

化膿性汗腺炎における ビメキズマブ^{*}の使用上の注意

日本皮膚科学会 乾癬分子標的薬安全性検討委員会

2024年9月25日

*ヒト化抗ヒトIL-17A/IL-17Fモノクローナル抗体製剤

商品名：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

はじめに

- ビメキズマブ（商品名：ビンゼレックス®）は、IL-17AとIL-17Fをともに選択的かつ直接的に阻害するヒト化モノクローナルIgG1抗体で¹、2022年1月に、既存治療で効果不十分な「尋常性乾癬」、「膿疱性乾癬」、「乾癬性紅皮症」に対して製造販売承認を取得し、2023年12月に「乾癬性関節炎」および「強直性脊椎炎」、「X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」への適応追加の承認を取得している抗体製剤である。
- 2024年9月、ビメキズマブの化膿性汗腺炎（HS）に対する適応追加が承認された。本邦において、アダリムマブ（ヒュミラ®）に次ぐHSに対する2番目の生物学的製剤ではあるが、TNFαを標的とするアダリムマブとは異なり、ビメキズマブはIL-17AおよびIL-17Fを標的とする薬剤であり、抗IL-17製剤としては本邦では初のHSに対する生物学的製剤である。
- HSに対するビメキズマブの使用に際しては、日本皮膚科学会による「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022年版）」¹ に則るものとする。
 - 皮膚科での使用は「医師および医療施設の条件（2024年8月21日一部改訂）」² に準ずるものとする。
 - 既存の適応症である尋常性乾癬や乾癬性関節炎に対して使用する際と同様に、問診および結核検査やB型肝炎検査など投与前スクリーニングを行うとともに、投与開始後は定期的に検査を実施する。
また、投与開始前に、患者に口腔カンジダ症の発現の可能性を伝えると共に、義歯を含め口腔内を清潔に保つ、乾燥を防ぐ、口腔粘膜を傷つけない、などの発現を予防する指導を行い、投与開始後は口腔周囲の痛みや違和感に関する問診を行うなど、口唇および口腔（食道）粘膜、外陰部などのカンジダ症の症状には十分注意する。

1. 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022年版）；日皮会誌：132（10），2271-2296，2022（令和4）[kansen2022_20221120.pdf](https://www.kansensho.go.jp/kyosei/kansen2022_20221120.pdf) ([dermatol.or.jp](https://www.kansensho.go.jp/))

2. 乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2022年版）「医師および医療施設の条件（2024年8月21日一部改訂）」；[医師及び医療施設の条件_20240821.pdf](https://www.kansensho.go.jp/kyosei/isho-iyaku/20240821.pdf) ([dermatol.or.jp](https://www.kansensho.go.jp/))

効能又は効果、および効能又は効果に関連する注意

<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

<効能又は効果に関する注意（化膿性汗腺炎）>

- 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。
- 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。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。

- ビメキズマブの化膿性汗腺炎に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(BE HEARD試験)¹ではHurley II以上の患者が対象とされ、Hurley Iの患者での有効性及び安全性は確立していないが、Hurley I患者にビメキズマブを使用できないわけではない。しかしながら、「化膿性汗腺炎診療の手引き 2020」²で推奨されている局所療法や抗菌薬による全身療法で、炎症性結節や膿瘍、排膿、痛みなどの臨床症状が残存または再発を繰り返す場合に、ビメキズマブによる治療を検討する。
- 化膿性汗腺炎では、二次的な細菌感染や外科治療との組み合わせによる治療を行うことが少なくないため、ビメキズマブ投与開始時や投与中の病変部位または外科治療箇所での細菌感染症に対する適切な管理を実施すること。

1. Kimball AB, et al. Lancet 2024;403:2504-2519. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00101-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00101-6/fulltext)

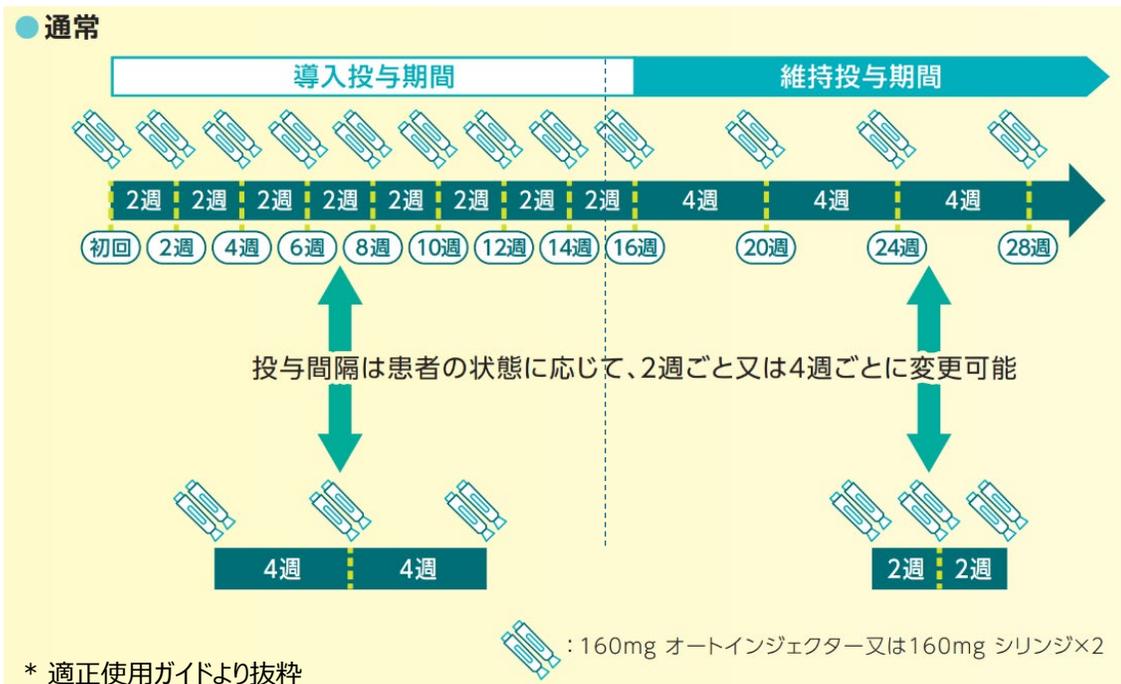
2. 葉山惟大,他. 日皮会誌:131(1),1-28,20211(令和3) [日本皮膚科学会雑誌第131巻第1号\(jst.go.jp\)](http://www.jst.go.jp)

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

<用法及び用量>

<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。



<フレキシブルな投与方法に関する解説>¹

- 臨床試験における安全性、有効性及び曝露-反応データを含む全体的な結果から、成人にはビメキズマブ（BKZ）として、1回320mgを初回から16週までは2週間隔（Q2W）で皮下注射し、以降は4週間隔（Q4W）で皮下注射することが適切であると考えられた。
- しかしながら、長期継続試験（HS0005試験）開始時にBKZ 320mg Q4W群に割り付けられ、変更条件を満たしてQ2W投与に変更された被験者の各有効性評価において、投与間隔短縮後に改善傾向が認められていることから、維持投与期間に、個々の患者の状態に応じてQ2W投与も可能とする設定が適切であるとされた。
- また、導入期間においてもBKZ 320mg Q4W投与による有効性も認められていることを考慮し、本剤についての十分な知識とHS治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで本剤が使用されることを踏まえ、医師が患者の状態を総合的に判断して本剤の投与間隔を選択することは可能とされた。

* BE HEARD I 及び II の 2 試験において、BKZ 320mg Q2W 群では、いずれの試験においても、主要評価項目であるWeek 16のHiSCR50 達成率で、PBO 群と比較して臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意（有意水準両側2.5%）な結果が示された。一方、BKZ 320mg Q4W 群では、主要評価項目で統計学的に有意な結果が示されたのはBE HEARD I 試験のみであった。

- HSに対する用法用量は、乾癬や乾癬性関節炎、脊椎関節炎の用法用量とは異なるため注意すること。
- HSに対し本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、4週間隔以内の投与の場合のみ自己注射も可能である。患者による在宅自己注射の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

警告・禁忌および特定の背景を有する患者に関する注意

化膿性汗腺炎における警告・禁忌および特定の背景を有する患者に関する注意は、既存の適応症と同一であり、詳細については「添付文書」¹および「ビンゼレックス® 適正使用ガイド」²、「インタビューフォーム」³を参照されたい。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

特定の背景を有する患者に関する注意

合併症・既往歴等のある患者

- 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
- 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
- 炎症性腸疾患の患者

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。

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。

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。

1. 添付文書（電子化された添付文書）[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（ucbcares.jp）](#)

2. ビンゼレックス®適正使用ガイド [proper-use-guide（ucbcares.jp）](#)

3. インタビューフォームより一部抜粋 [interview-form（ucbcares.jp）](#)

副作用

ビメキズマブの化膿性汗腺炎に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（BE HEARD I およびBE HEARD II 試験）において、全体的な安全性プロファイルは他の適応症における臨床試験と同様で、新たな安全性シグナルは確認されなかった。¹⁻⁴

<臨床試験における有害事象発現状況>

* ビンゼレックス® 適正使用ガイドより抜粋⁵

化膿性汗腺炎患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における安全性併合解析

● 重篤な感染症

重篤な感染症の有害事象は22/1,041例（2.1%）報告され、2例以上報告された重篤な感染症の有害事象は、蜂巣炎3例（0.3%）、コロナウイルス感染2例（0.2%）であった。4例に認められた重篤な感染症に該当する有害事象は、試験薬と関連ありと判断された。

● 好中球減少症

好中球減少症の有害事象は2/1,041例（0.2%）報告され、好中球減少症及び好中球数減少はいずれも非重篤で、重症度は軽度であり、試験薬と関連なしと判断された。

● 炎症性腸疾患

「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象は8/1,041例（0.8%）報告された。このうち「definite IBD」と判定された有害事象が7例、「probable IBD」と判定された有害事象が2例であった。なお、1例は「definite IBD」と判定された有害事象と「probable IBD」と判定された有害事象を両方発現した。「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象の多く（62.5%）の転帰は回復と報告された。

● 悪性腫瘍

悪性腫瘍の有害事象は9/1,041例（0.9%）報告され、副腎癌、乳癌、乳管内増殖性病変、ホジキン病、舌扁平上皮癌、腎明細胞癌、基底細胞癌、ケラトアカントーマ、乳頭様甲状腺癌が各1例（0.1%未満）であった。舌扁平上皮癌は重篤で、重症度は中等度、治療薬との因果関係ありと判断されたが、試験中止には至らなかった。

● カンジダ感染

カンジダ感染の有害事象は193/1,041例（18.5%）報告され、口腔カンジダ症142例（13.6%）、外陰部腔カンジダ症37例（3.6%）、皮膚カンジダ24例（2.3%）等で、性器カンジダ症及び中咽頭カンジダ症各1例が重篤な真菌感染症と診断され、性器カンジダ症は重症度が高度、試験薬と関連ありと判断され、投与を中止した。中咽頭カンジダ症は重症度が中等度、試験薬と関連ありと判断され、試験薬の投与を中断した。いずれも転帰は回復であった。

1. Reich K et al. N Engl J Med 2021;385:142–52; 2. Merola JF et al. Lancet 2023;401:38–48; 3. van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis 2023;82:515–26;

4. Kimball A et al. Lancet 2023; 401:747–61; 5. ビンゼレックス®適正使用ガイド [proper-use-guide \(ucbcares.jp\)](https://www.ucbcares.jp/proper-use-guide) ;

HSに対する適正使用と治療アルゴリズム

ビメキズマブの国際共同第2相臨床試験¹にて、参照群としてアダリムマブ群が設定され、ビメキズマブはアダリムマブに対して非劣勢（同等の項とみなせる）と示したが、両者の使い分けや優先順位については現時点で明確なエビデンスはない。

「化膿性汗腺炎診療の手引き 2020」²において、アダリムマブの使用に関して下記の提言がされており、ビメキズマブの使用に際してもアダリムマブと同様の適正使用を推奨する。

<使用に際しての注意点>

- ✓HS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。
- ✓HS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を実施すること。
- ✓HSはSCCの発生母地となりうることが知られており、特に本邦に多い臀部の広範囲な病変の一部から、悪性度の高いいわゆる癬痕癌の発生が少なからず認められている。導入時および投与中においては有棘細胞癌（SCC）について十分注意すること。

<手術と生物学的製剤治療に関する提案>

本邦に多い臀部病変については、広範囲な場合、SCCの発生母地となりうることが知られており、以下の方針を提案する。

- ① 広範囲な局面を形成している場合：ある程度アダリムマブ等で炎症を抑制し、範囲を縮小させた後に外科的全切除を行う。
- ② 孤立性病変が多発している場合など：可能な限り外科的切除を行い、切除後の新生、再発の抑制あるいは残存病変に対し、アダリムマブ等の投与を考慮する。

「化膿性汗腺炎診療の手引き 2020」²より一部抜粋改変

【参考】近年、HSに対する様々な治療アルゴリズム提言がされているので、参考として以下に記載する。

- 新・皮膚科セミナー 化膿性汗腺炎診療「化膿性汗腺炎の抗体製剤」³において葉山は、HSに対する生物学的製剤の投与時期については明確なエビデンスがないものの、瘻孔や癬痕など不可逆性の変化が生じる前に投与を開始することが望ましいとしている。実際に、アダリムマブでの検討で治療開始が遅れるほどHiSCR達成率が低下することが報告⁴されている。
- 新・皮膚科セミナー 化膿性汗腺炎診療「化膿性汗腺炎のトータルマネージメント～薬物療法を中心に～」⁵において、前川は改訂Hurley分類を用いた生物学的製剤と外科的治療の治療アルゴリズム案を提案している。
- 海外においても、北米においては2019年にHS診療マネージメントガイドライン⁶が、欧州では2024年にドイツにおけるHS治療ガイドライン（S2kガイドライン）⁷が発表され、それぞれHSにおける生物学的製剤の位置づけについて提言されているため、併せて参照されたい。

1. Sophie Glatt, MD et al. JAMA Dermatol. 2021;157(11):1279-1288; DOI: [10.1001/jamadermatol.2021.2905](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.2905). 2. 葉山惟大,他. 日皮会誌:131(1),1-28,20211（令和3）[日本皮膚科学会雑誌第131巻第1号 \(jst.go.jp\)](http://www.jst.go.jp/).

3. 葉山惟大. 新・皮膚科セミナー 化膿性汗腺炎診療「化膿性汗腺炎の抗体製剤」, 日皮会誌 : 134(7), 1861-1868. 2024（令和6）, 4. Marzano AV, et al, Br J Dermatol, 2021;184:133-140,

5. 前川武雄.新・皮膚科セミナー 化膿性汗腺炎診療「化膿性汗腺炎のトータルマネージメント～薬物療法を中心に～」,日皮会誌 : 134(7),1855-1860, 2024.

6. Alikhan, et al. : J Am Acad Dermatol. 81 : 91-101, 2019. DOI: [10.1016/j.jaad.2019.02.068](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.068). 7. Zouboulis CC, et al.: J Dtsch Dermatol Ges. 22(6):868-889, 2024. DOI: [10.1111/ddg.15412](https://doi.org/10.1111/ddg.15412)