5であった。



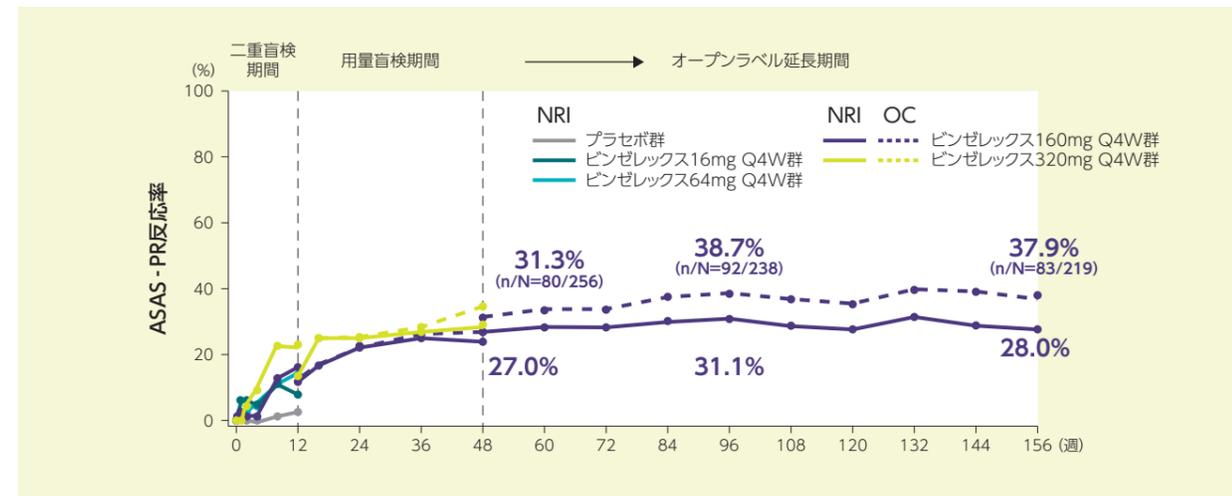
解析集団：[0~12週] FAS(n=303)、[12~156週] DBS(n=296)
297例のデータは二重盲検群の12週目に示した。295例のデータは用量盲検群の12週目に示した。

Baraliakos X et al. Arthritis Rheumatol. 2022;74(12) : 1943-1958.
利益相反：本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

Copyright © 2022 American College of Rheumatology. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

ASAS-PR反応率 (NRI, OC) [その他の評価項目]

ASAS-PR反応率はNRIでビンゼレックス160mg Q4W群において48週時 (BE AGILE OLE試験0週時) 27.0%、96週時 (BE AGILE OLE試験48週時) 31.1%、156週時 (BE AGILE OLE試験108週時) で28.0%であった。OCでビンゼレックス160mg Q4W群において48週時 (BE AGILE OLE試験0週時) 31.3%、96週時 (BE AGILE OLE試験48週時) 38.7%、156週時 (BE AGILE OLE試験108週時) で37.9%であった。



解析集団: [0~12週] FAS (n=303)、[12~156週] DBS (n=296)
299例のデータは二重盲検群の12週目に示した。296例のデータは用量盲検群の12週目に示した。
NRIではオープンラベル延長期間に入らなかった患者は48週目以降はノンレスポナーとみなした。

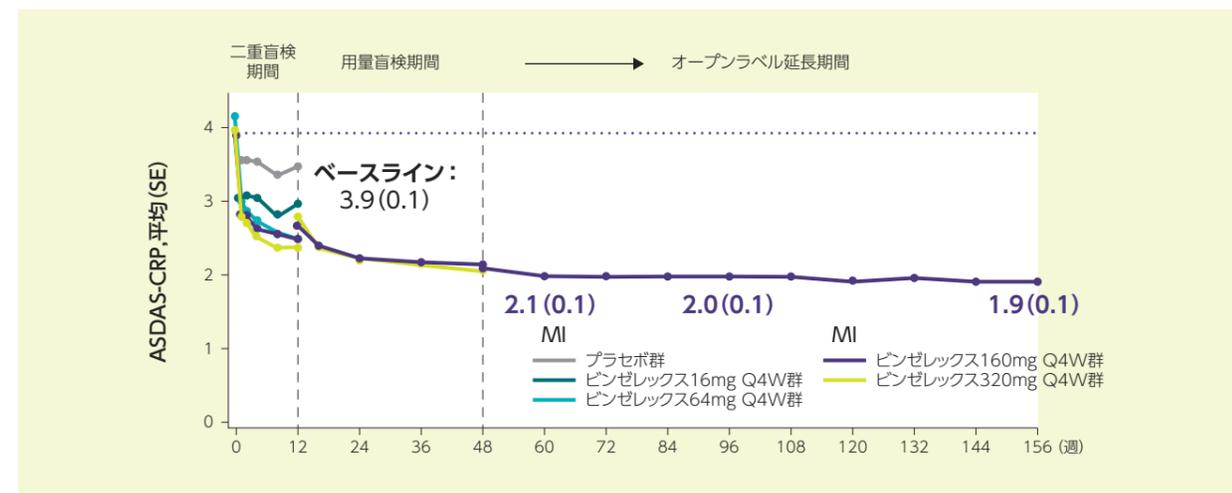
Baraliakos X et al. Arthritis Rheumatol. 2022;74(12):1943-1958.

利益相反: 本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

Copyright © 2022 American College of Rheumatology. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

ASDAS-CRPのベースラインからの変化量 (MI) [その他の評価項目]

ASDAS-CRPのベースラインからの変化量 (MI) はビンゼレックス160mg Q4W群において48週時 (BE AGILE OLE試験0週時) 2.1、96週時 (BE AGILE OLE試験48週時) 2.0、156週時 (BE AGILE OLE試験108週時) で1.9であった。



解析集団: [0~12週] FAS (n=303)、[12~156週] DBS (n=296)
ベースライン平均 (点線) は、合計用量盲検セットについて示した。

Baraliakos X et al. Arthritis Rheumatol. 2022;74(12):1943-1958.

利益相反: 本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。

Copyright © 2022 American College of Rheumatology. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

曝露期間

治験薬曝露期間の中央値は全ビンゼレックス群815.6人年であった。

免疫原性

全期間の抗ビメキズマブ抗体発現率は、BE AGILE試験終了時の用量群別では、ビンゼレックス160mg Q4W群 11.6%、ビンゼレックス320mg Q4W群 17.5%であった。

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug
Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
その他

主要文献
他

臨床成績(化膿性汗腺炎)

1 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 (化膿性汗腺炎を有する患者を対象としたBE HEARDI試験)³⁶⁾

36)承認時評価資料：海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 HS0003試験 (BE HEARDI試験)

主要目的

中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する外国人患者を対象に、ビンゼレックスの有効性を評価する。

対象

- 中等度～重度の化膿性汗腺炎患者505例
- ・18歳以上の患者
- ・ベースラインの6ヵ月以上前に化膿性汗腺炎と診断されている患者
- ・少なくとも2カ所の異なる解剖学的部位に化膿性汗腺炎病変を有し、このうち1つの病変がHurley病期分類の病期Ⅱ又は病期Ⅲに該当する患者
- ・中等度～重度の化膿性汗腺炎[合計5カ所以上の炎症性病変(膿瘍及び炎症性結節の総数)が認められると定義]を有する患者
- ・化膿性汗腺炎に対して全身性抗生物質の投与を受け、効果不十分であった患者

デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照

投与方法

- ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群、プラセボ/ビンゼレックス320mg 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。
- ・ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群：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320mg Q4W/Q4W群：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320mg Q2W/Q4W群：16週まではビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与し、16週以降はビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与
 - ・プラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群：16週まではプラセボを2週間隔で皮下投与し、16週以降はビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与

有効性評価項目

- 主要評価項目(検証的な解析項目)：16週時のHiSCR₅₀達成率
 副次評価項目：16週時のHiSCR₇₅達成率、16週時の皮膚疾患のQOL評価指標(DLQI)総スコアのベースラインからの絶対変化量、16週時の最も強い皮膚疼痛スコア[化膿性汗腺炎症状の日記(HSSDD)の「最も強い皮膚疼痛」で評価する11段階の点数スケール(NRS)から算出]のベースラインからの絶対変化量、ベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが3以上の患者における臨床的に意義のある患者ごとの変化の基準(HSSDDで評価する1週間でも最も強い皮膚疼痛スコアがベースラインから3以上減少と定義)に基づく16週時の皮膚疼痛の反応率
 その他の評価項目：DLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量、HiSCR_{25/50/75/90/100}達成率、HSSDDのベースラインからの絶対変化量及び変化率、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、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変化量及び変化率、AN_{25/50/75/90/100}達成率、国際化膿性汗腺炎重症度スコアシステム(IHS4)のベースラインからの絶対変化、病変が再燃した患者の割合、hs-CRPのベースラインからの絶対変化量及び変化率 等

※その他の評価項目は、特に記載のない限り複数の評価時点で評価した。
 ※欠測値の補完を行わなかったデータ(OC)はその他の評価項目として解析した。

安全性評価項目

副次評価項目：治療薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象

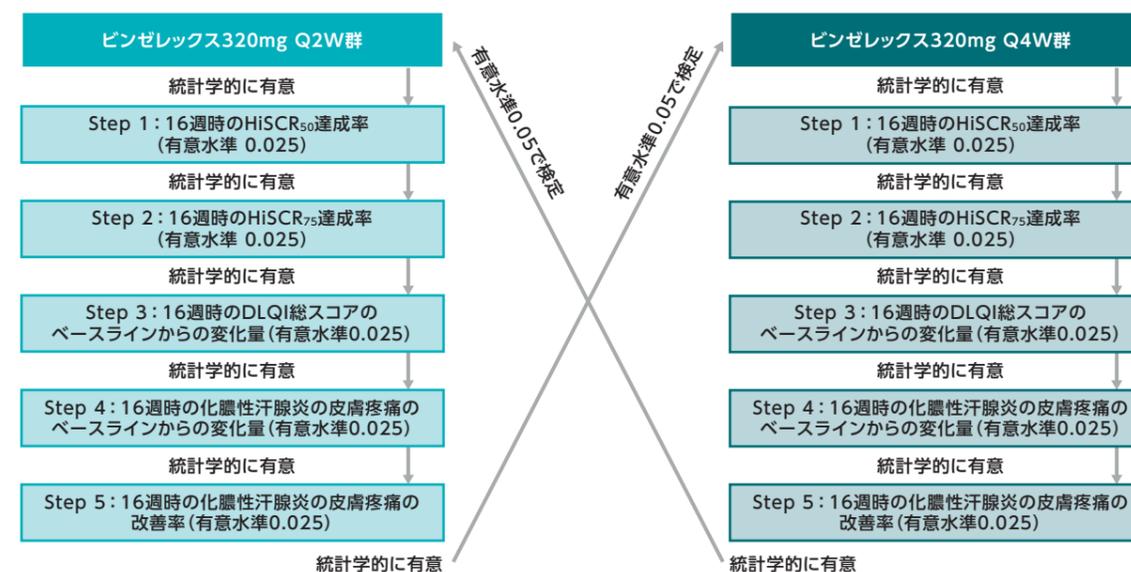
免疫原性評価項目

抗ビメキズマブ抗体及び中和抗体

Q4W：every 4 weeks(4週間隔)
 Q2W：every 2weeks(2週間隔)
 HiSCR：Hidradenitis Suppurativa Clinical Response(HS 臨床反応性)
 AN：abscess and inflammatory nodule(膿瘍及び炎症性結節)
 hs-CRP：high-sensitivity C-reactive protein(高感度C反応性蛋白)

解析計画

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。



Step 1では、主要評価項目を有意水準0.025で検定した。Step 1が統計学的に有意であった場合、閉検定順序に従い各副次評価項目を有意水準0.025で検定した(統計学的に有意であった場合に限り、次の順の検定を継続)。Step 5が有意水準0.025で統計学的に有意であった場合、もう一方のビンゼレックス群に対して、有意水準0.05でStep 1～5の検定を繰り返した。

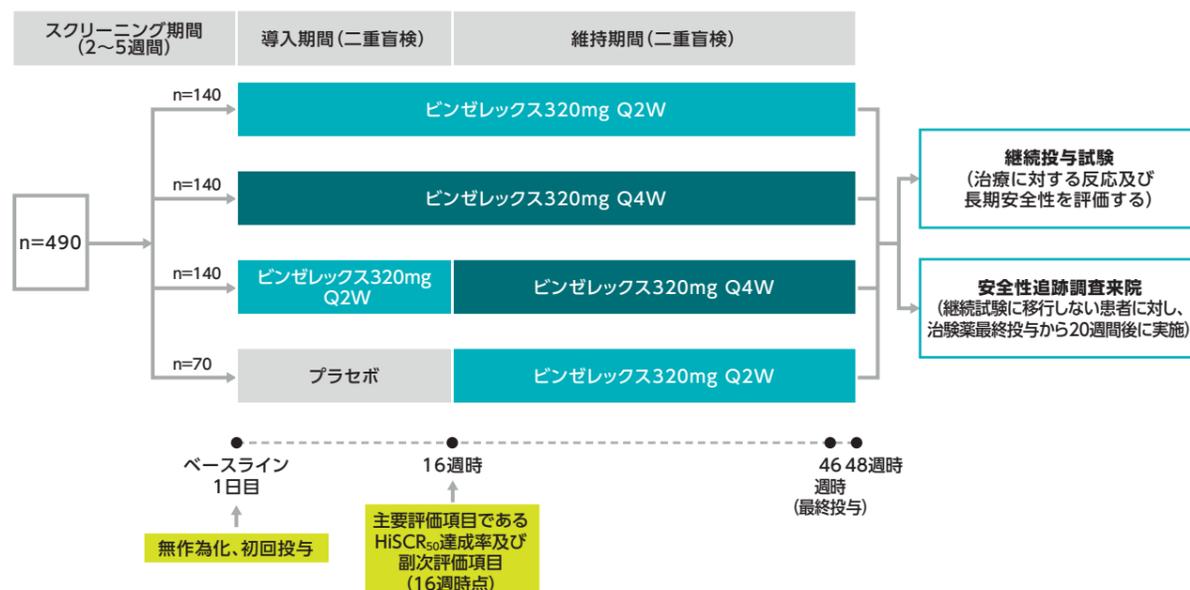
主要評価項目は16週時のHiSCR₅₀達成率であり、関連する解析は無作為化解析対象集団を対象としてプラセボ群に対する優越性を検証した。主解析では複合estimandを評価した。複合estimandは、HiSCR₅₀達成率に基づくベースラインからの臨床的に意義のある改善、及び全身性抗生物質のレスキュー治療又は有害事象若しくは効果不十分による治療薬の投与中止を伴うことなく16週までの治療を完了することの組み合わせとした。主解析には、治療、ベースラインのHurley病期分類及びベースライン時の抗生物質の使用を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いた。被験者に中間事象(全身性抗生物質のレスキュー治療又は有害事象若しくは効果不十分による治療薬の投与中止と定義)が認められた場合、複合estimandに基づくレスポナー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ナーとみなし、mNRI ALL-ABX(modified non-responder All-antibiotics)として示した。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。

副次評価項目は無作為化解析対象集団を対象に解析した。16週時のHiSCR₇₅達成率は、主解析にロジスティック回帰を用いて優越性を検討し、解析方法には、主要評価項目で示したものと同一方法を用いた。16週時のDLQI総スコアのベースラインからの変化量は、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を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析(ANCOVA)に基づく解析モデルを用いた。

その他の評価項目において連続変数については、利用可能なデータを有する被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。これらの評価項目の補助解析として、評価項目に関するいずれの変数にも欠測値がない症例のみを、欠測値の補完を行わないデータ(OC)として評価した。

6. 用法及び用量(抜粋)
 (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。

試験デザイン



患者背景

		プラセボ群 (n=72)	ビンゼレックス 320mg Q4W群 (n=144)	ビンゼレックス 320mg Q2W群 (n=289)	全患者 (n=505)
年齢(歳)	平均値±SD	36.4±12.4	36.3±11.2	36.9±12.4	36.7±12.0
性別	男性	28(38.9)	46(31.9)	113(39.1)	187(37.0)
	女性	44(61.1)	98(68.1)	176(60.9)	318(63.0)
体重(kg)	平均値±SD	94.62±24.81	102.68±24.71	97.23±25.36	98.42±25.21
BMI(kg/m ²)	平均値±SD	32.36±7.77	35.35±8.06	33.36±8.31	33.79±8.22
人種	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	0	2(0.7)	2(0.4)
	アジア人	3(4.2)	3(2.1)	2(0.7)	8(1.6)
	黒人	8(11.1)	21(14.6)	41(14.2)	70(13.9)
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	0	1(0.7)	0	1(0.2)
	白人	55(76.4)	105(72.9)	233(80.6)	393(77.8)
	その他/混血	5(6.9)	13(9.0)	10(3.5)	28(5.5)
	不明	1(1.4)	1(0.7)	1(0.3)	3(0.6)
化膿性汗腺炎の罹病期間(年)	平均値±SD	11.51±9.87	8.77±8.50	8.51±7.62	9.01±8.28
hs-CRP(mg/L)	平均値±SD	18.58±21.89	21.54±31.71	19.45 ±27.88	19.93 ±28.25
IHS4スコア	平均値±SD	30.8±24.3	37.7±40.6	35.0±30.4	35.2±32.9
DLQI総スコア	平均値±SD	12.4±8.0	12.8 ±7.6	11.5±6.6	12.0 ±7.1
HS-PGA	なし	0	0	0	0
	ごく軽症	0	0	0	0
	軽症	0	1(0.7)	1(0.3)	2(0.4)
	中等症	35(48.6)	67(46.5)	135(46.7)	237(46.9)
	重症	9(12.5)	12(8.3)	25(8.7)	46(9.1)
極めて重症	28(38.9)	64(44.4)	128(44.3)	220(43.6)	

		プラセボ群 (n=72)	ビンゼレックス 320mg Q4W群 (n=144)	ビンゼレックス 320mg Q2W群 (n=289)	全患者 (n=505)
Hurley病期分類	病期II	40(55.6)	80(55.6)	159(55.0)	279(55.2)
	病期III	32(44.4)	64(44.4)	130(45.0)	226(44.8)
最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD)	平均値±SD	5.96±2.47	5.94±2.58	5.49±2.54	5.68±2.55
平均的な皮膚疼痛スコア (HSSDD)	平均値±SD	5.23±2.50	5.16±2.60	4.84±2.52	4.99±2.54
臭気スコア (HSSDD)	平均値±SD	4.75±2.97	4.93±2.93	4.52±3.02	4.67±2.99
最も強いそう痒スコア (HSSDD)	平均値±SD	5.51±2.21	4.96±2.76	4.63±2.66	4.84±2.65
排膿又は滲出液の量スコア (HSSDD)	平均値±SD	4.80±2.79	4.93±2.84	4.79±2.96	4.83±2.90
HISQOL総スコア	平均値±SD	25.89±14.82	28.24±14.35	25.06±12.95	26.10±13.69
HISQOL症状スコア	平均値±SD	8.35±3.81	8.38±3.70	8.03±3.38	8.18±3.54
HISQOL心理社会的状態スコア	平均値±SD	6.21±5.41	6.78±5.04	5.78±4.58	6.13±4.85
HISQOL活動及び適応スコア	平均値±SD	11.32±7.66	13.08±7.63	11.25±6.89	11.79±7.26
ベースライン時の抗生物質の使用あり		6(8.3)	13(9.0)	26(9.0)	45(8.9)

解析集団：無作為化解析対象集団

例数(%)

		病変の種類と病変数						
		膿瘍	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節	排膿性瘻孔	非排膿性瘻孔	非炎症性結節	化膿性汗腺炎の癢痕
プラセボ群	n	72	72	72	72	72	72	72
	平均値±SD	2.9±6.6	12.2±10.0	15.0±11.9	3.2±4.0	3.0±4.2	6.5±10.8	27.1±44.7
ビンゼレックス 320mg Q4W群	n	144	144	144	144	144	144	144
	平均値±SD	4.5±8.4	13.3±22.4	17.8±25.3	3.8±4.9	3.9±7.5	5.9±9.9	16.3±24.7
ビンゼレックス 320mg Q2W群	n	289	289	289	289	289	289	287
	平均値±SD	3.7±6.1	11.6±11.4	15.3±13.5	4.0±4.9	4.0±6.9	5.6±10.3	18.9±29.5
全患者	n	505	505	505	505	505	505	503
	平均値±SD	3.8±6.9	12.2±15.2	16.0±17.5	3.8±4.8	3.8±6.8	5.8±10.3	19.3±31.0

解析集団：無作為化解析対象集団

開発の経緯

特性
ビンゼレックス

Drug
Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

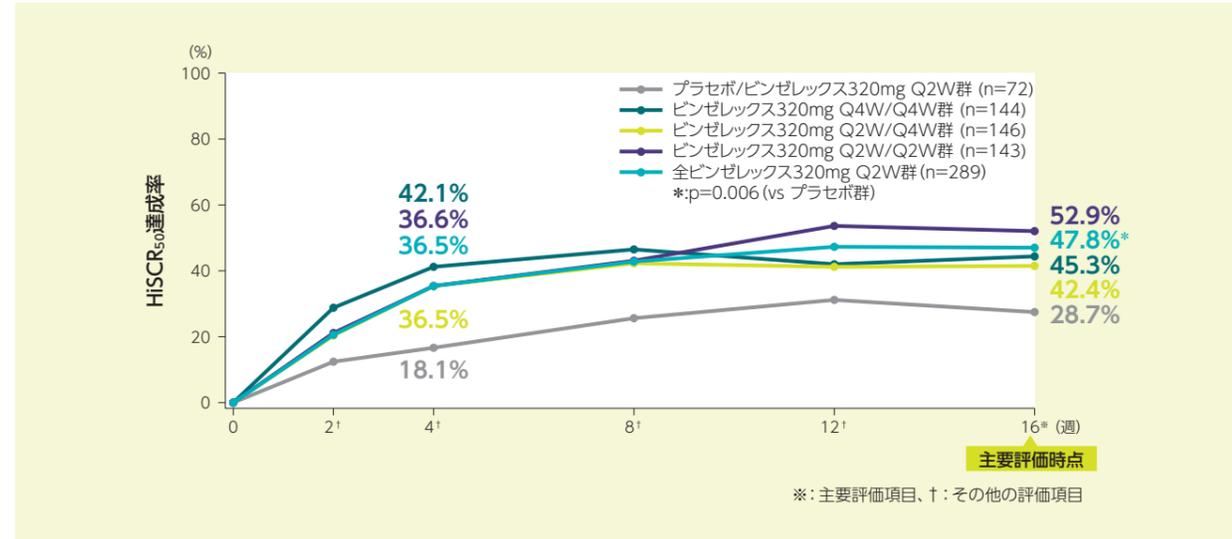
安全性
薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
他

主要文献
他

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]

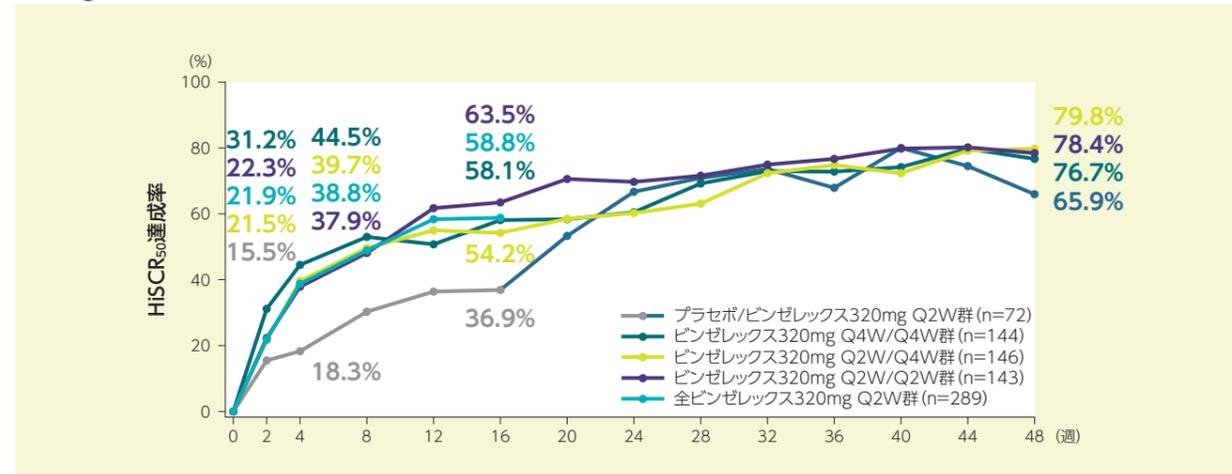
16週時のHiSCR₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群47.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群45.3%、プラセボ群28.7%で、全ビンゼレックス320mg Q2W群のプラセボ群に対する優越性が検証された(プラセボ群に対するオッズ比: 2.234, 97.5% CI: 1.159~4.307, p=0.006、ロジスティック回帰分析)。



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、両側検定、有意水準0.025

HiSCR₅₀達成率(OC) [その他の評価項目]

2週時のHiSCR₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群21.9%、ビンゼレックス320mg Q4W群31.2%、プラセボ群15.5%、4週時のHiSCR₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群38.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群44.5%、プラセボ群18.3%、16週時のHiSCR₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群58.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群58.1%、プラセボ群36.9%であった。また48週時のHiSCR₅₀達成率はビンゼレックス320mg Q2W群78.4%、ビンゼレックス320mg Q4W群76.7%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で79.8%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では65.9%であった。

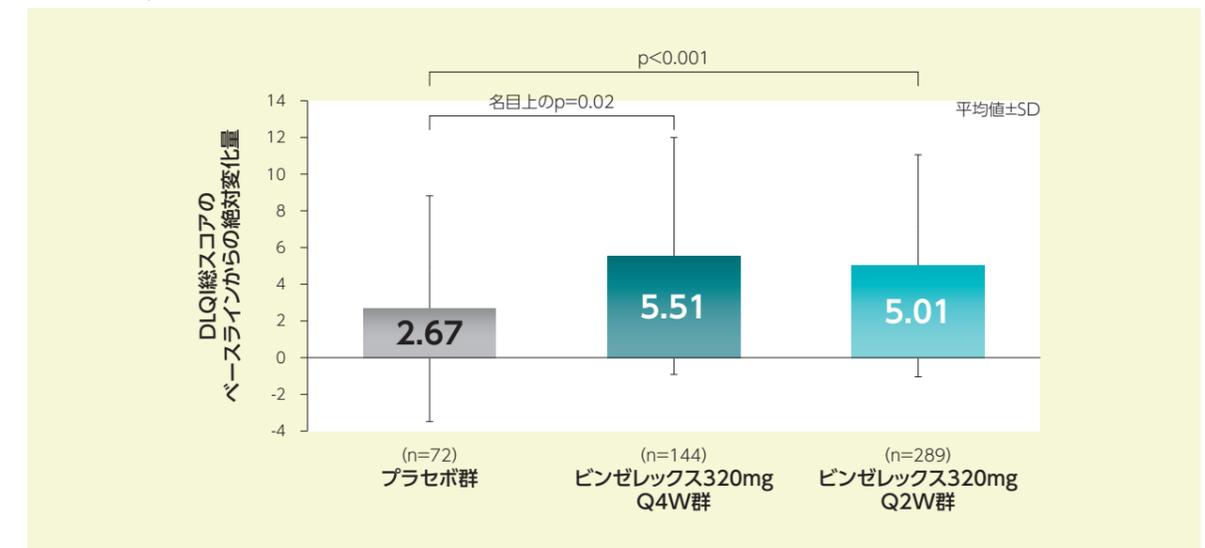


解析集団: 無作為化解析対象集団
OC(欠測値の補完を行わないデータ。本集団の中間事象後の利用可能データは、すべてデータベースに記録されている通りに要約されており、欠落しているデータはすべて欠落したままで取り扱った)

HiSCR₅₀達成率: 膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから50%以上減少し、かつ膿瘍又は排膿性瘻孔の総数が増加しなかった患者の割合

DLQI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]

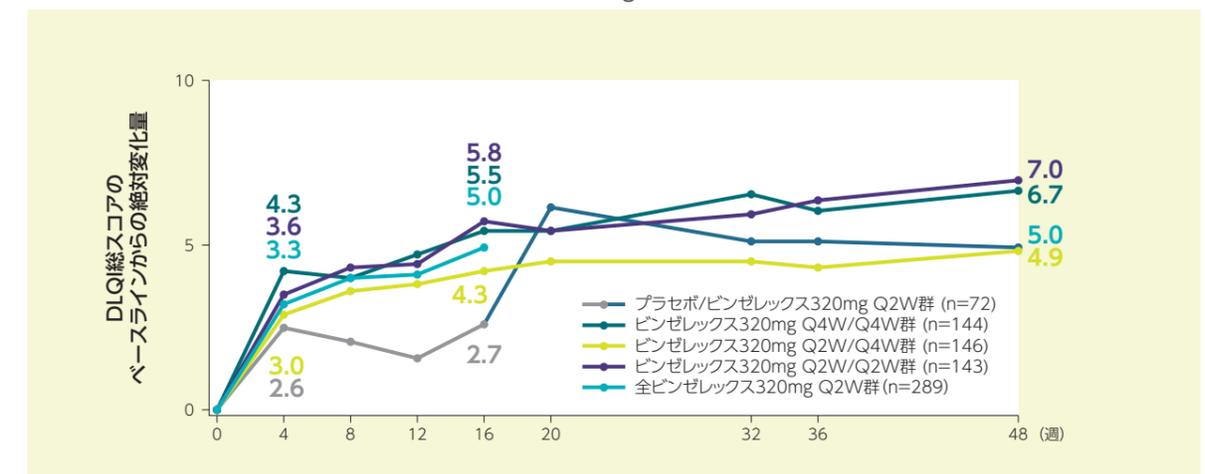
16週時のDLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量はビンゼレックス320mg Q2W群5.01、ビンゼレックス320mg Q4W群5.51、プラセボ群2.67で、ビンゼレックス320mg Q2W群はプラセボ群と比較して有意に上昇したことが示された(p<0.001、ANCOVA)。



解析集団: 無作為化解析対象集団
16週: プラセボ群間比較 ANCOVA(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 共変量: ベースライン値)
MI、両側検定、有意水準0.025

DLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量(OC) [その他の評価項目]

4週時のDLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量は全ビンゼレックス320mg Q2W群3.3、ビンゼレックス320mg Q4W群4.3、プラセボ群2.6であった。16週時のDLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量は全ビンゼレックス320mg Q2W群5.0、ビンゼレックス320mg Q4W群5.5、プラセボ群2.7であった。また48週時のDLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量はビンゼレックス320mg Q2W群7.0、ビンゼレックス320mg Q4W群6.7、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で4.9、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では5.0であった。

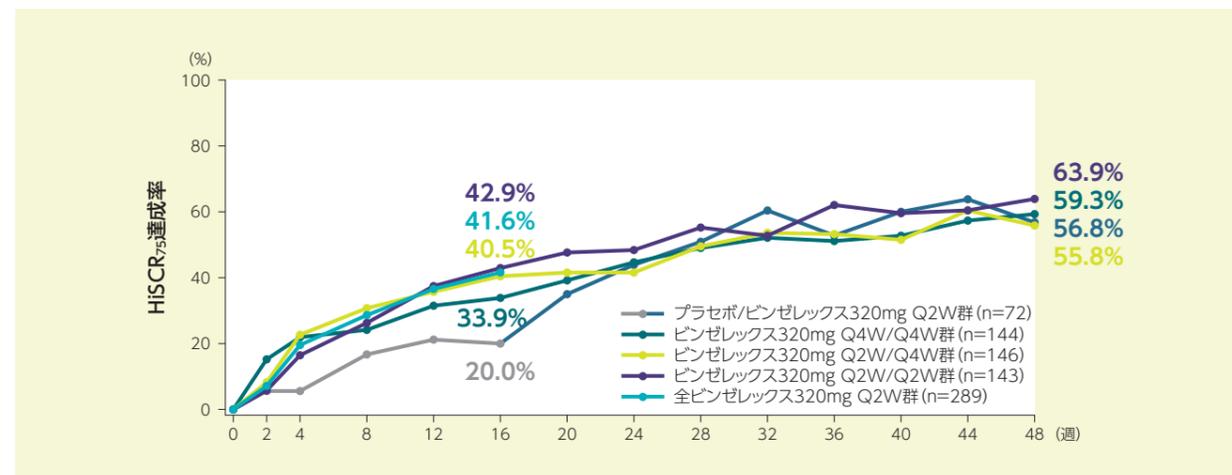


解析集団: 無作為化解析対象集団
OC(欠測値の補完を行わないデータ。本集団の中間事象後の利用可能データは、すべてデータベースに記録されている通りに要約されており、欠落しているデータはすべて欠落したままで取り扱った)

DLQI総スコア: 0~30ポイントの範囲のスコアであり、スコアが高いほど健康関連QOLが低いことを示す。4ポイント以上の改善[皮膚疾患のQOL評価指標(DLQI)改善]は臨床的に意味のあるもの(臨床的に意味のある最小の差)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す

HiSCR₇₅達成率(OC) [その他の評価項目]

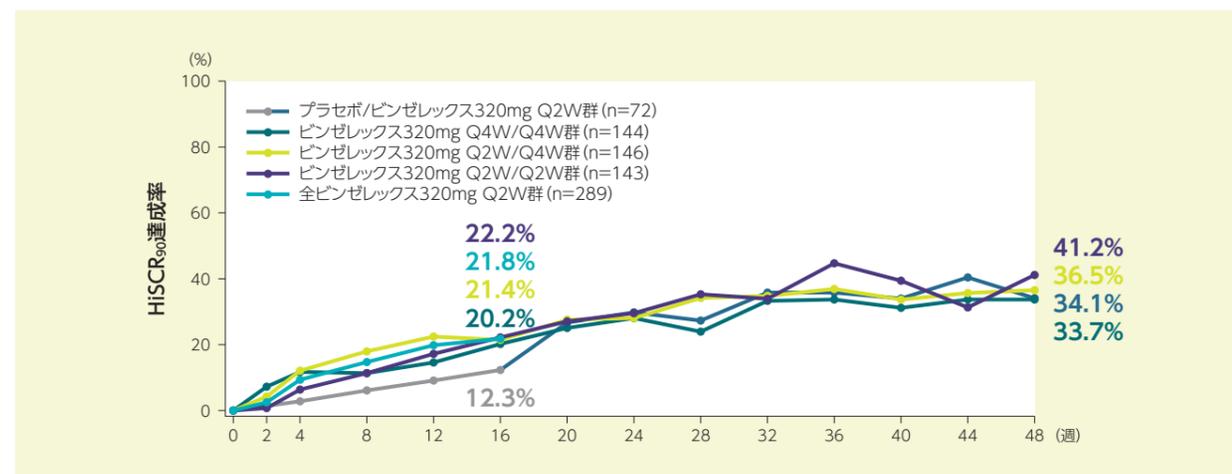
16週時のHiSCR₇₅達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群41.6%、ビンゼレックス320mg Q4W群33.9%、プラセボ群20.0%であった。また48週時のHiSCR₇₅達成率はビンゼレックス320mg Q2W群63.9%、ビンゼレックス320mg Q4W群59.3%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で55.8%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では56.8%であった。



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)

HiSCR₉₀達成率(OC) [その他の評価項目]

16週時のHiSCR₉₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群21.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群20.2%、プラセボ群12.3%であった。また48週時のHiSCR₉₀達成率はビンゼレックス320mg Q2W群41.2%、ビンゼレックス320mg Q4W群33.7%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で36.5%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では34.1%であった。

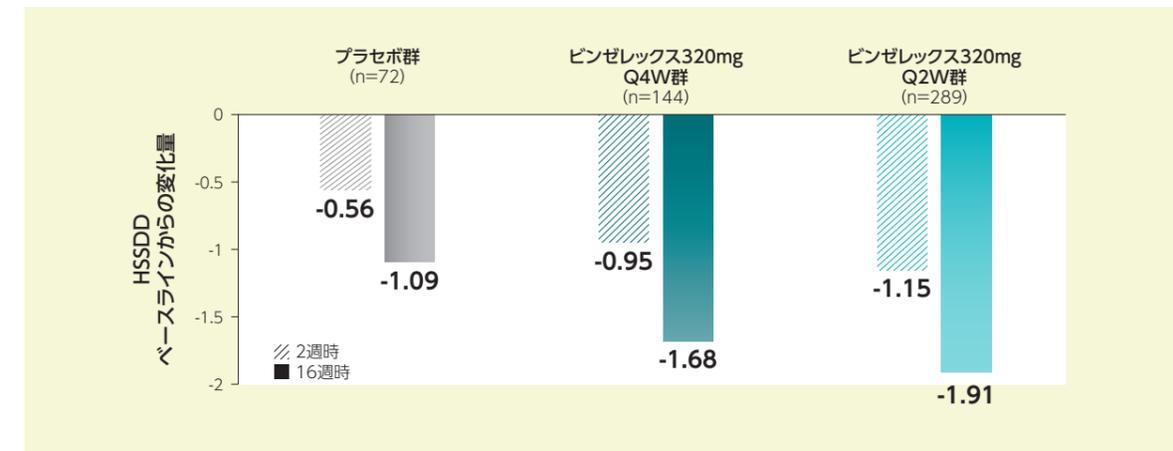


解析集団：無作為化解析対象集団
OC (欠測値の補完を行わないデータ。本集団の中間事象後の利用可能データは、すべてデータベースに記録されている通りに要約されており、欠落しているデータはすべて欠落したままで取り扱った)

HiSCR₇₅達成率：膿瘍及び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が増加しなかった患者の割合
HiSCR₉₀達成率：膿瘍及び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が増加しなかった患者の割合

2週時及び16週時のHSSDDのベースラインからの変化量(OC) [その他の評価項目]

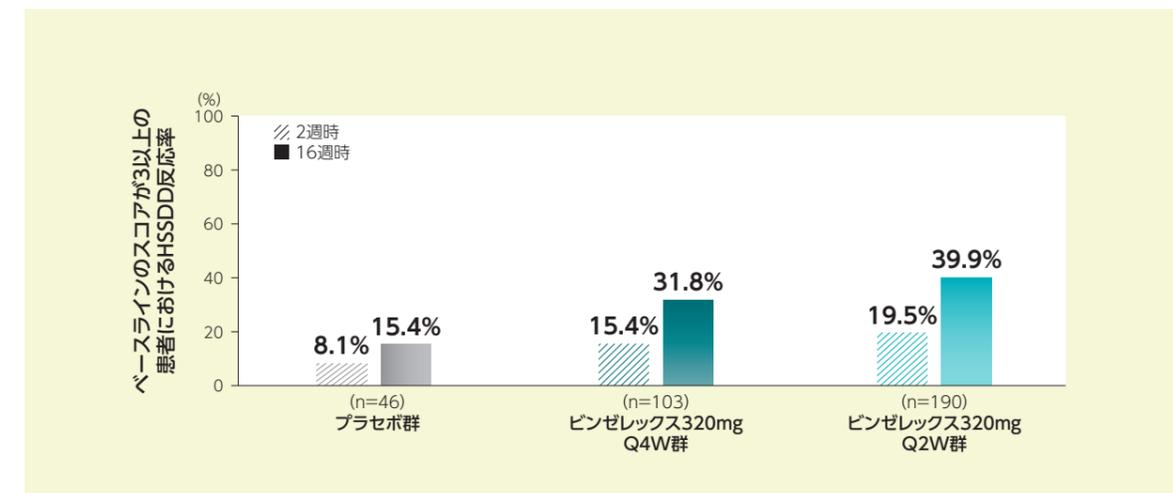
2週時のHSSDDのベースラインからの変化量はビンゼレックス320mg Q2W群-1.15、ビンゼレックス320mg Q4W群-0.95、プラセボ群-0.56であった。16週時のHSSDDのベースラインからの変化量はビンゼレックス320mg Q2W群-1.91、ビンゼレックス320mg Q4W群-1.68、プラセボ群-1.09であった。



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)

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) [その他の評価項目]

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%であった。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%であった。

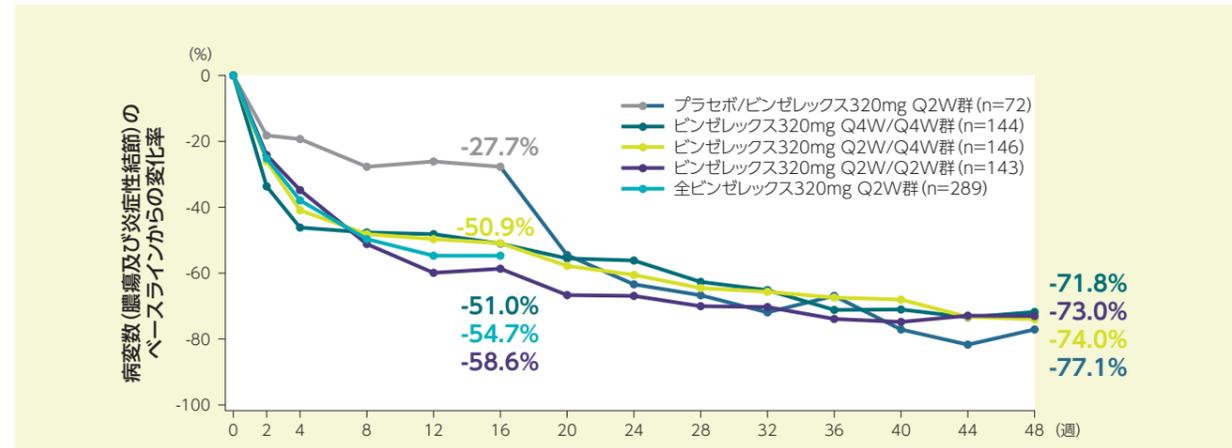


解析集団：無作為化解析対象集団
OC (欠測値の補完を行わないデータ。本集団の中間事象後の利用可能データは、すべてデータベースに記録されている通りに要約されており、欠落しているデータはすべて欠落したままで取り扱った)

HSSDD：最も強い皮膚疼痛スコア(化膿性汗腺炎症状の日誌で評価)
HSSDD反応率：1週間で最も強い皮膚疼痛スコアのベースラインからの減少が、臨床的に意義のある変化の基準以上であった患者の割合

病変数(膿瘍及び炎症性結節)のベースラインからの変化率(OC) [その他の評価項目]

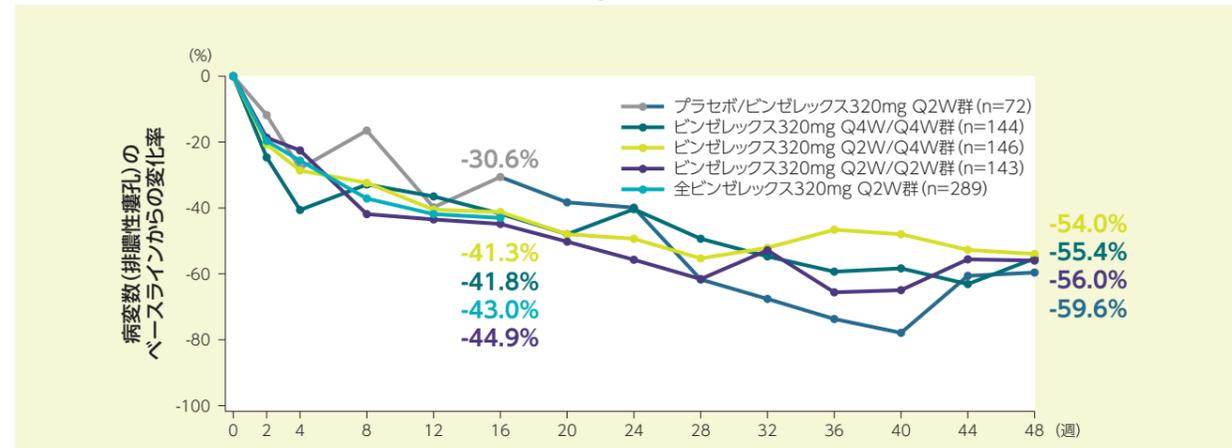
16週時の病変数(膿瘍及び炎症性結節)のベースラインからの変化率は全ビンゼレックス320mg Q2W群-54.7%、ビンゼレックス320mg Q4W群-51.0%、プラセボ群-27.7%であった。また48週時の病変数(膿瘍及び炎症性結節)のベースラインからの変化率はビンゼレックス320mg Q2W群-73.0%、ビンゼレックス320mg Q4W群-71.8%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で-74.0%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では-77.1%であった。



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(排膿性瘻孔)のベースラインからの変化率(OC) [その他の評価項目]

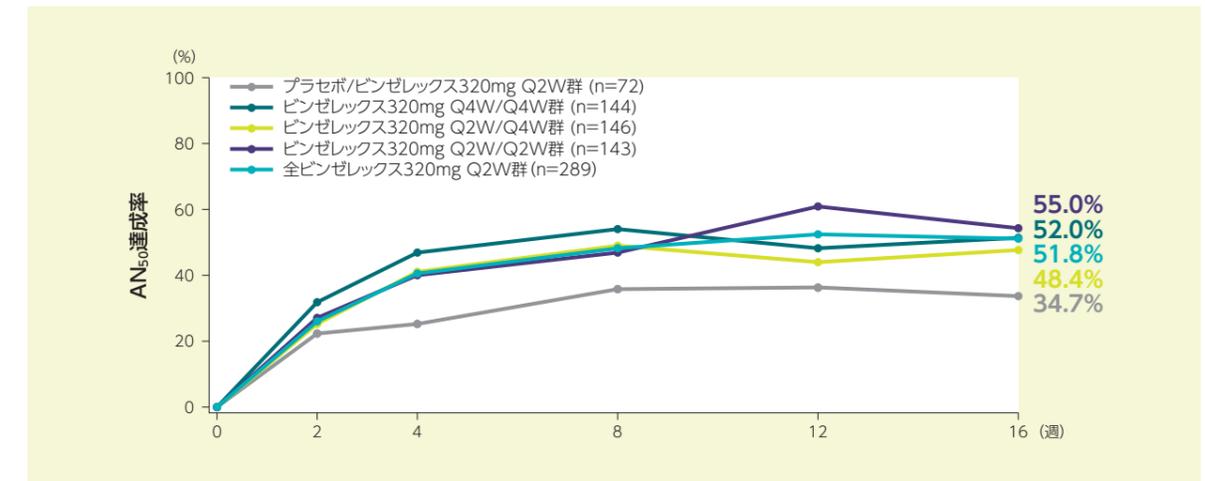
16週時の病変数(排膿性瘻孔)のベースラインからの変化率は全ビンゼレックス320mg Q2W群-43.0%、ビンゼレックス320mg Q4W群-41.8%、プラセボ群-30.6%であった。また48週時の病変数(排膿性瘻孔)のベースラインからの変化率はビンゼレックス320mg Q2W群-56.0%、ビンゼレックス320mg Q4W群-55.4%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で-54.0%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では-59.6%であった。



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)

AN₅₀達成率(mNRI ALL-ABX) [その他の評価項目]

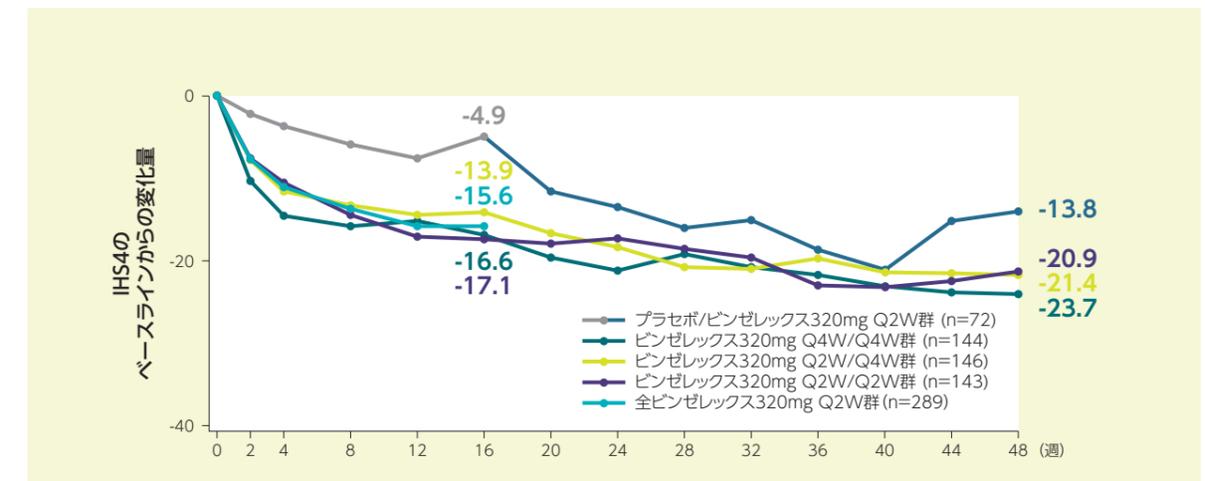
16週時のAN₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群51.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群52.0%、プラセボ群34.7%であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
MI

IHS4のベースラインからの変化量(mNRI ALL-ABX) [その他の評価項目]

16週時のIHS4のベースラインからの変化量は全ビンゼレックス320mg Q2W群-15.6、ビンゼレックス320mg Q4W群-16.6、プラセボ群-4.9であった。また48週時のIHS4のベースラインからの変化量はビンゼレックス320mg Q2W群-20.9、ビンゼレックス320mg Q4W群-23.7、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で-21.4、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では-13.8であった。

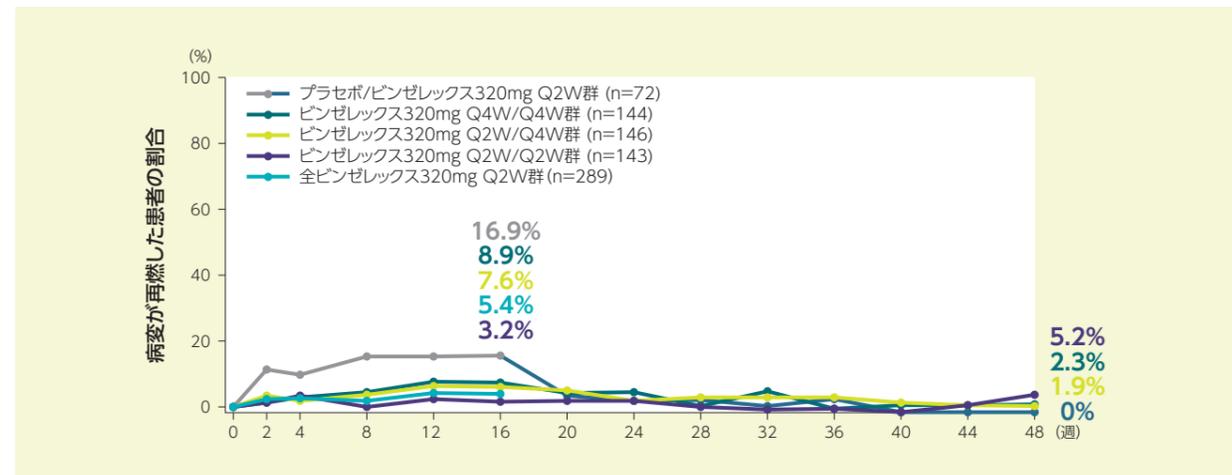


解析集団：無作為化解析対象集団
MI

AN₅₀達成率：膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインからそれぞれ50%以上減少した患者の割合
IHS4：炎症性結節の総数×1、膿瘍の総数×2、排膿性瘻孔(瘻孔又は排膿路)の総数×4を合計して算出されるスコア

病変が再燃した患者の割合 (OC) [その他の評価項目]

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%であった。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%であった。

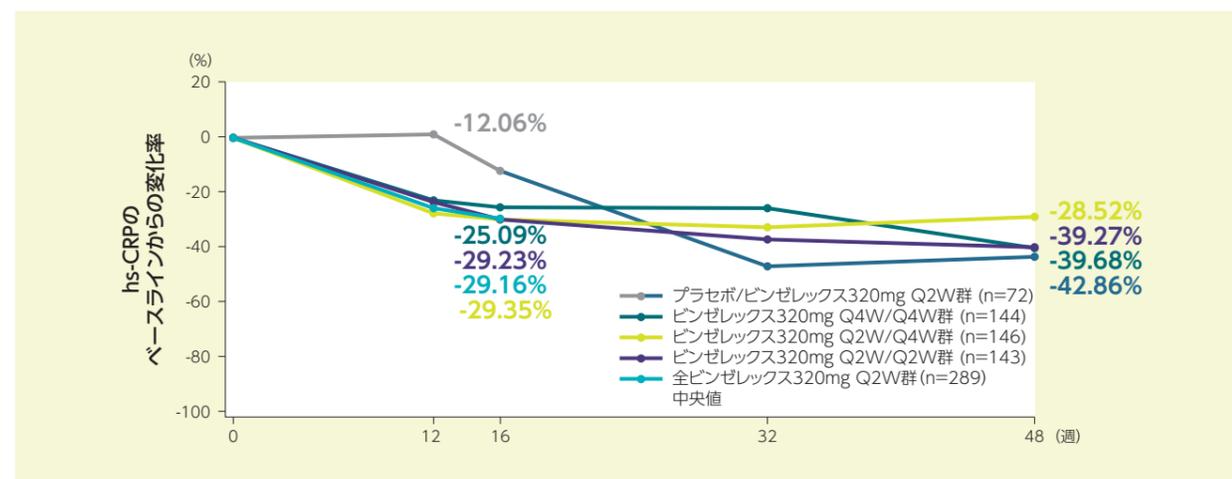


解析集団：無作為化解析対象集団
OC (欠測値の補完を行わないデータ。本集団の中間事象後の利用可能データは、すべてデータベースに記録されている通りに要約されており、欠落しているデータはすべて欠落したまま取り扱った)

(MedDRA ver.19.0)

hs-CRPのベースラインからの変化率 (mNRI ALL-ABX) [その他の評価項目]

16週時のhs-CRPのベースラインからの変化率は全ビンゼレックス320mg Q2W群-29.16%、ビンゼレックス320mg Q4W群-25.09%、プラセボ群-12.06%であった。また48週時のhs-CRPのベースラインからの変化率はビンゼレックス320mg Q2W群-39.27%、ビンゼレックス320mg Q4W群-39.68%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で-28.52%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では-42.86%であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
MI

病変の再燃：膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから25%以上増加し、かつ絶対値として2ヵ所以上増加した場合
hs-CRP：high-sensitivity C-reactive protein (高感度C反応性蛋白)

有害事象

導入期間(0~16週)に治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全ビンゼレックス320mg Q2W群286例中84例(29.4%)、ビンゼレックス320mg Q4W群143例中37例(25.9%)、プラセボ群72例中12例(16.7%)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320mg Q2W群で口腔カンジダ症15例(5.2%)、下痢6例(2.1%)、頭痛4例(1.4%)等、ビンゼレックス320mg Q4W群で下痢及び頭痛各4例(2.8%)、鼻咽頭炎3例(2.1%)等、プラセボ群で下痢、鼻咽頭炎及び頭痛各1例(1.4%)等であった。

重篤な有害事象は全ビンゼレックス320mg Q2W群で6例(急性心不全、胆石症、薬物性肝障害、蜂巣炎、避妊中の妊娠、汗腺炎各1例)、ビンゼレックス320mg Q4W群で4例(角膜炎、小腸閉塞、自殺念慮、人工流産各1例)、プラセボ群では認められず、試験中止に至った有害事象は、全ビンゼレックス320mg Q2W群で10例(口腔カンジダ症2例、下痢、唾液腺腫瘍、注射部位紅斑、薬物性肝障害、性器カンジダ症、食道カンジダ症、関節痛、避妊中の妊娠、外陰腔そう痒症、乾癬各1例)、ビンゼレックス320mg Q4W群で6例(上腹部痛、外陰部腔カンジダ症、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、うつ病、自殺念慮、汗腺炎各1例)、プラセボ群で1例(悪心、疲労)であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

全期間(0~48週)に治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全ビンゼレックス群494例中227例(46.0%)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、全ビンゼレックス群で口腔カンジダ症39例(7.9%)、下痢15例(3.0%)、頭痛及び汗腺炎各13例(2.6%)等であった。

重篤な有害事象は全ビンゼレックス群で40例(汗腺炎7例、自殺念慮4例、蜂巣炎3例、腎結石症2例等)、試験中止に至った有害事象は全ビンゼレックス群で40例(汗腺炎6例、下痢及び精神医学的評価異常各5例、口腔カンジダ症4例、うつ病2例等)であった。死亡に至った有害事象はビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群に1例(うつ病性心不全)認められた。

免疫原性

抗ビメキズマブ抗体発現率は導入期間(0~16週)ではビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群35.5%、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群39.9%、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で31.7%であった。

全期間(0~48週)ではビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群50.4%、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群53.1%、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群46.9%、プラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群では43.1%であった。

開発の経緯

特性
ビンゼレックス®

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
知見他

主要文献他

2 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 (化膿性汗腺炎を有する患者を対象としたBE HEARDⅡ試験)³⁷⁾

37)承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 HS0004試験 (BE HEARDⅡ試験)

主要目的

中等度～重度の化膿性汗腺炎を有する患者を対象に、ビンゼレックスの有効性を評価する。

対象

- 中等度～重度の化膿性汗腺炎患者509例
- ・18歳以上の患者
 - ・ベースラインの6ヵ月以上前に化膿性汗腺炎と診断されている患者
 - ・少なくとも2ヵ所の異なる解剖学的部位に化膿性汗腺炎病変を有し、このうち1つの病変がHurley病期分類の病期Ⅱ又は病期Ⅲに該当する患者
 - ・中等度～重度の化膿性汗腺炎[合計5ヵ所以上の炎症性病変(膿瘍及び炎症性結節の総数)が認められると定義]を有する患者
 - ・化膿性汗腺炎に対して全身性抗生物質の投与を受け、効果不十分であった患者

デザイン

多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照

投与方法

- ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群、プラセボ/ビンゼレックス320mg 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。
- ・ビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群：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320mg Q4W/Q4W群：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320mg Q2W/Q4W群：16週まではビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与し、16週以降はビンゼレックス320mgを4週間隔で皮下投与
 - ・プラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群：16週まではプラセボを2週間隔で皮下投与し、16週以降はビンゼレックス320mgを2週間隔で皮下投与

有効性評価項目

- 主要評価項目(検証的解析項目)：16週時のHiSCR₅₀達成率
 副次評価項目：16週時のHiSCR₇₅達成率、16週時までの病変の再燃、16週時の皮膚疾患のQOL評価指標(DLQI)総スコアのベースラインからの絶対変化量、16週時の最も強い皮膚疼痛スコア[化膿性汗腺炎症状の日記(HSSDD)の「最も強い皮膚疼痛」で評価する11段階の点数スケール(NRS)から算出]のベースラインからの絶対変化量、ベースラインの最も強い皮膚疼痛スコアが3以上の患者における臨床的に意義のある患者ごとの変化の基準(HSSDDで評価する1週間で最も強い皮膚疼痛スコアがベースラインから3以上減少と定義)に基づく16週時の皮膚疼痛の反応率
 その他の評価項目：HiSCR_{25/50/75/90/100}達成率、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変化量及び変化率、病変が再燃した患者の割合、DLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量、HSSDDのベースラインからの変化量、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、AN_{25/50/75/90/100}達成率、IHS4のベースラインからの変化量、hs-CRPのベースラインからの変化率 等

※その他の評価項目は、特に記載のない限り複数の評価時点で評価した。
 ※欠測値の補完を行わなかったデータ(OC)はその他の評価項目として解析した。

安全性評価項目

副次評価項目：治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象

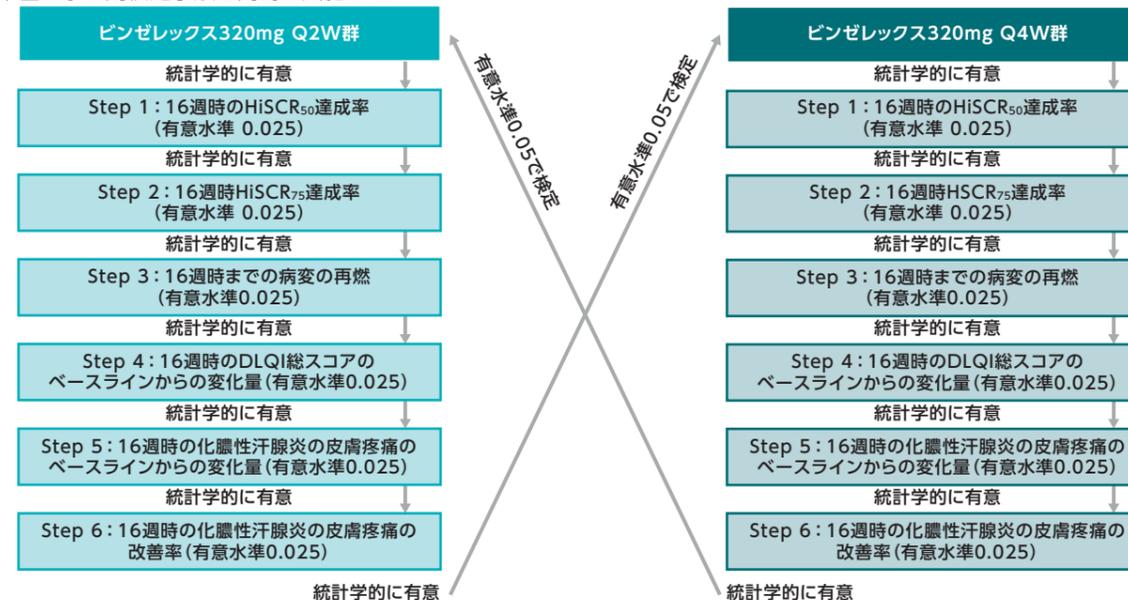
免疫原性評価項目

抗ビメキズマブ抗体及び中和抗体

Q4W：every 4 weeks(4週間隔)
 Q2W：every 2weeks(2週間隔)
 HiSCR：Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HS臨床反応性)
 AN：abscess and inflammatory nodule(膿瘍及び炎症性結節)
 hs-CRP：high-sensitivity C-reactive protein(高感度C反応性蛋白)

解析計画

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。



Step 1では、主要評価項目を有意水準0.025で検定した。Step 1が統計学的に有意であった場合、閉検定順序に従い各副次評価項目を有意水準0.025で検定した(統計学的に有意であった場合に限り、次の順の検定を継続)。Step 6が有意水準0.025で統計学的に有意であった場合、もう一方のビンゼレックス群に対して、有意水準0.05でStep 1～6の検定を繰り返した。

主要評価項目は16週時のHiSCR₅₀達成率であり、関連する解析は無作為化解析対象集団を対象としてプラセボ群に対する優越性を検証した。主解析では複合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治験薬の投与中止を伴うことなく16週までの治療を完了することの組み合わせとした。主解析には、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を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いた。被験者に中間事象(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治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nder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nderとみなし、mNRI ALL-ABX(modified non-responder All-antibiotics)として示した。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。

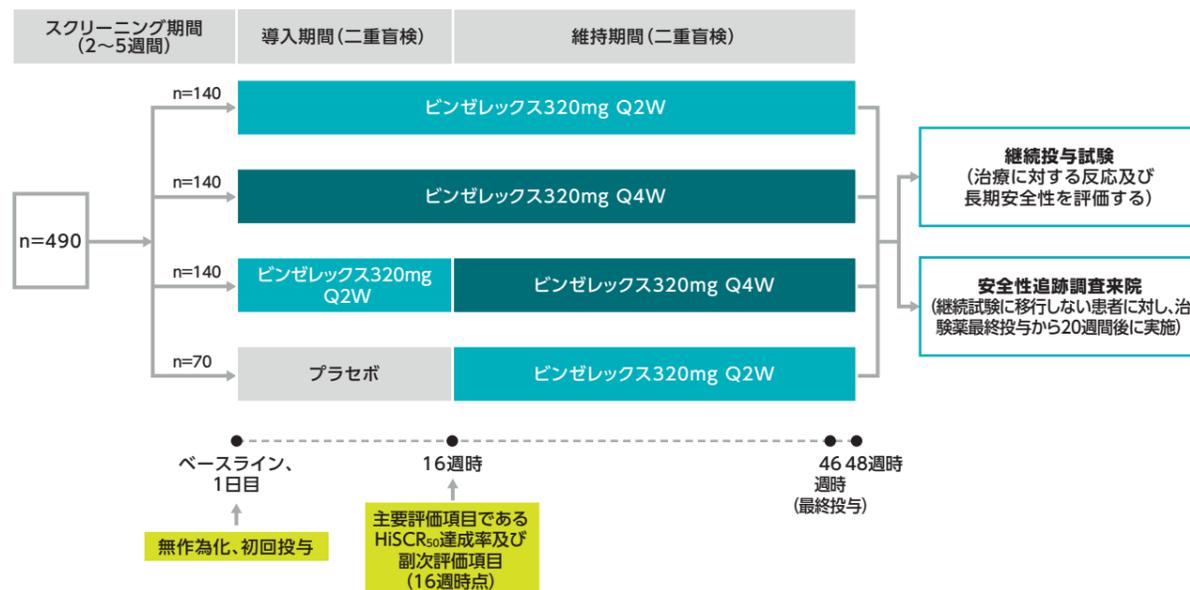
副次評価項目は無作為化解析対象集団を対象に解析した。16週時のHiSCR₇₅達成率は、主解析にロジスティック回帰を用いて優越性を検討し、解析方法には、主要評価項目で示したのと同じ方法を用いた。16週時までの病変の再燃については、患者の病変の再燃の状態(あり/なし)を各来院時に確認した。16週時までに病変の再燃が1回以上認められた被験者数を、治療、ベースラインのHurley病期分類及びベースライン時の抗生物質の使用を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。16週時のDLQI総スコアのベースラインからの変化量を投与群別に示した。治療、ベースラインのHurley病期分類及びベースライン時の抗生物質の使用を固定効果とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析(ANCOVA)に基づく解析モデルを用いた。

その他の評価項目は連続変数については、利用可能なデータを有する被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。これらの評価項目の補助解析として、評価項目に関するいずれの変数にも欠測値がない症例のみを、欠測値の補完を行わないデータ(OC)として評価した。

6. 用法及び用量(抜粋)

(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。

試験デザイン



患者背景

		プラセボ群 (n=74)	ビンゼレックス 320mg Q4W群 (n=144)	ビンゼレックス 320mg Q2W群 (n=291)	全患者 (n=509)
年齢(歳)	平均値±SD	38.1±13.2	35.2±11.9	36.9±12.3	36.6±12.4
性別	男性	43(58.1)	67(46.5)	141(48.5)	251(49.3)
	女性	31(41.9)	77(53.5)	150(51.5)	258(50.7)
体重(kg)	n	74	143	291	508
	平均値±SD	100.28±23.65	95.29±21.99	95.41±24.22	96.09±23.55
BMI(kg/m ²)	n	74	143	291	508
	平均値±SD	33.81±8.70	32.24±7.46	32.01±8.04	32.34±7.99
人種	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	0	1(0.3)	1(0.2)
	アジア人	5(6.8)	7(4.9)	22(7.6)	34(6.7)
	黒人	5(6.8)	13(9.0)	22(7.6)	40(7.9)
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	0	1(0.7)	0	1(0.2)
	白人	64(86.5)	119(82.6)	232(79.7)	415(81.5)
	その他/混血	0	4(2.8)	12(4.1)	16(3.1)
	不明	0	0	2(0.7)	2(0.4)
化膿性汗腺炎の罹病期間(年)	平均値±SD	8.03±8.61	5.77±5.38	7.35±7.38	7.00±7.11
hs-CRP(mg/L)	n	74	142	288	504
	平均値±SD	19.06±30.07	11.86±12.64	15.72±22.28	15.12±21.56
IHS4スコア	平均値±SD	30.4±19.2	32.3±25.7	34.4±29.7	33.2±27.3
DLQI総スコア	n	72	141	287	500
	平均値±SD	11.9±6.1	10.5±7.0	10.6±6.5	10.8±6.6
HS-PGA	なし	0	0	0	0
	ごく軽症	0	0	0	0
	軽症	0	0	0	0
	中等症	31(41.9)	64(44.4)	117(40.2)	212(41.7)
	重症	12(16.2)	14(9.7)	37(12.7)	63(12.4)
極めて重症	31(41.9)	66(45.8)	137(47.1)	234(46.0)	

		プラセボ群 (n=74)	ビンゼレックス 320mg Q4W群 (n=144)	ビンゼレックス 320mg Q2W群 (n=291)	全患者 (n=509)
Hurley病期分類	病期II	47(63.5)	92(63.9)	187(64.3)	326(64.0)
	病期III	27(36.5)	52(36.1)	104(35.7)	183(36.0)
最も強い皮膚疼痛スコア (HSSDD)	n	61	133	248	442
	平均値±SD	4.96±2.44	5.33±2.48	5.33±2.41	5.28±2.43
平均的な皮膚疼痛スコア (HSSDD)	n	61	133	248	442
	平均値±SD	4.32±2.20	4.69±2.53	4.49±2.50	4.53±2.47
臭気スコア (HSSDD)	n	61	133	248	442
	平均値±SD	3.90±2.87	4.16±2.84	4.05±3.00	4.07±2.93
最も強いそう痒スコア (HSSDD)	n	61	133	248	442
	平均値±SD	4.19±2.24	4.65±2.79	4.42±2.72	4.46±2.68
排膿又は滲出液の量スコア (HSSDD)	n	61	133	248	442
	平均値±SD	4.27±2.76	4.25±2.68	4.27±2.77	4.26±2.74
HiSQOL総スコア	n	73	141	287	501
	平均値±SD	26.92±13.44	23.29±13.06	24.22±12.85	24.35±13.02
HiSQOL症状スコア	n	73	141	287	501
	平均値±SD	8.04±3.59	7.38±3.34	7.69±3.36	7.65±3.39
HiSQOL心理社会的状態スコア	n	73	141	287	501
	平均値±SD	6.27±5.09	4.97±4.56	5.24±4.74	5.32±4.75
HiSQOL活動及び適応スコア	n	73	141	287	501
	平均値±SD	12.60±7.43	10.94±7.13	11.29±6.81	11.38±7.00
ベースライン時の抗生物質の使用		7(9.5)	13(9.0)	27(9.3)	47(9.2)

解析集団：無作為化解析対象集団

例数(%)

		病変の種類と病変数						
		膿瘍	炎症性結節	膿瘍及び炎症性結節	排膿性瘻孔	非排膿性瘻孔	非炎症性結節	化膿性汗腺炎の瘢痕
プラセボ群	n	74	74	74	74	74	74	74
	平均値±SD	2.4±2.8	11.4±6.7	13.9±7.8	3.5±3.7	3.8±5.3	4.8±7.3	20.8±44.3
ビンゼレックス 320mg Q4W群	n	144	144	144	144	144	144	144
	平均値±SD	3.5±5.0	14.1±13.3	17.6±15.4	2.8±3.1	3.3±5.6	5.6±11.3	20.1±41.1
ビンゼレックス 320mg Q2W群	n	291	291	291	291	291	291	291
	平均値±SD	3.3±5.9	13.4±12.2	16.7±15.5	3.6±4.0	3.8±7.5	6.6±12.9	17.5±41.1
全患者	n	509	509	509	509	509	509	509
	平均値±SD	3.2±5.3	13.3±11.9	16.5±14.6	3.4±3.7	3.7±6.7	6.0±11.8	18.7±41.5

解析集団：無作為化解析対象集団

開発の経緯

特性
ビンゼレックス

Drug
Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

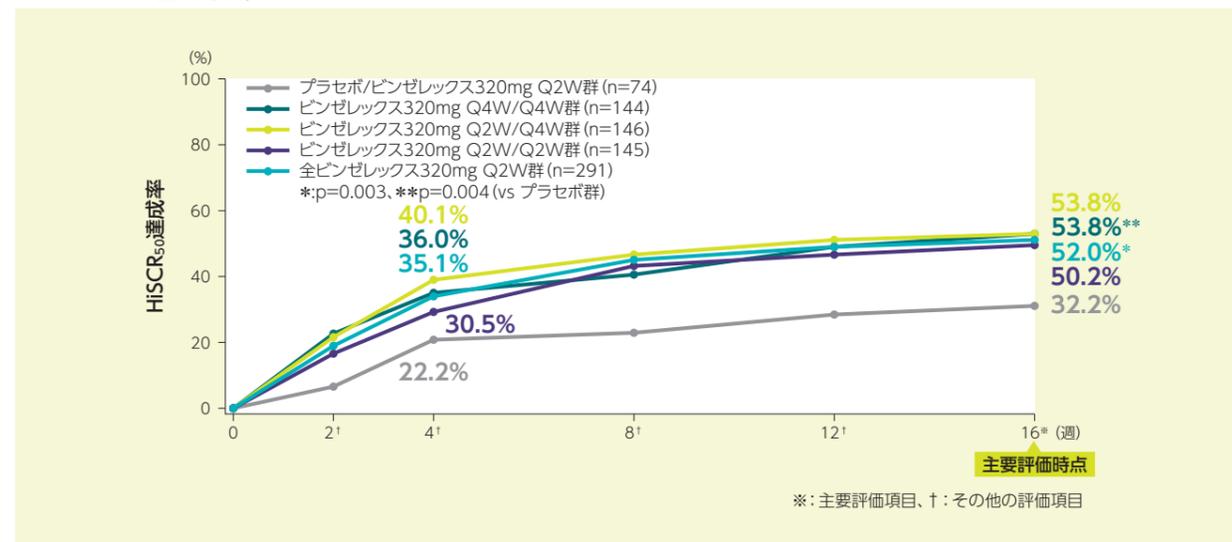
安全性
試験
及び
毒性
試験

有効成分に関する
知見
他

主要文献
他

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]

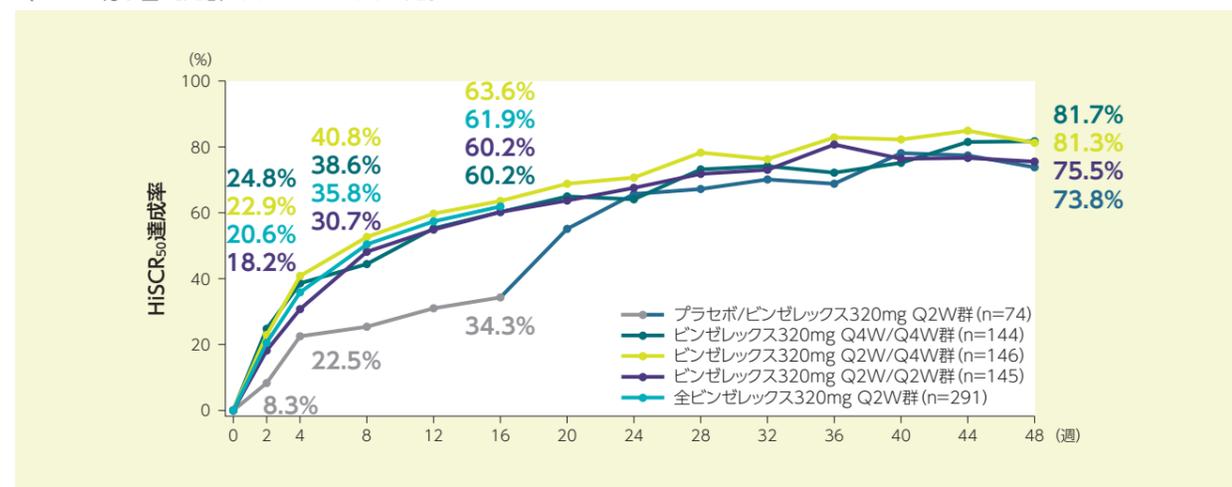
16週時のHiSCR₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群52.0%、ビンゼレックス320mg Q4W群53.8%、プラセボ群32.2%で、全ビンゼレックス320mg Q2W群及びビンゼレックス320mg Q4W群のプラセボ群に対する優越性が検証された(それぞれのプラセボ群に対するオッズ比: 2.287、2.422、97.5% CI: 1.220~4.291、1.221~ 4.804、p=0.003、0.004、ロジスティック回帰分析)。



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、両側検定、有意水準0.025

HiSCR₅₀達成率(OC) [その他の評価項目]

2週時のHiSCR₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群20.6%、ビンゼレックス320mg Q4W群24.8%、プラセボ群8.3%、4週時のHiSCR₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群35.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群38.6%、プラセボ群22.5%、16週時のHiSCR₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群61.9%、ビンゼレックス320mg Q4W群60.2%、プラセボ群34.3%であった。また48週時のHiSCR₅₀達成率はビンゼレックス320mg Q2W群75.5%、ビンゼレックス320mg Q4W群81.7%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で81.3%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では73.8%であった。

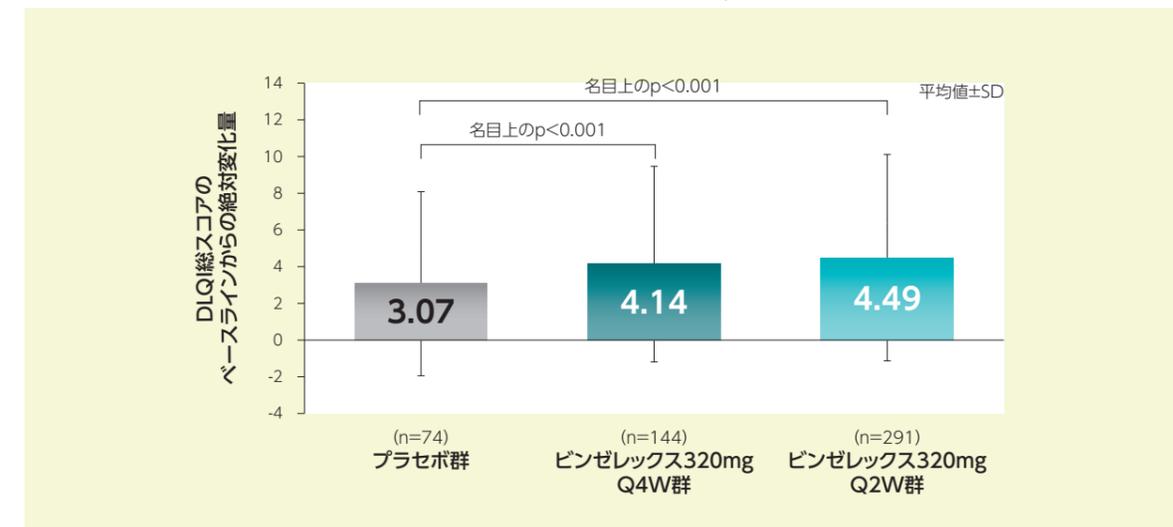


解析集団: 無作為化解析対象集団
OC(欠測値の補完を行わないデータ。本集団の中間事後の利用可能データは、すべてデータベースに記録されている通りに要約されており、欠落しているデータはすべて欠落したままで取り扱った)

HiSCR₅₀達成率: 膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから50%以上減少し、かつ膿瘍又は排膿性瘻孔の総数が増加しなかった患者の割合

DLQI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]

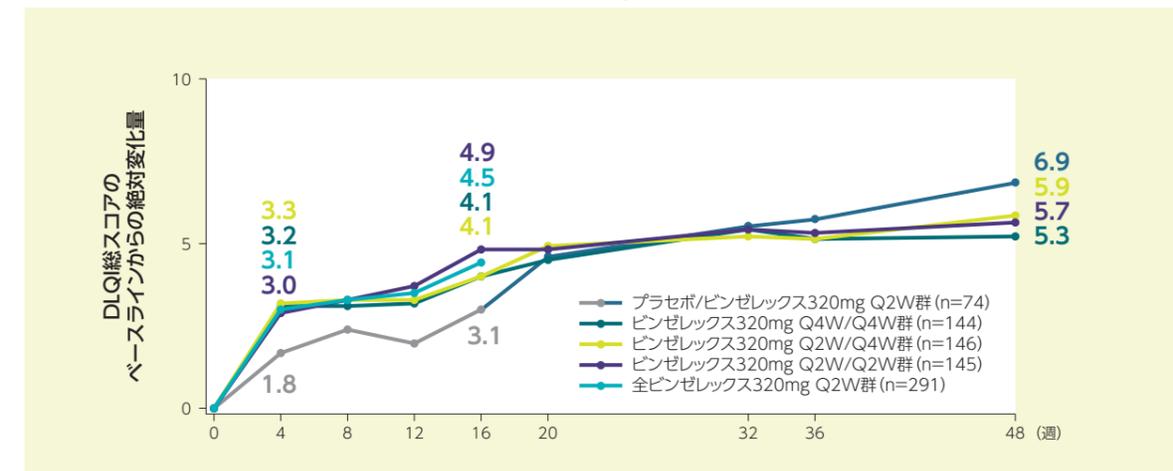
16週時のDLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量はビンゼレックス320mg Q2W群4.49、ビンゼレックス320mg Q4W群4.14、プラセボ群3.07で、全ビンゼレックス320mg Q2W群及びビンゼレックス320mg Q4W群はプラセボ群と比較して有意に上昇したことが示された(いずれも名目上のp=0.001、ANCOVA)。



解析集団: 無作為化解析対象集団
16週: プラセボ群間比較 ANCOVA(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 共変量: ベースライン値) MI、両側検定、有意水準0.025

DLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量(OC) [その他の評価項目]

4週時のDLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量は全ビンゼレックス320mg Q2W群3.1、ビンゼレックス320mg Q4W群3.2、プラセボ群1.8であった。16週時のDLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量は全ビンゼレックス320mg Q2W群4.5、ビンゼレックス320mg Q4W群4.1、プラセボ群3.1であった。また48週時のDLQI総スコアのベースラインからの絶対変化量はビンゼレックス320mg Q2W群5.7、ビンゼレックス320mg Q4W群5.3、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で5.9、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では6.9であった。

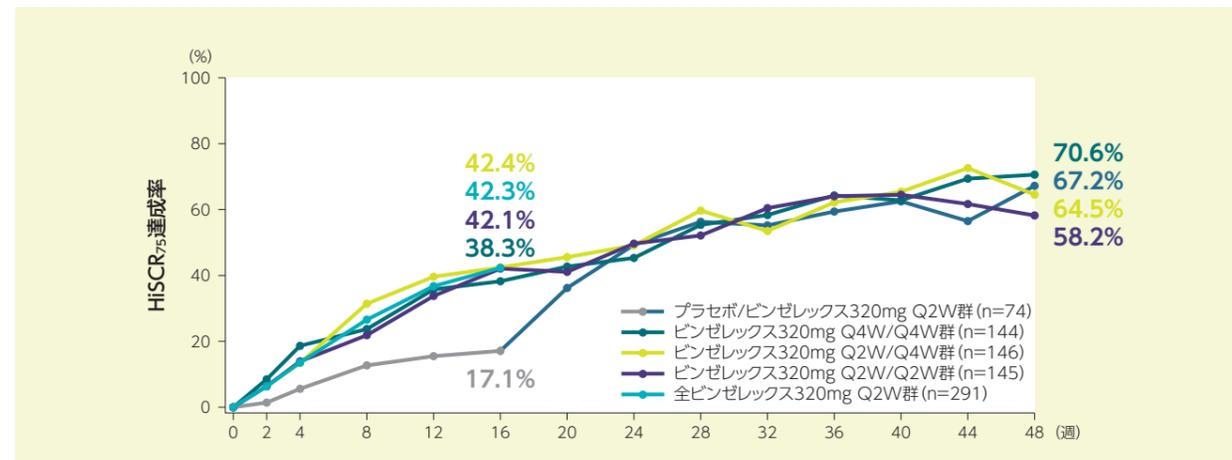


解析集団: 無作為化解析対象集団
OC(欠測値の補完を行わないデータ。本集団の中間事後の利用可能データは、すべてデータベースに記録されている通りに要約されており、欠落しているデータはすべて欠落したままで取り扱った)

DLQI総スコア: 0~30ポイントの範囲のスコアであり、スコアが高いほど健康関連QOLが低いことを示す。4ポイント以上の改善[皮膚疾患のQOL評価指標(DLQI)改善]は臨床的に意味のあるもの(臨床的に意味のある最小の差)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す

HiSCR₇₅達成率(OC) [その他の評価項目]

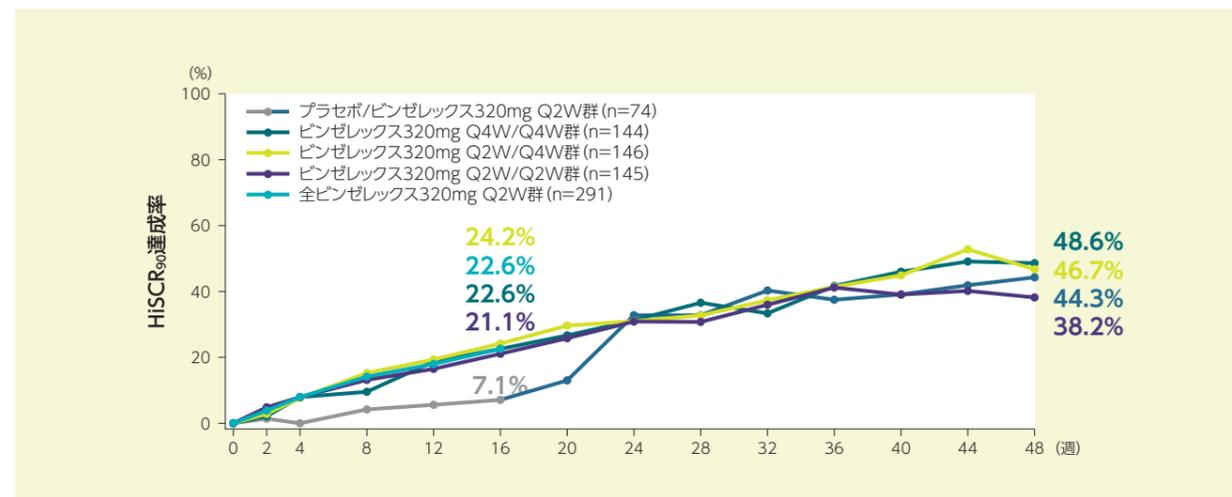
16週時のHiSCR₇₅達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群42.3%、ビンゼレックス320mg Q4W群38.3%、プラセボ群17.1%であった。また48週時のHiSCR₇₅達成率はビンゼレックス320mg Q2W群58.2%、ビンゼレックス320mg Q4W群70.6%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で64.5%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では67.2%であった。



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)

HiSCR₉₀達成率(OC) [その他の評価項目]

16週時のHiSCR₉₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群22.6%、ビンゼレックス320mg Q4W群22.6%、プラセボ群7.1%であった。また48週時のHiSCR₉₀達成率はビンゼレックス320mg Q2W群38.2%、ビンゼレックス320mg Q4W群48.6%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で46.7%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では44.3%であった。

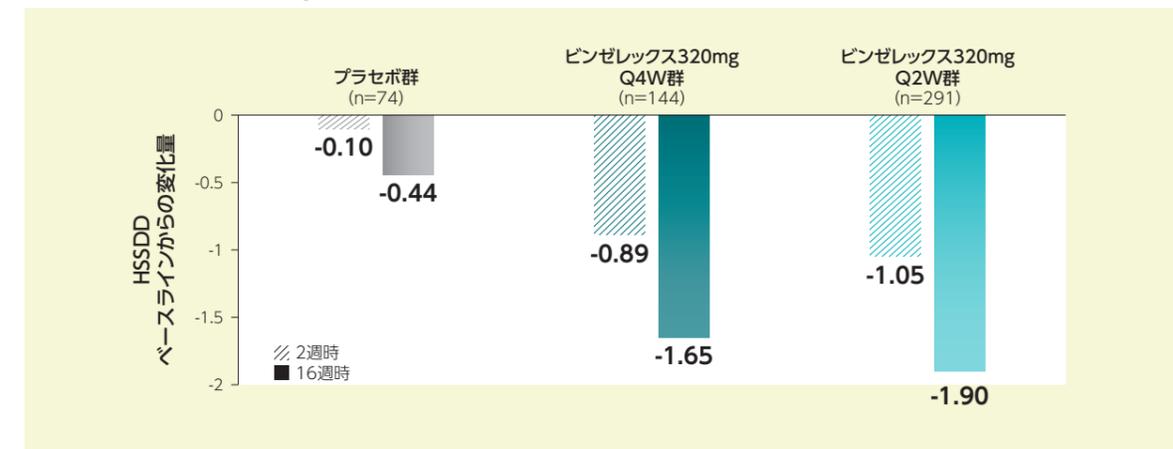


解析集団：無作為化解析対象集団
OC (欠測値の補完を行わないデータ。本集団の中間事象後の利用可能データは、すべてデータベースに記録されている通りに要約されており、欠落しているデータはすべて欠落したままで取り扱った)

HiSCR₇₅達成率：膿瘍及び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が増加しなかった患者の割合
HiSCR₉₀達成率：膿瘍及び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が増加しなかった患者の割合

2週時及び16週時のHSSDDのベースラインからの変化量(OC) [その他の評価項目]

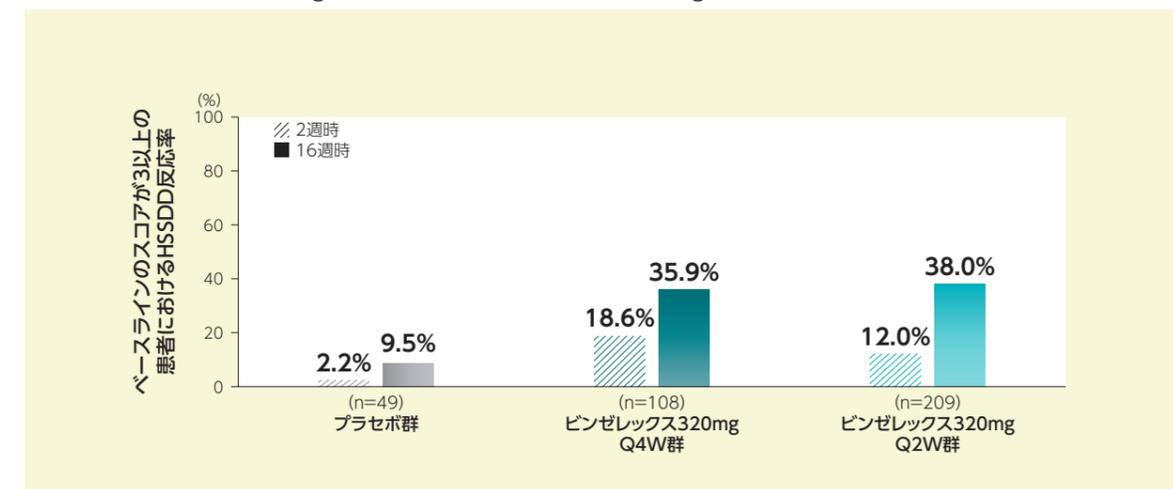
2週時のHSSDDのベースラインからの変化量はビンゼレックス320mg Q2W群-1.05、ビンゼレックス320mg Q4W群-0.89、プラセボ群-0.10であった。16週時のHSSDDのベースラインからの変化量はビンゼレックス320mg Q2W群-1.90、ビンゼレックス320mg Q4W群-1.65、プラセボ群-0.44であった。



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)

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) [その他の評価項目]

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%であった。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%であった。

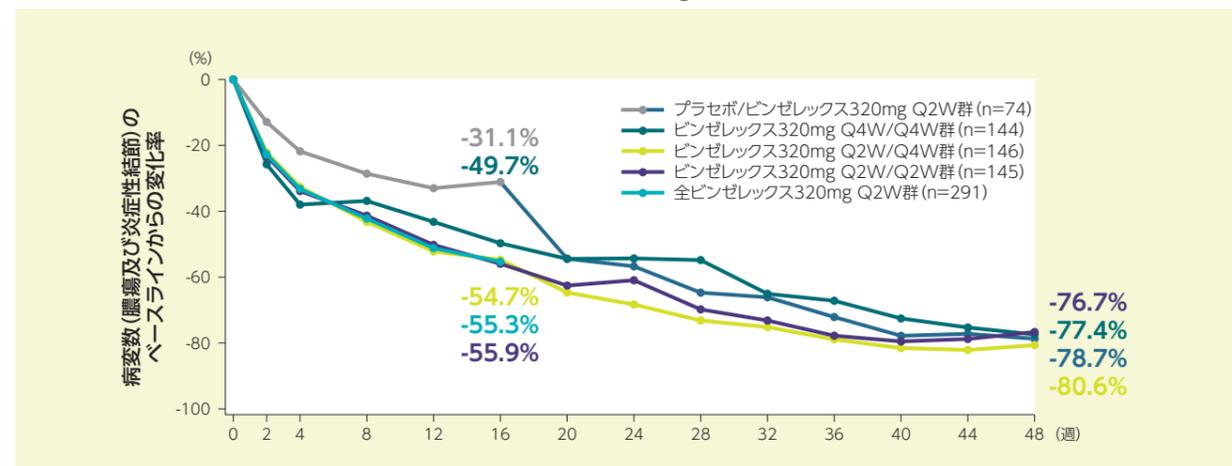


解析集団：無作為化解析対象集団
OC (欠測値の補完を行わないデータ。本集団の中間事象後の利用可能データは、すべてデータベースに記録されている通りに要約されており、欠落しているデータはすべて欠落したままで取り扱った)

HSSDD：最も強い皮膚疼痛スコア(化膿性汗腺炎症状の日誌で評価)
HSSDD反応率：1週間で最も強い皮膚疼痛スコアのベースラインからの減少が、臨床的に意義のある変化の基準以上であった患者の割合

病変数(膿瘍及び炎症性結節)のベースラインからの変化率(OC) [その他の評価項目]

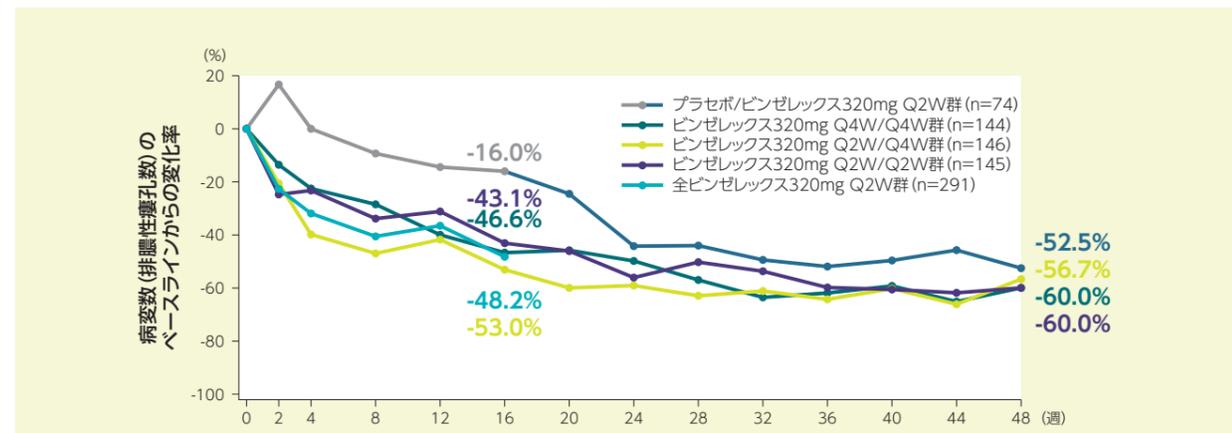
16週時の病変数(膿瘍及び炎症性結節)のベースラインからの変化率は全ビンゼレックス320mg Q2W群-55.3%、ビンゼレックス320mg Q4W群-49.7%、プラセボ群-31.1%であった。また48週時の病変数(膿瘍及び炎症性結節)のベースラインからの変化率はビンゼレックス320mg Q2W群-76.7%、ビンゼレックス320mg Q4W群-77.4%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で-80.6%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では-78.7%であった。



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(排膿性瘻孔)のベースラインからの変化率(OC) [その他の評価項目]

16週時の病変数(排膿性瘻孔)のベースラインからの変化率は全ビンゼレックス320mg Q2W群-48.2%、ビンゼレックス320mg Q4W群-46.6%、プラセボ群-16.0%であった。また48週時の病変数(排膿性瘻孔)のベースラインからの変化率はビンゼレックス320mg Q2W群-60.0%、ビンゼレックス320mg Q4W群-60.0%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で-56.7%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では-52.5%であった。

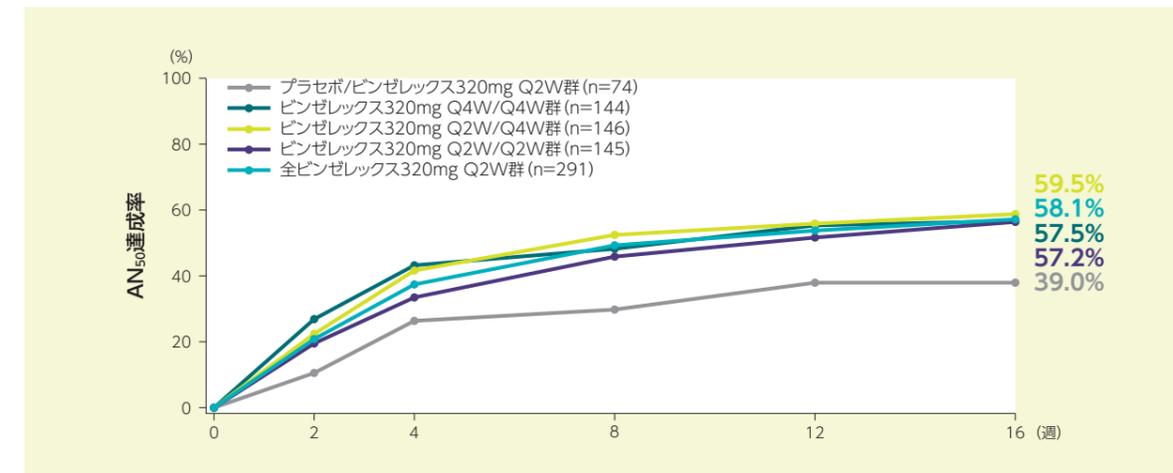


解析集団: 無作為化解析対象集団
OC (欠測値の補完を行わないデータ。本集団の中間事象後の利用可能データは、すべてデータベースに記録されている通りに要約されており、欠落しているデータはすべて欠落したままで取り扱った)

病変の再燃: 膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインから25%以上増加し、かつ絶対値として2ヵ所以上増加した場合
hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein (高感度C反応性蛋白)

AN₅₀達成率(mNRI ALL-ABX) [その他の評価項目]

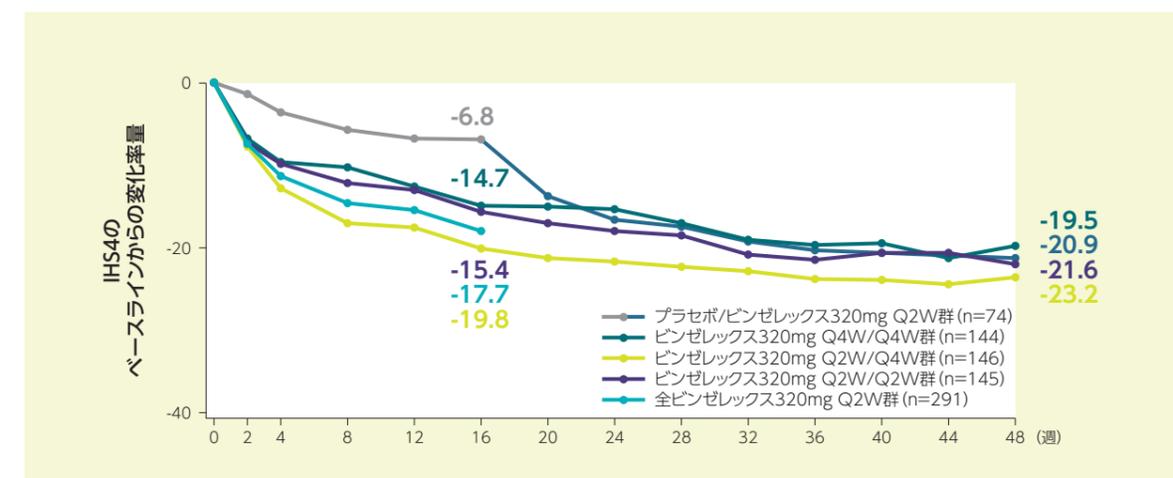
16週時のAN₅₀達成率は全ビンゼレックス320mg Q2W群58.1%、ビンゼレックス320mg Q4W群57.5%、プラセボ群39.0%であった。



解析集団: 無作為化解析対象集団
MI

IHS4のベースラインからの変化量(mNRI ALL-ABX) [その他の評価項目]

16週時のIHS4のベースラインからの変化量は全ビンゼレックス320mg Q2W群-17.7、ビンゼレックス320mg Q4W群-14.7、プラセボ群-6.8であった。また48週時のIHS4のベースラインからの変化量はビンゼレックス320mg Q2W群-21.6、ビンゼレックス320mg Q4W群-19.5、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で-23.2、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では-20.9であった。

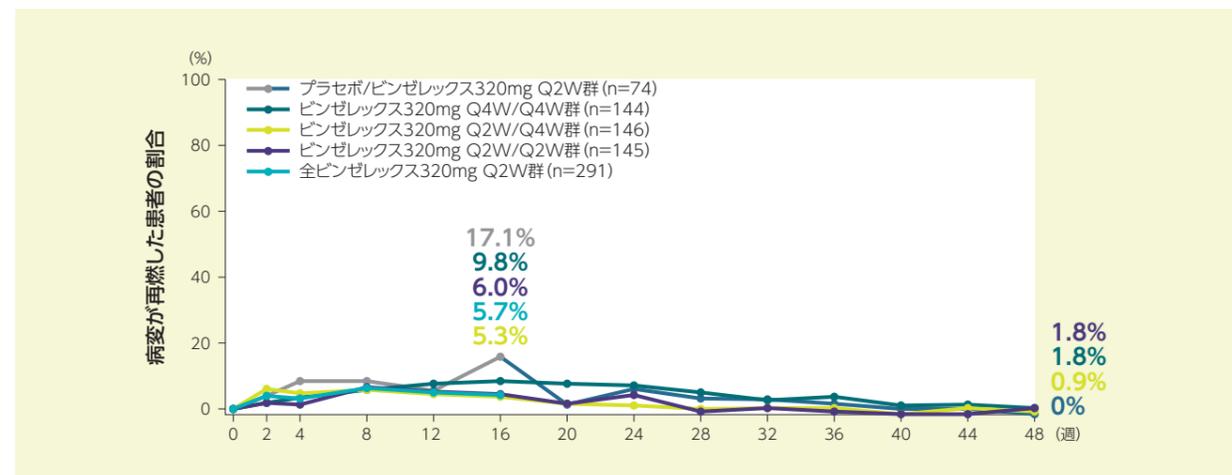


解析集団: 無作為化解析対象集団
MI

AN₅₀達成率: 膿瘍及び炎症性結節の総数がベースラインからそれぞれ50%以上減少した患者の割合
IHS4: 炎症性結節の総数×1、膿瘍の総数×2、排膿性瘻孔(瘻孔又は排膿路)の総数×4を合計して算出されるスコア

病変が再燃した患者の割合 (OC) [その他の評価項目]

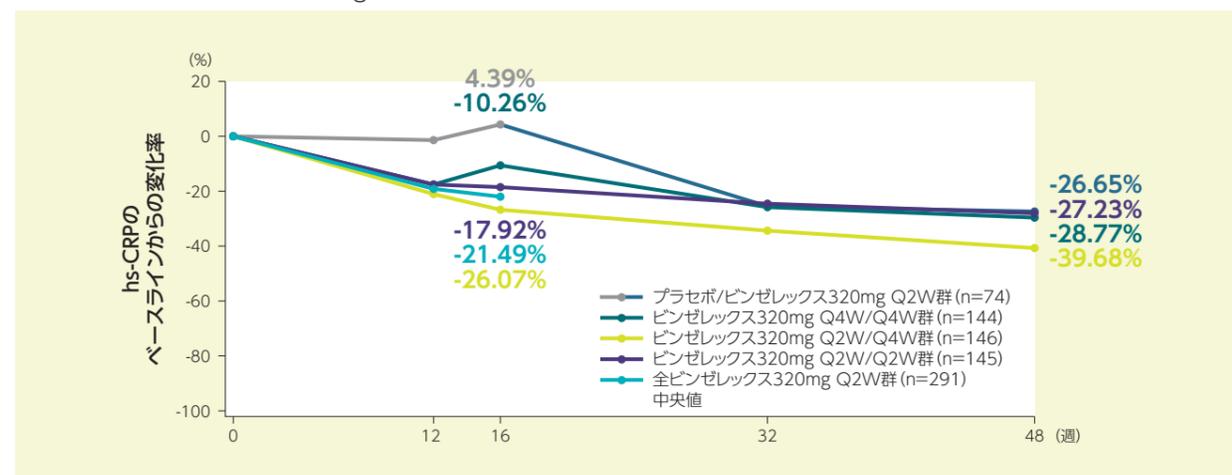
16週時の病変が再燃した患者の割合は全ビンゼレックス320mg Q2W群5.7%、ビンゼレックス320mg Q4W群9.8%、プラセボ群17.1%であった。また48週時の病変が再燃した患者の割合はビンゼレックス320mg Q2W群1.8%、ビンゼレックス320mg Q4W群1.8%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で0.9%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では0%であった。



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)

hs-CRPのベースラインからの変化率 (mNRI ALL-ABX) [その他の評価項目]

16週時のhs-CRPのベースラインからの変化率は全ビンゼレックス320mg Q2W群-21.49%、ビンゼレックス320mg Q4W群-10.26%、プラセボ群4.39%であった。また48週時のhs-CRPのベースラインからの変化率はビンゼレックス320mg Q2W群-27.23%、ビンゼレックス320mg Q4W群-28.77%、ビンゼレックス320mg Q2WからQ4Wに切り替えた群で-39.68%、プラセボからビンゼレックス320mg Q2Wに切り替えた群では-26.65%であった。



解析集団：無作為化解析対象集団
MI

有害事象

導入期間(0~16週)に治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全ビンゼレックス320mg Q2W群290例中105例(36.2%)、ビンゼレックス320mg Q4W群142例中38例(26.8%)、プラセボ群74例中8例(10.8%)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320mg Q2W群で口腔カンジダ症19例(6.6%)、注射部位反応9例(3.1%)、疲労及び頭痛各8例(2.8%)等、ビンゼレックス320mg Q4W群で外陰部腔カンジダ症7例(4.9%)、注射部位疼痛5例(3.5%)、口腔カンジダ症4例(2.8%)等、プラセボ群で下痢及び頭痛各2例(2.7%)、注射部位疼痛1例(1.4%)等であった。

重篤な有害事象は全ビンゼレックス320mg Q2W群で9例(汗腺炎2例、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、半月板損傷、横紋筋融解症、乳癌、月経多過、皮膚疼痛各1例)、ビンゼレックス320mg Q4W群で3例(鉄欠乏性貧血、急性胆嚢炎、胆石症、腓骨骨折、脛骨骨折各1例)、プラセボ群では認められず、試験中止に至った有害事象は、全ビンゼレックス320mg Q2W群で12例(汗腺炎3例、精神医学的評価異常2例、潰瘍性大腸炎、下痢、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、毛包炎、鼻咽頭炎、乳癌、片頭痛、適応障害、寝汗、皮膚疼痛、ほてり各1例)、ビンゼレックス320mg Q4W群で3例(顕微鏡的大腸炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、精神医学的評価異常、アルコール乱用各1例)、プラセボ群では認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

全期間(0~48週)に治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、全ビンゼレックス群501例中217例(43.3%)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、全ビンゼレックス群で口腔カンジダ症54例(10.8%)、毛包炎20例(4.0%)、外陰部腔カンジダ症及び湿疹各15例(3.0%)等であった。

重篤な有害事象は全ビンゼレックス群で24例(汗腺炎4例、皮膚疼痛2例等)、試験中止に至った有害事象は全ビンゼレックス群で27例(汗腺炎7例、精神医学的評価異常3例、顕微鏡的大腸炎及び下痢各2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。

(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)ではビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群47.2%、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群50.7%、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群で57.5%であった。

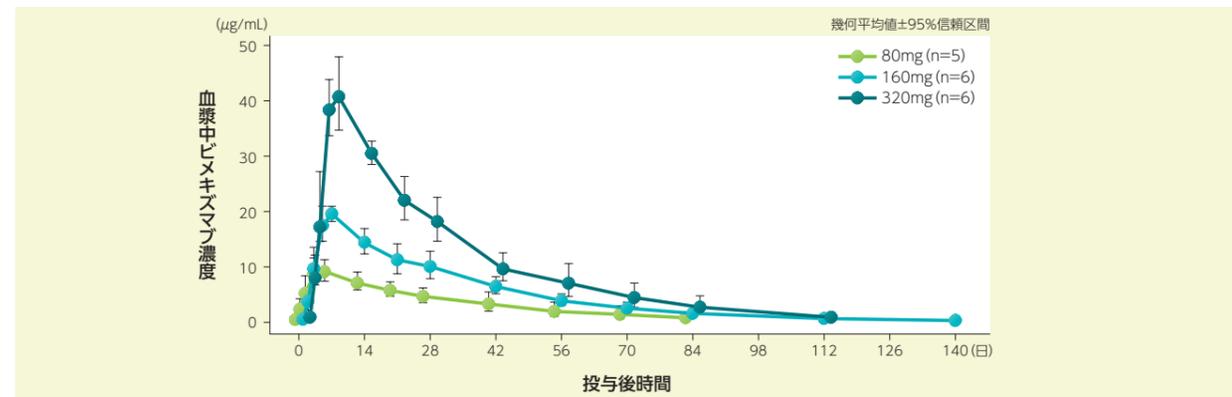
安全性追跡調査を含む全期間(導入期間+維持期間+安全性追跡調査期間)ではビンゼレックス320mg Q2W/Q2W群59.7%、ビンゼレックス320mg Q4W/Q4W群66.2%、ビンゼレックス320mg Q2W/Q4W群67.8%、プラセボ/ビンゼレックス320mg Q2W群では52.2%であった。

薬物動態

1 単回投与(健康成人)³⁸⁾

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-∞} (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-∞}、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。

2 反復投与(尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症患者)^{18,24)}

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。

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

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

■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。

3 反復投与(乾癬性関節炎患者)^{25,26)}

乾癬性関節炎患者にビメキズマブ160mgを4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、bDMARDの治療歴のない乾癬性関節炎で9.020µg/mL、TNFα阻害剤不応の乾癬性関節炎で8.223µg/mLであった。52週時点では、bDMARDの治療歴のない乾癬性関節炎で9.146µg/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

	bDMARDの治療歴のない乾癬性関節炎	TNFα阻害剤不応の乾癬性関節炎
ビメキズマブ160mgを4週間隔で皮下投与		
16週	9.020 (50.9) [13] ^a	8.223 (62.8) [8] ^b
52週	9.146 (55.9) [13] ^a	-

単位: µg/mL、幾何平均値(変動係数%) [例数]

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

b: BE COMPLETE試験(日本人コホート)の16週時のデータ

【試験方法】日本人の乾癬性関節炎患者にビメキズマブ160mgを4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。

4 反復投与(X線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎)^{30,31)}

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者にビメキズマブ160mgを4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14.764µg/mL、52週時点で17.668µg/mLであった。強直性脊椎炎患者にビメキズマブ160mgを4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11.131µg/mL、52週時点で10.768µg/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

	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎	強直性脊椎炎
ビメキズマブ160mgを4週間隔で皮下投与		
16週	14.764 (20.0) [6] ^a	11.131 (36.1) [8] ^b
52週	17.668 (20.4) [6] ^a	10.768 (58.4) [6] ^b

単位: µg/mL、幾何平均値(変動係数%) [例数]

a: BE MOBILE 1試験(日本人コホート)の16週及び52週時のデータ

b: BE MOBILE 2試験(日本人コホート)の16週時及び52週時のデータ

【試験方法】日本人の強直性脊椎炎およびX線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎患者にビメキズマブ160mgを4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-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)

5 反復投与(化膿性汗腺炎患者)³⁷⁾

化膿性汗腺炎患者にビメキズマブ320mgを16週目まで2週間隔、それ以降4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29.745 μ g/mL、48週時点で11.617 μ g/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

化膿性汗腺炎	
ビメキズマブ320mgの16週時まで2週間隔で皮下投与、16週以降4週間隔で皮下投与	
16週	29.745 (35.0) [5] ^{a)}
48週	11.617 (58.0) [5] ^{a)}

単位： μ g/mL、幾何平均値(変動係数%) [例数]
a) HS0004試験(日本人コホート)の16週及び48週時のデータ

【試験方法】日本人の化膿性汗腺炎患者にビメキズマブ160mgを16週時まで2週間隔で皮下投与、16週以降4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。

6 吸収(健康成人：外国人データを含む)^{39,40)}

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。

7 分布(尋常性乾癬患者：外国人データを含む)⁴⁰⁾

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。

8 代謝⁴¹⁾

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。

9 排泄(尋常性乾癬患者：外国人データを含む)⁴⁰⁾

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43 μ g/mL、定常状態のトラフ値は20 μ g/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30 μ g/mL、切り替え後のトラフ値は5 μ g/mLであった。

補足

胎盤通過性⁴¹⁾

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
- 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

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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〉

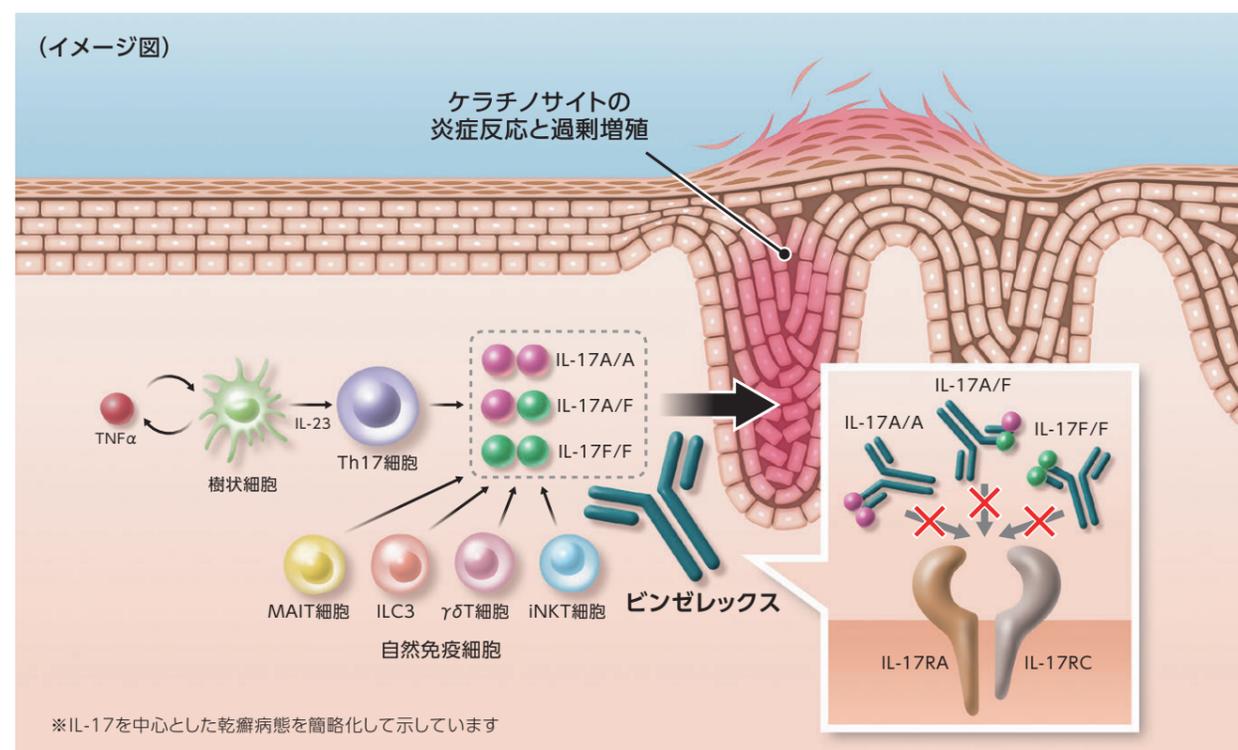
通常、成人にはビメキズマブ(遺伝子組換え)として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。

〈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。

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⁴²⁾。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⁴³⁾、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⁴⁴⁾。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TNF α 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⁴⁵⁾。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^{46~49)}。

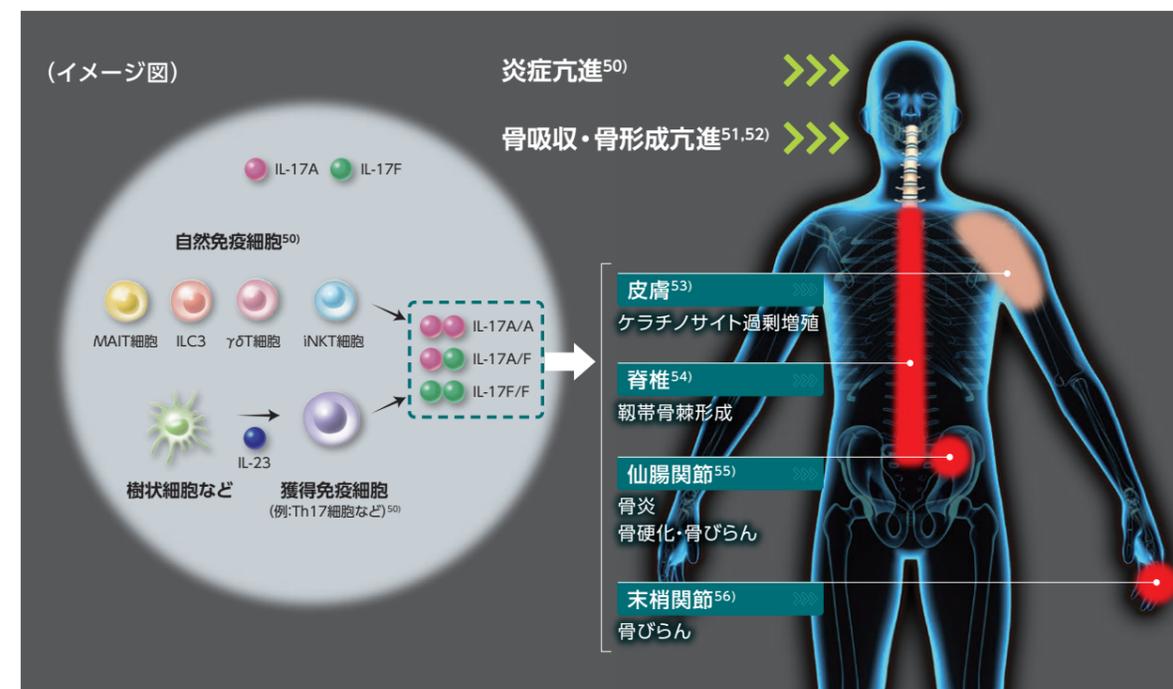


監修：東京山手メディカルセンター 皮膚科 診療部長 鳥居秀嗣 先生

乾癬性関節炎、強直性脊椎炎などの体軸性脊椎関節炎の病態において、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。

関節や脊椎などの病変部位では、活性化した樹状細胞から産生されるIL-13が獲得免疫リンパ球(MAIT/ $\gamma\delta$ T細胞)の分化を促進することでIL-17A及びIL-17Fの産生を誘導するが、自然免疫細胞(Th17細胞)からのIL-17A及びIL-17Fの産生はIL-12やIL-18の作用によって誘導される。

IL-17サイトカインファミリーで最も類似しているIL-17AとIL-17Fは、体軸性脊椎炎患者において発現の上昇が示されている。IL-17A及びIL-17Fは、単球や好中球の遊走、前骨芽細胞から骨芽細胞への分化や、前破骨細胞から破骨細胞への分化を促進する。その結果、炎症反応、骨髄浮腫、骨髄末端の靭帯骨棘形成、骨新生などがもたらされる。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、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎などの体軸性脊椎関節炎における炎症反応や骨髄浮腫、骨髄末端の靭帯骨棘形成、骨新生などを抑制する^{46~49)}。



監修：産業医科大学 医学部 第1内科講座 教授 田中 良哉 先生

化膿性汗腺炎の病態において、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。化膿性汗腺炎患者では好中球エラストラーゼ、IL-17A及びIL-17Fが皮膚病変部のみならず非病変部の検体にも存在し⁵⁷⁾、血中ではIL-17Aと比較してIL-17Fの濃度が高いことが示されている⁵⁸⁾。

両サイトカインを同時に阻害することでケラチノサイト及び皮膚線維芽細胞での炎症性遺伝子の発現⁵⁹⁾並びに好中球及び単球の走化性⁶⁰⁾をより効果的に抑制することが示されている。

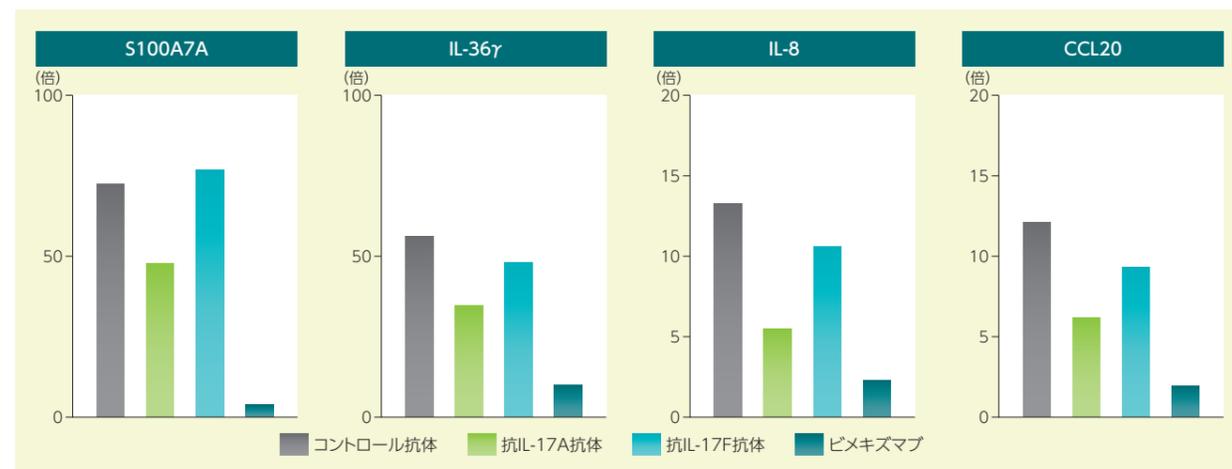
化膿性汗腺炎患者の皮膚生検から得られたデータから、臨床スコアの程度に応じて、ビメキズマブが好中球関連因子の発現を抑制したことが示された。Th17細胞培養上清で活性化した初代皮膚線維芽細胞の*in vitro*試験では、好中球の活性化又は増強に関連する遺伝子及びIL-1 β の発現を低下させる効果が、IL-17A又はIL-17Fを単独阻害する抗体と比較してビメキズマブで高いことが示された⁶¹⁾。

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、ケラチノサイトの活性化及び好中球の動員をより効果的に抑制し、皮膚の炎症性結節の減少/吸収並びに膿瘍及び瘻孔形成の防止をもたらすと考えられる。

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

炎症関連遺伝子発現に対する阻害作用 (*in vitro*)^{47,48)}

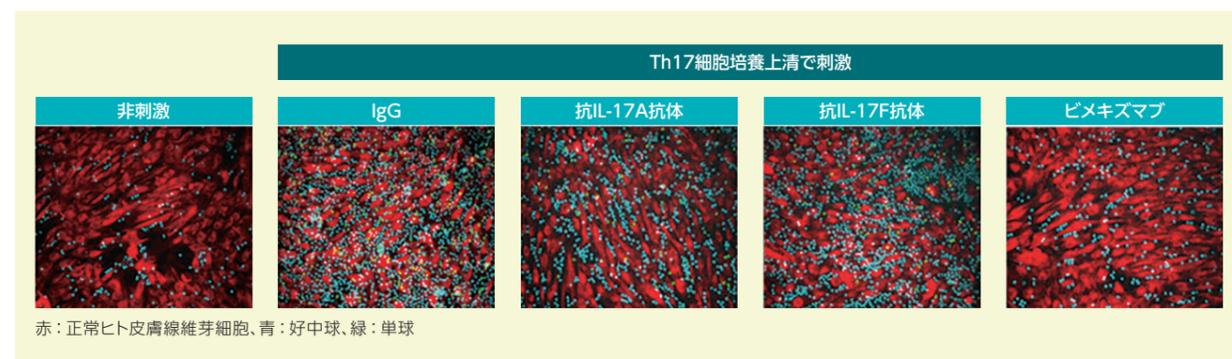
ビメキズマブによるIL-17AとIL-17Fの両方の阻害は、Th17細胞培養上清の刺激によるケラチノサイトにおける一連の炎症関連遺伝子の発現を抑制した。



【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*)^{48,49)}

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。



【試験方法】 トランスウェルプレート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)
K_o: 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)

MAIT細胞でのIL-17AおよびIL-17の産生促進におけるIL-12とIL-18の作用 (*in vitro*)⁴²⁾

CD8⁺MAIT細胞は、抗CD3/CD28抗体単独刺激下ではIL-17A又はIL-17Fをほとんど産生しなかったが、IL-12及びIL-18を追加すると、両サイトカイン(IL-17A及びIL-17F)が産生された。産生はIL-17Fに偏っており、IL-23には依存しなかった。また、IL-17A及びIL-17Fの多くは、MAIT細胞(CD161⁺Vα7.2⁺ CD8⁺)に由来するCD8⁺T細胞から産生された。

【試験方法】 ヒト末梢血由来の粘膜関連不変性T(MAIT)細胞及び分化抗原(CD)4⁺T細胞(適応免疫システム)の、T細胞受容体(TCR)刺激(IL-12/IL-18存在下又は非存在下、及びIL-23中和抗体存在下又は非存在下)に対するIL-17A及びIL-17F産生能力を、フローサイトメトリーを用いて検討した。

MAIT: mucosal-associated invariant T(粘膜関連不変性T)
PBMC: peripheral blood mononuclear cells(末梢血単核細胞)

開発の経緯

特許
ビメンゼレックスの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見他

主要文献他

安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験⁶²⁾

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)Lead II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 Lead II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⁶²⁾

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	静脈内：0、1、10、200	200	N/A	10mg/kgの5例で投与後26日目～42日目の間に液状便及び脱水が発現した。便検査で <i>Balantidium coli</i> が確認された。1例で全身状態悪化を認めた。
	皮下	皮下：0、10、200			

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)(休業期間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免疫フェノタイプ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 <i>Staphylococcus aureus</i> が確認された。膿瘍を排泄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)(休業期間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(<i>Balantidium coli</i>)が観察された。
	皮下		26週間(週1回)(休業期間21週間)	0、50、200

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)⁴¹⁾

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、50	<p>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。</p> <p>母動物において、被験物質と関連する可能性のある唯一の所見として、皮膚の変色及び魚鱗状/痂皮状の皮膚等、軽微～軽度で有害ではない皮膚の変化が全身の様々な部位で観察され、50mg/kgを投与した動物でわずかに高頻度であった。</p> <p>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カ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。</p> <p>出生児の内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。</p>

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

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(γ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。本剤は外箱にいら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

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。

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug
Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性
薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
その他

主要文献
他

- 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) Coates LC, et al.: J Rheumatol Suppl. 97: 65-66, 2021.
- 6) 日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会ほか: 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019. 日皮会誌. 129(13): 2675-2733, 2019.
- 7) 日本脊椎関節炎学会ほか: 脊椎関節炎診療の手引き 2020. 診断と治療社, 2020.
- 8) Braun J, et al.: J Rheumatol. 43(9): 1704-1712, 2016.
- 9) Sabat R, et al.: Nat Rev Dis Primers. 6(1): 18, 2020.
- 10) Hendricks AJ, et al.: Dermatology. 237(1): 81-96, 2021.
- 11) 葉山 惟大ほか: 日皮会誌. 131(1): 1-28, 2021.
- 12) 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。
- 13) Cho KA, et al.: Int Immunol. 24(3): 147-158, 2012.
- 14) Schlapbach C, et al.: J Am Acad Dermatol. 65(4): 790-798, 2011.
- 15) 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)
- 16) 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。
- 17) Zheng J.: Br J Dermatol. 176: 576, 2017.
- 18) 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)
- 19) 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。
- 20) 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)
- 21) 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。
- 22) 承認時申請資料: 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 PS0015試験 (BE RADIANT試験)
- 23) 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。
- 24) 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)
- 25) 承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 PA0010試験 (BE OPTIMAL試験)
- 26) 承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 PA0011試験 (BE COMPLETE試験)
- 27) 承認時評価資料: 海外第Ⅱ相二重盲検比較試験 [用量設定試験] PA0008試験 (BE ACTIVE試験)
- 28) 承認時参考資料: 海外第Ⅱ相非盲検継続投与試験 PA0009試験 (BE ACTIVE OLE試験)
- 29) Coates LC, et al.: Arthritis Rheumatol. 74(12): 1959-1970, 2022.
利益相反: 本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。
- 30) 承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 AS0010試験 (BE MOBILE-1試験)
- 31) 承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 AS0011試験 (BE MOBILE-2試験)
- 32) Van der Heijde D, et al.: Ann Rheum Dis. 82(4): 515-526, 2023.
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。
- 33) 承認時評価資料: 海外第Ⅱ相二重盲検比較試験 [用量設定試験] AS0008試験 (BE AGILE試験)
- 34) 承認時参考資料: 海外第Ⅱ相非盲検継続投与試験 AS0009試験 (BE AGILE OLE試験)
- 35) Baraliakos X, et al.: Arthritis Rheumatol. 74(12): 1943-1958, 2022.
利益相反: 本研究の研究資金はUCB Pharmaから提供を受けたものである。
- 36) 承認時評価資料: 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験 HS0003試験 (BE HEARDI試験)
- 37) 承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験 HS0004試験 (BE HEARDIⅡ試験)
- 38) 承認時評価資料: 臨床薬理試験成績 UPO042試験
- 39) 承認時評価資料: 母集団薬物動態解析結果 CL0453
- 40) 承認時評価資料: 母集団薬物動態解析結果 CL0485
- 41) 承認時評価資料: カニクイザルを用いたePPND試験
- 42) 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。
- 43) Brembilla NC, et al.: Front Immunol. 9: 1682, 2018.
- 44) Kolbinger F, et al.: J Allergy Clin Immunol. 139: 923-932, 2017.
- 45) Nestle FO, et al.: Nat Rev Immunol. 9: 679-691, 2009.
- 46) 社内資料: ビメキズマブのIL-17A及びIL-17Fに対する選択的結合 (2022年1月20日承認, CTD 2.6.2.2.1.3)
- 47) 承認時評価資料: IL-17AとIL-17Fの中和作用
- 48) 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
- 49) 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
- 50) Navarro-Compán V, et al.: Front Immunol. 14: 1191782, 2023.
- 51) McGonagle DG, et al.: Ann Rheum Dis. 78(9): 1167-1178, 2019.
- 52) Shah M, et al.: RMD Open. 6(2): e001306, 2020.
- 53) Nestle FO, et al.: Nat Rev Immunol. 9(10): 679-691, 2009.
- 54) Poddubnyy D, et al.: Curr Rheumatol Rep. 19(9): 55, 2017.
- 55) Lambert RG, et al.: Ann Rheum Dis. 75(11): 1958-1963, 2016.
- 56) Ory PA, et al.: Ann Rheum Dis. 64 Suppl 2(Suppl 2): ii55-7, 2005.
- 57) 社内資料: 化膿性汗腺炎の皮膚病変の組織学的特徴 (2024年9月24日承認, CTD 2.6.2.2.1.2)
- 58) Sayed C, et al.: SKIN J Cutan Med.8(1): s349.

- 59) 試験番号40001882(初回承認申請資料M4.2.1.1)
- 60) 試験番号40001876(初回承認申請資料M4.2.1.1)
- 61) 社内資料: 海外第Ⅱ相試験 HS0001試験に参加した化膿性汗腺炎患者の皮膚検体を用いたトランスクリプトーム解析 (2024年9月24日承認, CTD 2.6.2.2.1.3)
- 62) ビンゼレックス皮下注160mg シリンジ/オートインジェクター/インタビューフォーム 2024年9月改訂(第5版)

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)

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性
薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
知見
その他

主要文献
他

製造販売業者の氏名又は 名称及び住所／作成又は改訂年月

● 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

● 作成又は改訂年月

2024年9月改訂

開発の経緯

特性
ビンゼレックスの

Drug
Information

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見
他

主要文献
他