

目次

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. 製品開発の根拠 | 8 |
| 1.1 目標適応症（乾癬）の背景 | 8 |
| 1.2 目標適応症に対する現在の治療法及び本剤開発の意義 | 9 |
| 1.3 目標適応症に対する本剤開発の意義 | 10 |
| 1.4 乾癬を対象とした第 III 相臨床開発プログラムの概略 | 11 |
| 1.4.1 主要な第 III 相臨床試験 | 11 |
| 1.4.2 第 III 相非盲検継続試験（PS0014 試験） | 17 |
| 1.4.3 自己注射を評価した試験 | 18 |
| 1.4.4 第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験） | 19 |
| 1.5 目標適応症と推奨用量 | 19 |
| 1.6 試験デザインの検討 | 20 |
| 1.7 規制当局との治験相談に関わる経緯 | 21 |
| 1.7.1 米国及び欧州 | 21 |
| 1.7.2 日本 | 23 |
| 2. 生物薬剤学に関する概括評価 | 26 |
| 2.1 製造及び製造工程の開発の概要 | 26 |
| 2.2 BKZ 皮下投与時のバイオアベイラビリティ | 26 |
| 2.3 市販予定製剤を用いた自己注射に関するデータ | 26 |
| 2.3.1 市販予定製剤の開発 | 26 |
| 2.3.2 BKZ の自己注射に関するデータ | 27 |
| 2.3.3 注射部位に関するデータ | 27 |
| 3. 臨床薬理に関する概括評価 | 27 |
| 3.1 BKZ の臨床薬理 | 28 |
| 3.2 BKZ の薬物動態 | 28 |
| 3.3 免疫原性 | 29 |
| 3.4 用法・用量選択の根拠 | 30 |
| 4. 有効性の概括評価 | 34 |
| 4.1 主な試験デザイン | 34 |
| 4.1.1 試験デザイン | 34 |
| 4.1.2 有効性評価項目 | 36 |
| 4.1.3 統計手法 | 37 |
| 4.2 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 | 38 |
| 4.3 第 III 相臨床試験の有効性の結果 | 40 |
| 4.3.1 導入期間の有効性 | 43 |
| 4.3.2 維持期間の有効性 | 46 |
| 4.3.3 実薬対照との有効性の比較 | 46 |
| 4.3.3.1 ウステキヌマブとの有効性の比較 | 47 |
| 4.3.3.2 アダリムマブとの有効性の比較 | 49 |
| 4.3.3.3 セクキヌマブとの有効性の比較 | 53 |
| 4.3.4 治療離脱、再燃が認められるまでの時間、再投与及びリバウンド | 55 |
| 4.3.5 部分集団における有効性 | 57 |
| 4.3.6 日本人集団の有効性 | 58 |

| | | |
|---------|---------------------------------|----|
| 4.3.6.1 | 尋常性乾癬 | 58 |
| 4.3.6.2 | 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症 (PS0014 試験コホート B) | 59 |
| 4.4 | BKZ の自己注射 | 60 |
| 4.5 | 有効性の結論 | 60 |
| 5. | 安全性の括弧評価 | 62 |
| 5.1 | 安全性評価、試験対象集団の特性及び曝露状況 | 62 |
| 5.1.1 | 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 | 65 |
| 5.1.2 | 曝露状況 | 65 |
| 5.2 | 有害事象 | 66 |
| 5.2.1 | 有害事象の発現例数の概要 | 66 |
| 5.2.2 | 比較的好くみられる有害事象 | 68 |
| 5.2.3 | 重篤な有害事象 | 68 |
| 5.2.3.1 | 死亡 | 68 |
| 5.2.3.2 | その他の重篤な有害事象 | 69 |
| 5.2.4 | その他の重要な有害事象 | 69 |
| 5.2.4.1 | 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 69 |
| 5.2.4.2 | その他の注目すべき有害事象 | 70 |
| 5.2.5 | 他の乾癬病型の発現 | 79 |
| 5.2.6 | 抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象 | 79 |
| 5.2.7 | 用法・用量別の有害事象 | 80 |
| 5.2.8 | その他の有害事象の解析 (Pool S5) | 80 |
| 5.2.9 | 機器による有害作用の解析 | 81 |
| 5.2.10 | 副作用 | 81 |
| 5.2.11 | 実薬対照にみられた有害事象 | 82 |
| 5.3 | 臨床検査、バイタルサイン、身体検査所見及び心電図 | 82 |
| 5.4 | 部分集団解析 | 82 |
| 5.4.1 | 尋常性乾癬を有する日本人集団における安全性 | 83 |
| 5.4.1.1 | PS0009 試験の尋常性乾癬を有する日本人集団 | 83 |
| 5.4.1.2 | PS0014 試験コホート B の尋常性乾癬を有する被験者集団 | 84 |
| 5.4.2 | 内因性要因 | 85 |
| 5.4.3 | 外因性要因 | 85 |
| 5.5 | 安全性に関連するその他の観察項目 | 86 |
| 5.6 | 市販後データ | 87 |
| 5.7 | 安全性の結論 | 87 |
| 6. | ベネフィットとリスクに関する結論 | 87 |
| 6.1 | 治療の背景 | 87 |
| 6.1.1 | 疾患又は症状 | 87 |
| 6.1.2 | 現行の治療 | 88 |
| 6.2 | 推奨用量の根拠 | 89 |
| 6.2.1 | 尋常性乾癬 | 89 |
| 6.2.2 | 膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症 | 90 |
| 6.3 | ベネフィット | 91 |
| 6.4 | リスク | 93 |
| 6.5 | ベネフィット・リスク評価 | 96 |

| | |
|--------------|-----|
| 7. 参考文献..... | 103 |
|--------------|-----|

表

| | |
|---|----|
| 表 1-1 主要な第 III 相臨床試験の目的と結果の概要..... | 14 |
| 表 1-2 本承認申請における臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧..... | 24 |
| 表 4-1 主要な第 III 相臨床試験で用いた複合主要評価項目及び副次評価項目..... | 36 |
| 表 4-2 主要な有効性併合解析の概要..... | 38 |
| 表 4-3 主要な第 III 相臨床試験の導入期間の臨床反応の要約 (RS、NRI)..... | 42 |
| 表 4-4 Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率、pp-IGA 0/1 改善率及び mNAPSI 改善率 (RS、NRI)..... | 45 |
| 表 5-1 安全性併合解析の概要..... | 63 |
| 表 5-2 有害事象の概要 (Pool S1、Pool S2)..... | 67 |
| 表 5-3 副作用発現率 (Pool S1)..... | 81 |

図

| | |
|--|-----|
| 図 1-1 主要な第 III 相臨床試験の概略..... | 13 |
| 図 3-1 BKZ の曝露-反応最終モデルに基づく Week 16 の BKZ の C_{av} に対する PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率のシミュレーション..... | 32 |
| 図 3-2 BKZ の曝露-反応最終モデルに基づく Week 56 の BKZ の C_{av} に対する PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率のシミュレーション..... | 33 |
| 図 4-1 PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の Week 16 の PASI90 及び PASI100 改善率 (RS、NRI)..... | 41 |
| 図 4-2 PS0009 試験の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移 (RS、NRI)..... | 48 |
| 図 4-3 PS0009 試験の PASI100 改善率の推移 (RS、NRI)..... | 49 |
| 図 4-4 PS0008 試験の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移 (RS、NRI)..... | 50 |
| 図 4-5 PS0008 試験の PASI100 改善率の推移 (RS、NRI)..... | 51 |
| 図 4-6 PS0008 試験の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移 (BKZ-Week 24 解析対象集団、NRI)..... | 52 |
| 図 4-7 PS0008 試験の PASI100 改善率の推移 (BKZ-Week 24 解析対象集団、NRI)..... | 53 |
| 図 4-8 PS0015 試験の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移 (RS、NRI)..... | 54 |
| 図 4-9 PS0015 試験の PASI100 改善率の推移 (RS、NRI)..... | 55 |
| 図 4-10 PS0013 試験の無作為化離脱期間の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移 (Week 16 レスポンダー解析対象集団、NRI)..... | 56 |
| 図 4-11 PS0013 試験の無作為化離脱期間の再燃が認められるまでの時間 (Week 16 レスポンダー解析対象集団)..... | 57 |
| 図 5-1 IL 阻害薬の曝露期間で補正した重大な心血管系事象の有害事象発現例数 (Pool S2)..... | 74 |
| 図 5-2 IL 阻害薬の曝露期間で補正した重大な心血管系事象の有害事象発現件数 (Pool S2)..... | 74 |
| 図 6-1 Week 4 及び 16 に PBO と比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価 (PS0009 試験、PS0013 試験)..... | 99 |
| 図 6-2 Week 4 及び 24 にアダリムマブと比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価 (PS0008 試験)..... | 100 |
| 図 6-3 Week 4、16 及び 52 にウステキヌマブと比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価 (PS0009 試験)..... | 101 |

図 6-4 BKZ 320mg Q4W 及び Q8W 投与のベネフィット・リスク評価 (PS0008 試験、PS0013 試験)

.....102

略語及び名称一覧表

| 略語 (略称) | 内容 | |
|-----------------|---|--------------------------|
| ADA | adalimumab | アダリムマブ |
| ADR | adverse drug reaction | 治験薬と関連ありと判断された有害事象 |
| AI | auto-injector | オートインジェクター |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| 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 |
| BKZ | Bimekizumab | ビメキズマブ |
| BLA | Biologics License Application | — |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| BSA | body surface area | 体表面積 |
| CAD | Carcinogenicity Assessment Document | — |
| C _{av} | average concentration | 平均血漿中濃度 |
| CGI-I | Clinical Global Impression-Improvement | 臨床全般印象改善度 |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use | ヒト用医薬品委員会 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL/F | apparent total body clearance | 見かけの全身クリアランス |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | — |
| CSR | clinical study report | 治験総括報告書 |
| CYP450 | cytochrome P450 | シトクロム P450 |
| DLQI | Dermatology Life Quality Index | 皮膚疾患の QOL 評価指標 |
| eC-SSRS | electronic Columbia Suicide Severity Rating Scale | 電子版コロンビア自殺評価スケール |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| HADS-A | Hospital Anxiety and Depression Scale for anxiety | 不安のスクリーニング尺度 |
| HADS-D | Hospital Anxiety and Depression Scale for depression | うつのスクリーニング尺度 |
| HLGT | high level group term | 高位グループ語 |
| HLT | high level term | 高位語 |
| ICH | International Council for Harmonisation | 医薬品規制調和国際会議 |
| IGA | Investigator's Global Assessment | 医師による全般的評価 |
| Ig | immunoglobulin | 免疫グロブリン |
| IL | interleukin | インターロイキン |
| ISAP | Integrated Statistical Analysis Plan | 統合解析計画書 |
| ISE | Integrated Summary of Efficacy | 有効性に関する統合概要 |
| ISI | Integrated Summary of Immunogenicity | 免疫原性に関する統合概要 |
| ISS | Integrated Summary of Safety | 安全性に関する統合概要 |
| JDA | Japanese Dermatological Association | 日本皮膚科学会 |
| MACE | major adverse cardiovascular event | 重大な心血管系事象 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MDR | Medical Device Regulation | 医療機器規則 |
| MI | myocardial infarction | 心筋梗塞 |
| mNAPSI | modified Nail Psoriasis Severity Index | 修正爪乾癬重症度指数 |

| 略語 (略称) | 内容 | |
|-----------|---|-----------------|
| MTX | methotrexate | メトトレキサート |
| NA | not applicable | 該当せず |
| NEC | not elsewhere classified | 他に分類されない |
| NRI | non-responder imputation | — |
| OLE | Open-label Treatment Period | 非盲検期間 |
| PASI | Psoriasis Area and Severity Index | 乾癬面積・重症度指標 |
| PBO | placebo | プラセボ |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PHQ-9 | Patient Health Questionnaire 9 | こころとからだの質問票 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| pp-IGA | palmoplantar Investigator's Global Assessment | 医師による掌蹠乾癬の全般的評価 |
| PSD | Patient Symptom Diary | 患者症状日誌 |
| PSO | psoriasis | 乾癬 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| Q4W | every 4 weeks | 4 週間隔 |
| Q8W | every 8 weeks | 8 週間隔 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| RS | Randomized Set | 無作為化解析対象集団 |
| SAP | Statistical Analysis Plan | 統計解析計画書 |
| scalp-IGA | scalp-specific Investigator's Global Assessment | 医師による頭皮乾癬の全般的評価 |
| SMQ | Standardised MedDRA Queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| SS | safety syringe | 安全機能付シリンジ |
| $t_{1/2}$ | terminal elimination half-life | 終末相の半減期 |
| Th | T helper | T ヘルパー |
| TN | ██████ syringe | ██████ シリンジ |
| TNF | tumor necrosis factor | 腫瘍壊死因子 |
| V/F | apparent volume of distribution | 見かけの終末相の分布容積 |

用語の定義

| 用語 | 定義 |
|----------------------|--|
| 再燃 | PS0013 試験の無作為化離脱期間（Week 16 に PASI90 改善を達成した被験者が対象）の Week 20 以降に PASI75 を達成しなかった場合 |
| 病変 BSA | 体表面積に対する乾癬の病変面積の割合 |
| リバウンド | PS0013 試験で治療離脱（すなわち、無作為化離脱期間に PBO に再無作為化された場合）2 ヶ月以内に PASI スコアがベースラインから 25%以上の増加（悪化）を認めた場合 |
| DLQI 改善率 | DLQI スコアが 0 又は 1 となった被験者の割合 |
| IGA 0 改善率 | IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）となった被験者の割合 なお、PS0014 試験コホート B の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者においては、IGA スコアが 0 となった被験者の割合 |
| IGA 0/1 改善率 | IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合 なお、PS0014 試験コホート B の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者においては、IGA スコアが 0 又は 1 となった被験者の割合 |
| mNAPSI75/90/100 改善率 | mNAPSI 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%改善した被験者の割合 |
| PASI50/75/90/100 改善率 | PASI スコアがベースラインからそれぞれ 50%以上、75%以上、90%以上及び 100%改善した被験者の割合 |
| pp-IGA 0/1 改善率 | 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）となった被験者の割合 |
| PSD 改善率 | 患者症状日誌の主要な 3 項目（疼痛、搔痒及び落屑）のスコアが疼痛では 1.98 以上、搔痒では 2.39 以上及び落屑では 2.86 以上の改善を達成した被験者の割合 |
| scalp-IGA 0/1 改善率 | 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）となった被験者の割合 |

1. 製品開発の根拠

1.1 目標適応症（乾癬）の背景

乾癬は、表皮角化細胞の過形成、血管の過形成と拡張、病変部位での T リンパ球、好中球及び他の白血球の浸潤等、皮膚における一連の細胞変化を特徴とする慢性炎症性疾患である。

各国で報告された乾癬の有病率は 0.09%~11.43%であり、世界全体で少なくとも 1 億人程度の乾癬患者がいるとされる（WHO report on psoriasis, 2016）。米国での有病率は約 3%であり

（Rachakonda et al, 2014; Kurd and Gelfand, 2009）、欧州での有病率は、研究対象集団や評価方法の違いから様々な報告があり、2%~6%の範囲にある（Danielsen et al, 2013）。一方、本邦での有病率は、2010 年度のレセプトデータベース研究によると 0.34%と報告されている（Kubota et al, 2015）。

乾癬には、尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、滴状乾癬、inverse 乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症等の病型があるが、尋常性乾癬が乾癬全体の約 80%~90%を占める最も一般的な病型とされ、本邦でも約 90%を占める（飯塚, 2012; Takahashi et al, 2011）。尋常性乾癬患者の約 80%は軽度~中等度の症状にとどまるが、残りの 20%は体表面積の 5%を超える病変や、頭皮、性器、手や爪といった部位の病変等、より重度の症状を呈する（Boehncke and Schon, 2015; Menter et al, 2008a）。

尋常性乾癬の病変は一般的に銀白色の鱗屑を伴う隆起した境界明瞭な紅斑状で楕円形のプラークとして現れる（Nestle et al, 2009）。病変は、通常、肘、膝及び頭皮に認められ、限局性を維持するものと全身化するものがある（Lowe et al, 2007）。頭皮は、小児及び成人患者のいずれにおいても、高頻度かつ早期に病変を認める部位である（Merola et al, 2018）。爪病変の発現も一般的であり、乾癬患者での推定有病率は 50%である。臨床的特徴としては、最も典型的かつ高頻度に認められる爪の点状陥没から、爪甲の崩壊を伴う完全な爪の破壊を呈するものまであり、痛みを伴い、日常活動の制限を強いられる（Haneke, 2017; Jiaravuthisan et al, 2007; de Jong et al, 1996）。

乾癬の疾患負荷は身体的症状にとどまらず、患者の QOL にも大きな負の影響を及ぼす。乾癬が心理社会的及び感情的な影響（自尊心の低下、自意識の過剰な高まり、欲求不満、疲労、うつ、自殺念慮等）を及ぼすことは様々な研究から示されており、結果として、乾癬患者は、睡眠障害、仕事上での困難、家族関係の問題、レジャー活動の中断、性的困難等を訴えることが多い（Dowlatshahi et al, 2014; Gottlieb, 2005; Kimball et al, 2005; Mukhtar et al, 2004; Ortonne, 2004; Krueger et al, 2001）。

また、乾癬患者では、一般的な集団と比較し、関節症性乾癬、心血管疾患、メタボリックシンドローム、慢性肺疾患、消化性潰瘍疾患、腎疾患、炎症性腸疾患、うつ病、自殺傾向、高脂血症、高血圧及び糖尿病といった合併症の有病率が増加する（Feldman et al, 2018; Gisondi et al, 2017; Feldman et al, 2015; Yeung et al, 2013; Ahlehoff et al, 2011; Christophers et al, 2010; Gelfand et al, 2006）。乾癬患者における関節症性乾癬の有病率は 30%と推定されており、皮膚病変が広範に及ぶ患者では、より高い有病率が認められている（Scher et al, 2019; Gladman et al, 2005）。乾癬患者では非黒色腫皮膚がんを含む悪性腫瘍のリスク増加が示唆されているが、メトトレキサート（MTX）、光線療法及びシクロスポリン等の免疫抑制剤を含む従来の一般的な乾癬治療への曝露が、皮膚がんリスク増加の一因であるとの報告もある（Pouplard et al, 2013）。乾癬の疾患重症度の増悪に伴って、合併症による負荷も増加する（Yeung et al, 2013）。心血管疾患を含むいくつかの合併症では、炎症経路、細胞メディエーター、遺伝的感受性及び一般的な発症危険因子等が乾癬と共通していると考えられている（Takeshita et al, 2017）。

乾癬の病態生理は完全には解明されていないものの、T細胞と炎症性サイトカインの重要性は、これらを標的とする治療法がもたらす臨床的ベネフィットによって実証されている (Nestle et al, 2009; Krueger and Ellis, 2005)。

なお、本邦では、尋常性乾癬に加えて膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症も本剤の初回承認申請時の目標適応症とした。膿疱性乾癬は、無菌性の膿疱が広範囲に出現し、ときに致死的な経過を辿る全身炎症性疾患で、重症度が高い。病理組織学的には Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬が先行する例としない例があり、再発を繰り返すことが特徴である (照井, 2015)。本邦における膿疱性乾癬の患者数は、乾癬全体の約 1%とされ (Takahashi et al, 2011)、難病医療法に基づき厚生労働大臣が指定する疾患 (指定難病) にも指定されている。乾癬性紅皮症は、乾癬の皮疹が全身に及び、びまん性の潮紅、落屑を伴い紅皮症化した状態を指し、重症型の乾癬として位置付けられている (佐伯, 2012)。本邦における乾癬性紅皮症の患者数は、膿疱性乾癬と同様に乾癬全体の約 1%とされる (Takahashi et al, 2011)。

1.2 目標適応症に対する現在の治療法及び本剤開発の意義

乾癬の治療法は重症度によって異なる。限局性又は軽度の症状の治療には副腎皮質ステロイドやビタミン D アナログ、フマル酸塩、レチノイド等の局所療法が用いられ、より重症例には光化学療法、シクロスポリン、MTX 又は生物学的製剤が用いられる。それぞれの治療法が、治療上のベネフィット若しくはリスクの一因となる固有の特性を有している (Stiff et al, 2018; Armstrong et al, 2017; Nast et al, 2015)。

腫瘍壊死因子 (TNF) α 阻害薬やインターロイキン (IL) 阻害薬 (IL-17 及び IL-23 等) 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る。乾癬治療における TNF α 阻害薬の有用性は、多くの第 III 相臨床試験で実証されており、中等度～重度の尋常性乾癬を適応症とした複数の TNF α 阻害薬が承認されている。乾癬を適応症として承認されている IL 阻害薬には、IL-12/23 阻害薬のウステキヌマブ、IL-17A 阻害薬のセクキヌマブとイキセキズマブ、IL-17 受容体拮抗薬のブログダルマブ、IL-23p19 阻害薬のグセルクマブ、チルドラキズマブ及びリサンキズマブがある。これらの製剤は、皮下注射又は静脈内注射により投与される。生物学的製剤の使用に伴う主な安全性上の懸念事項には、重篤な感染症や悪性腫瘍の発生リスク増加が含まれるが、これら想定されるリスクは、生物学的製剤の種類によって異なる (Piaserico et al, 2014; Menter et al, 2011)。

これら生物学的製剤は、多くの中等度～重度の乾癬患者において乾癬の活動性及び重症度指数の 75%以上の改善 (PASI75) をもたらす治療選択肢の一つとなっている一方で、より高い改善 (PASI90) や皮膚症状の消失 (PASI100) が得られる患者は少ない。乾癬は患者の外見に影響を及ぼしており、皮膚症状の消失が達成できないことは患者の QOL に悪影響を及ぼす。また、すべての患者が既存治療で反応性を示すわけではないこと、しばしば時間経過と共に治療効果が低下するといった理由から、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る (Kamata et al, 2020; Kragballe et al, 2014; Piaserico et al, 2014; Menter et al, 2011)。このように、乾癬治療に対しては、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る。

なお、本邦では、日本皮膚科学会 (JDA) により「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル (2011 年版)」が策定されており、最新の当該指針では、生物学的製剤の対象が病型ごと (尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) に示されている (大

槻 et al, 2019; 照井 et al, 2015)。膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症については、患者を対象とした生物学的製剤の無作為化二重盲検試験は実施されていないものの、尋常性乾癬と同じく、TNF α 阻害薬や IL 阻害薬の適応症とされている（大槻 et al, 2019; 照井 et al, 2015）。本邦では、これらの薬剤が利用可能ではあるものの、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症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る。

1.3 目標適応症に対する本剤開発の意義

IL-17A と IL-17F は密接に関連した炎症性サイトカインであり、自己免疫疾患や炎症性疾患において重要な役割を果たすと考えられている。両サイトカインの発現レベルの上昇は、乾癬を含む免疫介在性炎症性疾患の主要なドライバーであり、それぞれが独立して他の炎症誘発性サイトカインと協力し炎症を増幅する（Glatt et al, 2018）。

ビメキズマブ（BKZ）は、IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F サイトカインに対して選択的かつ強力に結合して中和する、2つの同一の抗原結合領域を持つ、免疫グロブリン（Ig）G1 サブクラスのヒト化完全長モノクローナル抗体である。この特性により、BKZ は、セクキヌマブやイキセキズマブ（選択的抗 IL-17A モノクローナル抗体）やプロダルマブ（抗 IL-17 受容体モノクローナル抗体）等の他の IL-17 を標的とする薬剤とは異なるものと位置付けられる。IL-17A を標的とする抗体は、尋常性乾癬、関節症性乾癬及び強直性脊椎炎に対して有効性を示すが、これまでに承認された治療薬で IL-17A と IL-17F の両方の活性を選択的かつ強力に阻害するものはない。なお、ヒトの *in vitro* 免疫介在性疾患モデルを用いた検討では、BKZ による IL-17A と IL-17F 両方の中和が、IL-17A 単独の中和より優れていることが示されている（Glatt et al, 2018）。

UCB では、中等度～重度の尋常性乾癬を有する成人患者の治療を目的として BKZ の開発を進めてきた。また、関節症性乾癬、体軸性脊椎関節炎及び化膿性汗腺炎等の炎症性疾患における開発も並行して実施しており、乾癬を対象とした本承認申請の時点では、これら他の適応症に関する第 III 相臨床試験は盲検下で進行中である。なお、BKZ の安全性プロファイルの評価に利用した他の適応症に関する試験については、安全性に関する統合概要（ISS）Section 2.3 に示した。

開発初期の BKZ の臨床試験である、軽度～中等度の尋常性乾癬を対象とした first-in-human 試験（UP0008 試験）及び関節症性乾癬を対象とした第 Ib 相臨床試験（PA0007 試験）より、IL-17A と IL-17F の両サイトカインを標的とする BKZ の乾癬に対する開発の妥当性について、予備的な裏付けを得たことを受け、中等度～重度の尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムを開始した。続く 2つの第 II 相臨床試験（PS0010 試験及び PS0016 試験）の結果は、IL-17A 及び IL-17F の両サイトカインを標的とする BKZ による治療が、乾癬の皮膚病変の管理において良好なベネフィット・リスクプロファイルを有するとされる既存治療を超えるベネフィットを提供できるという結論を裏付けるものであった。

第 II 相臨床試験として 4つの試験（PS0010 試験、PS0011 試験、PS0016 試験及び PS0018 試験）を実施し、用量反応、長期安全性、PK 及び PD を検討した。第 II 相臨床試験における BKZ の検討用量 [64mg～480mg の範囲で 4 週間隔（Q4W）投与] 及び第 II 相臨床試験のデータを用いた PK/PD モデリングに基づき、第 III 相臨床試験の導入期間と維持期間の用法・用量を決定した。なお、用法・用量の設定根拠は 3.4 項に詳述した。

最終的に、中等度～重度の尋常性乾癬患者の治療に対する BKZ の有効性と安全性について頑健な検証結果を得ることを目的とし、3つの主要な第 III 相臨床試験 [PS0008 試験（BE SURE）、PS0009 試験（BE VIVID）及び PS0013 試験（BE READY）] を実施した（1.4.1 項）。

また、第 III 相臨床試験の継続投与を主な目的として現在継続中の非盲検試験（PS0014 試験）の安全性情報に関する中間データを BKZ の安全性評価を補完するエビデンスとして利用した。なお、当該中間データには PS0014 試験のコホート A とコホート B の両方を含めた（1.4.2 項）。

本邦での開発においては、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する BKZ の有効性及び安全性を非盲検下で検討するため、PS0014 試験に日本人コホート（コホート B）を設け、日本人膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を組み入れた。加えて、尋常性乾癬における補完的な安全性データの集積を目的として、日本人尋常性乾癬患者もコホート B へ新たに組み入れた。

なお、本剤の臨床的位置付けを補完する目的で継続中の海外第 IIIb 相臨床試験である PS0015 試験（1.4.4 項）について、本邦での承認申請に先立ち主要な結果が明らかになったことから、本承認申請においては当該試験結果も提示した（1.7.2 項）。

1.4 乾癬を対象とした第 III 相臨床開発プログラムの概略

1.4.1 主要な第 III 相臨床試験

乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムは、罹病期間 6 ヶ月以上の、中等度～重度の成人尋常性乾癬患者 [PASI スコアが 12 以上、体表面積 (BSA) に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 10%以上及び医師による全般的評価 (IGA) スコアが 5 段階中 3 以上と定義] を対象に、PS0009 試験では Week 52 まで、PS0008 試験及び PS0013 試験では Week 56 までの BKZ の安全性及び有効性に関するエビデンスを得ることを目的としてデザインされた 3 つの主要な第 III 相臨床試験から構成される。

3 つの第 III 相臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）すべてにおいて、導入期間は Week 16 までとして有効性を評価した。導入期間はいずれの試験も二重盲検下で実施した。PS0009 試験の導入期間はプラセボ (PBO) 及び実薬 (ウステキヌマブ) 対照、PS0013 試験の導入期間は PBO 対照であり、PS0008 試験は Week 24 までを通じて実薬 (アダリムマブ) 対照であった。いずれの試験においても Week 16 の PASI90 改善率 (PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合) 及び IGA 0/1 改善率 [IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) となった被験者の割合] を複合主要評価項目とした。

第 III 相臨床試験の維持期間では、本剤の治療効果の長期持続及び長期安全性を評価した。PS0008 試験では、維持期間を Week 56 までの用量盲検期間とした。PS0009 試験では、維持期間を Week 52 までの実薬対照期間とした。PS0013 試験では、Week 16 に BKZ 投与で PASI90 改善を達成した被験者を対象に、BKZ を継続投与した時と BKZ 投与を離脱した時の有効性 (効果の持続) を評価するため、無作為化離脱期間 (Week 56 まで) を設定した。

第 III 相臨床試験では、導入期間 (Week 16 まで) における BKZ 320mg Q4W 投与、及び維持期間 (Week 16～Week 52/56) における 320mg Q4W 及び 320mg 8 週間隔 (Q8W) 投与を評価した。これら用法・用量は第 II 相臨床試験 (PS0010 試験及び PS0016 試験) の結果 (3.4 項) に基づき選択した。

第 III 相臨床試験では、BKZ は 160mg/mL (■mM 酢酸ナトリウム、220mM グリシン、0.04%ポリソルベート 80、pH 5.0) の製剤を 1mL プレフィルドシリンジに充填し皮下注射用に供給した。いずれの第 III 相臨床試験においても、■■■■ シリンジ (BKZ-TN) が用いられた。160mg/mL 製剤 (1mL) の 2 回注射によって、320mg の用量を評価した。

第 III 相臨床試験の維持期間を終了した適格な被験者は非盲検継続試験である PS0014 試験へ参加可能とした。PS0014 試験は現在進行中の試験であり、当該集団における BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性に関するデータを集積するため、最長 Week 144 までの BKZ 継続投与が行われる。なお、PS0014 試験に参加しなかった被験者は、20 週間の安全性追跡調査期間に移行した。

第 III 相臨床試験の維持期間を終了した大多数の被験者が PS0014 試験へ移行した（すなわち安全性追跡調査来院を実施しなかった）ため、各試験の最終被験者が最後の定期来院（Week 52/Week 56 来院）を完了した時点でデータカットを行い、中間報告書を作成した。これらの中間報告書には、最終被験者の Week 52/Week 56 来院時点までに収集されるべきすべてのデータの解析結果が含まれている。

これら 3 つの主要な第 III 相臨床試験の概略を [図 1-1](#) に示し、主要な目的と結果を [表 1-1](#) に要約した。

図 1-1 主要な第 III 相臨床試験の概略



BKZ : ビメキズマブ、PBO : プラセボ

表 1-1 主要な第 III 相臨床試験の目的と結果の概要

| 試験番号/実施状況/報告書の形態 | 目的 | 結果 |
|-------------------------------|--|--|
| PS0008/ 継続中/ 56 週時中間報告書 | <p>BKZ 320mg Q4W 投与とアダリムマブの有効性の比較</p> <p>BKZ の 2 つの用法・用量(320mg Q4W 投与と Q8W 投与) による治療効果の持続の評価</p> <p>Week 24 にアダリムマブから BKZ 320mg Q4W 投与へ切替え後の有効性と安全性の評価</p> <p>Week 56 までの安全性評価</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ Week 16 の PASI90 改善率及び IGA0/1 改善率について、BKZ 群とアダリムマブ群の間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められ、BKZ 320mg Q4W 投与のアダリムマブに対する統計学的優越性が示された。これらの結果は、他の時点での PASI90 改善率及び IGA0/1 改善率、並びにすべての副次評価項目及び他の有効性評価項目での評価によって裏付けられた。 ・ BKZ 320mg Q4W 投与は、以下の評価を通じて、導入期間を含む Week 24 まで、アダリムマブと比較して、速やか (Week 4 の PASI75 改善率) かつ深い (Week 16 及び Week 24 の PASI100 改善率と IGA0 改善率) 臨床的に意義のある改善の持続が認められた： <p>総合的な疾患症状及び重症度を判定する有効性評価指標 (PASI、IGA、病変 BSA)、患者の自覚症状 [疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく患者症状日誌 (Patient Symptom Diary : PSD) 改善率 (以下、PSD 改善率)]、健康関連 QOL [皮膚疾患の QOL 評価指標 (DLQI) 改善率等]、患者に大きな影響をもたらす病変領域の指標 [医師による頭皮乾癬の全般的評価 (scalp-IGA) 0/1 改善率、医師による掌蹠乾癬の全般的評価 (pp-IGA) 0/1 改善率、及び修正爪乾癬重症度指数 (mNAPSI) 改善率]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BKZ 320mg Q4W 投与による改善は、BKZ 320mg Q4W 投与及び 320mg Q8W 投与のいずれによっても長期間 (Week 56 まで) 持続した。 ・ Week 24 にアダリムマブから BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた被験者は、評価項目全般において、試験開始時から BKZ に無作為に割り付けられた被験者と同程度の反応レベルを達成し、臨床的改善は Week 56 まで持続した。 ・ 中等度～重度の尋常性乾癬患者において、導入期間に BKZ 320mg Q4W を投与し、その後の維持期間に Week 56 まで BKZ 320mg Q4W 又は Q8W を投与した際の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、高度の有害事象の発現率は全体的に低く、治療群間で同程度であった。安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び調査対象とした患者集団から想定されるものであった。 ・ アダリムマブから BKZ へ休薬期間なしで切り替えた被験者において、新たな安全性上の所見は観察されなかった。 ・ 有効性及び安全性の結果を考慮すると、本試験では BKZ のベネフィット・リスクバランスが良好であることが示された。 |

| 試験番号/実施状況/報告書の形態 | 目的 | 結果 |
|-------------------------------|---|--|
| PS0009/ 継続中/ 52 週時中間報告書 | <p>BKZ 320mg Q4W 投与と PBO 及びウステキヌマブの有効性の比較</p> <p>Week 16 に PBO から BKZ 320mg Q4W 投与へ切替え後の有効性と安全性の評価</p> <p>BKZ 320mg Q4W 長期投与の評価</p> <p>Week 52 までの安全性評価</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ Week 16 の PASI90 改善率及び IGA0/1 改善率について、群間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められ、BKZ 320mg Q4W 投与の PBO 及びウステキヌマブに対する統計学的優越性が示された。これらの結果は、他の時点での PASI90 改善率及び IGA0/1 改善率、並びにすべての副次評価項目及び他の有効性評価項目での評価によって裏付けられた。 ・ BKZ 320mg Q4W 投与は、以下の評価を通じて、PBO 及びウステキヌマブと比較して、速やか(Week 4 の PASI75 改善率) かつ深い (Week 16 の PASI100 改善率と IGA0 改善率) 臨床的に意義のある改善の持続が認められた： <p>総合的な疾患症状及び重症度を判定する有効性評価指標 (PASI、IGA、病変 BSA)、健康関連 QOL (DLQI 改善率等)、患者に大きな影響をもたらす病変領域の指標 (scalp-IGA 0/1 改善率、pp-IGA 0/1 改善率及び mNAPSI 改善率)</p> <p>また、Week 16 の尋常性乾癬の症状の評価 (疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく PSD 改善率) 及び scalp-IGA 0/1 改善率で PBO に対する統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善並びにウステキヌマブに対する臨床的に意義のある改善が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Week 16 に PBO から BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた被験者は、評価項目全般において、速やかに有効性が認められ、試験開始時から BKZ に無作為に割り付けられた被験者と同程度の反応レベルを達成し、臨床的改善は Week 52 まで持続した。 ・ BKZ 320mg Q4W 投与による改善は長期間 (Week 52 まで) 持続し、ウステキヌマブよりも優れていた。 ・ 中等度～重度の尋常性乾癬患者において、Week 52 まで BKZ 320mg Q4W を投与した際の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、高度の有害事象の発現率は全体的に低く、治療群間で同程度であった。安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び調査対象とした患者集団から想定されるものであった。 ・ 有効性及び安全性の結果を考慮すると、本試験では BKZ のベネフィット・リスクバランスが良好であることが示された。 |

| 試験番号/実施状況/報告書の形態 | 目的 | 結果 |
|-------------------------------|--|--|
| PS0013/ 継続中/ 56 週時中間報告書 | BKZ 320mg Q4W 投与と PBO の有効性の比較 BKZ の継続投与 (Q4W/Q4W と Q4W/Q8W) と投与中断 (PBO へ切替え) の評価 症状再燃後の BKZ 320mg Q4W 再投与 (Escape 投与) の評価 BKZ の 2 つの用法・用量(320mg Q4W 投与と Q8W 投与) による治療効果の持続の評価 Week 56 までの安全性評価 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Week 16 の PASI90 改善率及び IGA0/1 改善率について、BKZ 群と PBO 群の間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められ、BKZ 320mg Q4W 投与の PBO に対する統計学的優越性が示された。これらの結果は、他の時点での PASI90 改善率及び IGA0/1 改善率、並びにすべての副次評価項目及び他の有効性評価項目での評価によって裏付けられた。 ・ BKZ 320mg Q4W 投与は、以下の評価を通じて、PBO と比較して、速やか (Week 4 の PASI75 改善率) かつ深い (Week 16 の PASI100 改善率と IGA0 改善率) 臨床的に意義のある改善の持続が認められた：総合的な疾患症状及び重症度を判定する有効性評価指標 (PASI、IGA、病変 BSA)、健康関連 QOL (DLQI 改善率等)、患者に大きな影響をもたらす病変領域の指標 (scalp-IGA 0/1 改善率、pp-IGA 0/1 改善率及び mNAPSI 改善率) また、Week 16 の尋常性乾癬の症状の評価 (疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく PSD 改善率) 及び scalp-IGA 0/1 改善率で PBO に対する統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。 ・ 導入期間に BKZ 320mg Q4W 投与で認められた改善は、投与を中断した場合に比べて、320mg Q4W の継続投与及び Q8W 投与への切替えのいずれにおいても長期間 (Week 56 まで) 持続した。 ・ Week 16 に PASI90 改善を達成し、PBO に再割付けされ BKZ 投与を中断した場合、再燃までの期間の中央値は約 28 週間 (BKZ 最終投与の 32 週後) であった。 ・ BKZ 投与中断後に治療効果が消失した被験者では、BKZ 投与を再開すると急速に反応を取り戻した。Escape 開始後 Week 12 の症状と重症度の改善は、試験開始時に BKZ に無作為に割り付けられた被験者で観察された改善と同等であった。 ・ 中等度～重度の尋常性乾癬患者において、Week 56 まで BKZ 320mg Q4W/Q4W 若しくは BKZ 320mg Q4W/Q8W を投与した際の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、高度の有害事象の発現率は全体的に低く、治療群間で同程度であった。安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び調査対象とした患者集団から想定されるものであった。 ・ 有効性及び安全性の結果から、BKZ のベネフィット・リスクバランスが良好であることが示された。 |

BKZ : ビメキズマブ、PBO : プラセボ、PSD : 患者症状日誌

1.4.2 第 III 相非盲検継続試験 (PS0014 試験)

PS0008 試験、PS0009 試験又は PS0013 試験を完了した適格な被験者は、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性に関するデータ収集を目的とした非盲検継続試験である PS0014 試験 (コホート A) において、継続投与 (BKZ 320mg を Q4W 投与又は Q8W 投与) を受けることができた。用法・用量は被験者の PASI 反応に基づいて選択され、先行する第 III 相臨床試験での盲検性は維持された。PS0014 試験は現在継続中であるため、ISS に用いる統合解析データセット作成時における包括的データの提供を目的とし、中間データカット (20 年 月 日) を実施した。

なお、本邦での承認申請にあたっては、欧米での承認申請資料に加え、日本人の尋常性乾癬患者における長期投与データの補完と、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性及び安全性についての評価を目的とし、コホート A のデータに加えて日本人のみを対象とした非盲検コホート (コホート B) のデータを含めた PS0014 試験の中間報告書 (カットオフ日: 20 年 月 日) を作成した。

本概要では、日本人被験者の評価を目的として設定したコホート B の結果に焦点をあて、コホート A の結果は PS0014 Interim CSR 及び M2.7.6 項に要約した。

コホート B の有効性データは、尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者における BKZ の有効性の更なるエビデンスを示した。コホート B では、すべての被験者が非盲検下で Week 16 まで BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。Week 16 に BKZ 320mg Q8W の用法・用量に切り替えなかった被験者は、Week 48 まで Q4W の投与を継続した。

尋常性乾癬を有する被験者に非盲検下で BKZ 320mg を Q4W で 16 週間投与した後に Q8W で維持投与した結果、速やかな改善 (Week 4 の PASI75) が認められた。BKZ 投与により、深い改善 (PASI90 及び IGA 0/1) 及び乾癬症状の完全消失 (PASI100 及び IGA 0) が投与開始早期の Week 16 に示され、患者に大きな影響をもたらす病変領域の改善 [医師による頭皮乾癬の全般的評価 (scalp-IGA)、修正爪乾癬重症度指数 (mNAPSI) 及び医師による掌蹠乾癬の全般的評価 (pp-IGA)] が認められた。Week 48 の乾癬の病変範囲と重症度 (PASI90 及び IGA 0/1) 並びに医師による評価及び患者による評価の両方の有効性評価項目に渡って、臨床的に意義のある改善が持続的に認められた。

膿疱性乾癬を有する被験者では、速やかな症状改善の指標 (Week 4 の PASI75)、深い改善の指標 (Week 16 の PASI90 及び IGA 0/1) 並びに患者に大きな影響をもたらす病変領域の改善の指標 (Week 16 の scalp-IGA 0/1) において、臨床的に意義のある改善が認められた。膿疱性乾癬を有する被験者を対象とした Week 16 の臨床全般印象改善度 (CGI-I) 及び JDA 重症度分類スコアでも改善が認められた。Week 16 に BKZ 320mg Q8W 投与に切り替えた被験者では、乾癬の病変範囲と重症度 (PASI90 及び IGA 0/1) 並びに CGI-I 及び JDA 重症度分類スコアにおける臨床的に意義のある改善が Week 48 までおおむね持続した。Week 16 以降 BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者でも、乾癬の病変範囲と重症度 (PASI90) 並びに CGI-I 及び JDA 重症度分類スコアにおける改善が Week 48 まで持続した。膿疱性乾癬を有する被験者では、被験者数は少なかったものの、医師及び患者により評価された有効性評価項目において疾患症状の一貫した改善が認められた。

乾癬性紅皮症を有する被験者に非盲検下で BKZ を投与した結果、速やかな症状改善の指標 (Week 4 の PASI75)、深い改善の指標 (Week 16 の PASI90 及び IGA 0/1) 並びに患者に大きな影響をもたらす病変領域の改善の指標 (Week 16 の scalp-IGA 0/1) において、臨床的に意義のある改善が認められた。乾癬性紅皮症を有する被験者を対象とした Week 16 の CGI-I でも改善が認められた。Week 16 に BKZ 320mg Q8W 投与に切り替えた 1 例では、乾癬の病変範囲と重症度 (PASI90

及び IGA 0/1) 並びに CGI-I における臨床的に意義のある改善が Week 48 まで持続した。Week 16 以降 BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者でも、乾癬の病変範囲と重症度 (PASI90 及び IGA 0/1) 並びに CGI-I における改善が Week 48 まで認められた。乾癬性紅皮症を有する被験者では、被験者数は少なかったものの、医師及び患者により評価された有効性評価項目において疾患症状の一貫した改善が認められた。

尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者における Week 48 までの BKZ 320mg Q4W/Q4W 投与及び Q4W/Q8W 投与の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は概して低く、安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び試験対象とした患者集団から想定されるものであった。有効性及び安全性の結果から、尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者における 48 週間の BKZ 投与のベネフィット・リスクバランスが良好であることが示された。

1.4.3 自己注射を評価した試験

すべての第 III 相臨床試験 (PS0014 試験を含む) では、機能的二次包装形態が [] の市販製剤にも使用] である BKZ 1mL を内包するプレフィルドシリンジ製剤 (BKZ-TN) を用いた。BKZ の市販予定製剤については、安全に自己注射を行えるオプションを患者へ提供すべく、機能的二次包装形態が異なる以下の 2 つの製剤 (機能的二次包装形態となる BKZ 1mL 含有プレフィルドシリンジは BKZ-TN と同じ) を開発した。

- 単回使用の安全機能付シリンジ製剤 (BKZ-SS-1mL ^{注1)})
- 単回使用のオートインジェクター製剤 (BKZ-AI-1mL)

これら製剤は、乾癬に対する第 III 相プログラム開始時には利用可能ではなかったことから、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL が安全かつ効果的に使用できることを示すため、以下の 3 つの臨床試験を実施した。

- UP0033 試験 : BKZ-TN と BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL を比較する第 I 相生物学的同等性試験
- DV0002 試験 : BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の臨床使用 (被験者による自己注射) を評価する第 III 相臨床試験 (PS0014 試験のサブスタディ、米国での承認申請で利用すべく、米国及びカナダで実施)
- DV0006 試験 : BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の臨床使用 (被験者による自己注射) を評価する第 III 相臨床試験 (PS0014 試験のサブスタディ、欧州及び日本の治験実施医療機関の一部で実施、DV0002 試験とほぼ同様の試験デザイン)

UP0033 試験、DV0002 試験及び DV0006 試験により、機能的二次包装形態、製造工程の変更及び自己注射が BKZ の PK に及ぼす影響を評価した (2.3 項)。DV0002 試験及び DV0006 試験より、自己注射における BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の使用を支持する結果を得た (4.4 項)。

上記のほか、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の使用を裏付けるヒューマン・ファクター・バリデーションテストも実施した。テストの結果、想定される使用者は BKZ-SS-1mL と BKZ-AI-1mL

^{注1)} 針刺し防止機能付 (針刺し損傷を防止するため、使用前・使用後の針が覆われている) プレフィルドシリンジ

の両方を安全かつ効果的に使用できることが示された。これら試験の概略については、Human Factors and Clinical Summary for Device Presentations (M5.4.5.4.2) に示した。

1.4.4 第 IIIb 相臨床試験 (PS0015 試験)

海外第 IIIb 相臨床試験である PS0015 試験は BKZ による治療に関する付加的な情報を提供する。PS0015 試験は BKZ の臨床的位置付けを明確にすることを目的とし、中等度～重度の尋常性乾癬患者を対象に BKZ の有効性及び安全性をセクキヌマブと比較するようデザインされた。本試験は現在継続中であり、Week 48 時点までのデータに基づく中間報告書を作成し、参考資料として本邦での承認申請資料に含めた。

PS0015 試験では主要目的及び順位付けされたすべての副次目的が達成され、主要評価項目である Week 16 の PASI100 改善率において、BKZ 320mg Q4W 投与のセクキヌマブに対する優越性が示された。BKZ 投与（維持期間の用法・用量である 320mg Q4W 及び Q8W の両方）は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者における乾癬の徴候及び症状の治療において、セクキヌマブと比較して統計学的に有意に優れた有効性を示した。セクキヌマブと比較して、症状改善は速やかに達成され（Week 4 の PASI75）、深い改善（Week 16 の PASI100、PASI90 及び IGA 0/1）が認められた。BKZ 投与による治療反応（PASI100、PASI90 及び IGA 0/1 を含む）はおおむね Week 48 まで持続した。PS0015 試験において認められた良好な有効性の結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムにおける 3 つの主要な第 III 相臨床試験から得られた結果と一致するものであった。

BKZ 320mg Q4W/Q4W 投与及び Q4W/Q8W 投与の忍容性は良好であり、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は概して低かった。安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び試験対象とした患者集団から想定されるものであった。有効性及び安全性の結果から、BKZ 投与のベネフィット・リスクバランスが良好であることが示された。

1.5 目標適応症と推奨用量

BKZ の目標適応症は以下のとおりである：

「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」

BKZ 製剤は、単回使用の BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL に封入された濃度 160mg/mL の皮下注射剤である。

推奨用量は以下のとおりである：

「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。」

推奨用量の設定根拠は 6.2 項に示した。

1.6 試験デザインの検討

すべての臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関するガイドライン並びに関連する規制要件に従って実施された。被験者はヘルシンキ宣言により付与されるすべての権利が認められた。すべての治験実施計画書は、適切な治験審査委員会、倫理委員会又はそれらに相当する機関による承認を受けた。各臨床試験の実施には、標準的な研究方法論を利用した。各試験を通じ、疾患の重症度の評価及び安全性のモニタリングには、標準的かつ一般的な臨床手法、検査及び統計的手順を用いた。

各臨床試験が米国、欧州及び本邦での承認申請に利用されることに鑑み、試験デザインの検討では、これらの各地域の規制当局から得られたフィードバックを考慮した。各規制当局からの助言については 1.7 項に示した。

第 III 相臨床開発プログラムの試験デザインには、乾癬に対して承認されている他の生物学的製剤における、試験対象集団の選択及び規模、試験期間、対照群の選択、評価指標の選択、統計解析手法及び安全性データの収集に関するデザインが反映された。すべての試験に、BKZ の PK 及び免疫原性の特性に関する適切な評価時点が含まれた。また、治療中断後及び再燃後の再治療における治療効果の持続が評価された。試験結果を標準療法に照らして評価するため、既承認かつ十分に確立された 2 つの乾癬治療薬である、TNF α 阻害薬のアダリムマブ及び IL-12/23 阻害薬のウスチキヌマブを実薬対照として設定した。プログラムの規模と曝露の程度は、ICH E1 の要件に沿ったものであった。

第 III 相臨床開発プログラムで検討された患者集団は、予定される適応症である中等度～重度の成人尋常性乾癬を代表するものであった。選択基準及び除外基準は、対象とする集団を反映しており、また、作用機序が類似している製品で既に知られている安全性上の懸念や BKZ の安全性プロファイルを考慮し、被験者の安全性と福祉を確保するものであった。

有効性は、医師からの報告及び患者報告アウトカムの両指標を用いて評価した。乾癬に対する標準的かつバリデートされた臨床的評価指標として、PASI 及び IGA を用いた。爪、手のひら及び頭皮の乾癬は、それぞれ mNAPSI、pp-IGA 及び scalp-IGA で評価した。BKZ の有効性評価に使用した患者報告アウトカムには、DLQI 及び患者症状日誌が含まれた。患者症状日誌は UCB が開発、検証した新規ツールであり 14 項目から成る。患者症状日誌の測定特性を評価するための段階的な開発プロセスは、米国食品医薬品局（FDA）の提言が含まれる患者報告アウトカム評価を効能効果の根拠とするために推奨されるベストプラクティスに準じており、また、開発中に受けた FDA からのフィードバックにも沿っている（Patrick et al, 2011; Food and Drug Administration Guidance for Industry, 2009）。

乾癬の主要な徴候、症状及び影響を特徴づける予備的な概念モデルを文献検索に基づいて開発し、その後、成人乾癬を専門とする臨床医 5 名とのインタビューに基づいて改訂を加えた。最もよく言及される乾癬の徴候及び症状を予備的 measurement の概念的枠組みに含め、19 項目から成る患者症状日誌の開発に用いた。この 19 項目から成る患者症状日誌は中等度～重度の成人乾癬患者 15 名によりテストされた。尺度の内容妥当性は、Concept elicitation（概念の抽出）、認知インタビュー及びユーザビリティテストを複合的に用いて評価した。結果として 19 項目すべてが患者にとって理解可能であり、かつ患者症状日誌に含まれる概念を支持することが実証された。

予備的な 19 項目の患者症状日誌スコアの測定特性は、第 IIb 相臨床試験（PS0010 試験）で収集したデータを用いて評価した。第 IIb 相臨床試験の結果に基づき、他の項目との概念的重複、床面効果及び分布の歪みを考慮し、19 項目中 5 項目を削除した。その後、14 項目となった患者症状日

誌最終版の特性は、より大きなサンプルサイズである第 III 相臨床試験（PS0009 試験及び PS0013 試験）の盲検化データを用い、classical test theory に基づく定量的分析により検証した。心理測定分析の結果、患者症状日誌最終版における 14 項目スコアは有効であり、優れた再検査信頼性を示した。経時的変化に対する反応性も確立した。また、被験者の臨床的に意味のある改善を定義するスコア上の閾値（レスポnderの定義）を探索した。Anchor-based approach 及び distribution-based approach に基づく第 IIb 相臨床試験の解析から得られた閾値は意義のある改善を示したが、第 III 試験のデータを用いたより保守的な anchor-based responder definition での解析の結果、患者症状日誌の各項目における 4 ポイントの減少を臨床的に意義のある改善と定義した。なお、3 つの主要な第 III 相臨床試験で用いた有効性評価指標については、臨床の有効性の概要（M2.7.3.1.3.6 項）に示した。

安全性は標準的な指標 [重篤な有害事象を含む有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図の中央読影を含む身体診察評価、その他の安全性評価としてここらからの質問票（PHQ-9）及び自殺傾向評価のための電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）] を用いて評価した。また、独立データモニタリング委員会、心血管系事象判定委員会、神経精神系事象判定委員会が定期的に安全性データを検討・モニタリングした。BKZ の乾癬を対象とした臨床開発プログラム全体を通じて用いた安全性評価については臨床的安全性の概要（M2.7.4.1.1.5 項）に示した。

本邦での承認申請では、尋常性乾癬に加えて、PS0014 試験のコホート B において膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症に対する有効性及び安全性を評価した。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する有効性及び安全性評価指標は、尋常性乾癬に対するものとほぼ同様であるが、有効性評価にあたっては、CGI-I、JDA の重症度分類スコア及び全般改善度等の評価指標も利用した。

また、本邦での承認申請では、IL-17A 阻害薬であるセクキヌマブと BKZ の有効性を比較する第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験）を加えた。当該試験の試験デザイン（対象集団の選択、投与スケジュール、試験期間及び有効性と安全性の評価指標）は、他の主要な第 III 相臨床試験と同様であるが、主要評価項目は PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率ではなく、Week 16 の PASI100 改善率とした。当該試験では実薬対照としてセクキヌマブを用いた。

1.7 規制当局との治験相談に関わる経緯

1.7.1 米国及び欧州

最終的な臨床開発計画の策定にあたっては、FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）のフィードバックを考慮した。本プログラムのデザインは、欧州及び米国で既に承認されている他の生物学的製剤と同様に、ヒト用医薬品委員会（CHMP）のガイドライン「Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis (CHMP/EWP/2454/02 corr)」に準拠している。第 II 相及び第 III 相臨床試験の開始前に、EMA より本剤の非臨床、品質及び乾癬を対象とした臨床開発計画に関する助言（██████████, ██████████ 20██）及び市販予定製剤（デバイス）に対する開発プログラム、中和抗体のアッセイ法に関する助言（██████████, ██████████ 20██）を得た。また、これと並行し、FDA から（20██ 年██ 月██ 日）、第 III 相臨床試験デザインに関する██████████（20██ 年██ 月██ 日付）、その他██████████ [市販予定製剤（デバイス）に対する開発プログラム] 及びその他の継続的なダイアログ（██████████ 等）を通じて各種フィードバックを得た。

上記、各規制当局からのフィードバックに準じ、最も適切な有効性評価項目は PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率であると判断し、3つの主要な第 III 相臨床試験においてこれらを有効性の複合主要評価項目とした。更に、より高い閾値であり達成が困難ではあるものの、患者にとって望ましい PASI100 改善率を有効性の副次評価項目とした。また、尋常性乾癬の主要な症状・徴候に関する患者の体験について頑健な証拠を得ること、及び患者の視点を治療効果の評価に反映することを目的として、UCB が開発した患者症状日誌ツールに基づく 3つの患者報告アウトカム（掻痒、疼痛及び落屑）も評価指標の一つとした。加えて、[REDACTED] での FDA からのフィードバックを受けて、乾癬を対象とした開発プログラム、及び他の適応症に関するすべての本剤の開発プログラムにおいてプロスペクティブな神経精神医学的評価を追加した。

本剤の第 III 相臨床開発プログラムには、規制当局からのガイダンス及び先行事例に基づき、以下の点が反映されている：

- [REDACTED] すること

また、本プログラムには、BKZ を継続投与した場合と Week 16 時点で投与中断した場合の有効性の比較、生物学的製剤の使用経験がある患者における有効性の評価、長期の二重盲検期間（Week 52 まで）を通じた標準的な生物学的製剤との比較、患者症状日誌を含む患者報告アウトカムを用いた有効性の評価、市販予定製剤となる BKZ-SS-1mL と BKZ-AI-1mL を用いた自己注射に関するユーザビリティ（使用方法の遵守と有害性の評価）と患者満足度の評価等、追加の検討及び評価が含まれる。

市販予定製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）に関するプログラムは、新たな欧州医療機器規則（Regulation [EU] 2017/745）及び米国の規制要件に準じて計画した。プログラム策定にあたっては、20[REDACTED]年に EMA（[REDACTED]）、20[REDACTED]年及び20[REDACTED]年に FDA（[REDACTED]、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日付、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日付、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日付）より助言を得た。最終的なプログラムにはこれら両規制当局からの提言を組み込んだ。

2020年7月に FDA 及び EMA へ乾癬に関わる初回承認申請を実施した（米国：現在審査中、欧州：2021年8月承認）。

なお、関節症性乾癬に関しては、別途進行中の関節症性乾癬を対象としたグローバル第 III 相臨床開発プログラムの概要が確定したことを踏まえ、20 年 月に 相談 (受付番号：) を実施し、関節症性乾癬に対する効能取得にあたっては、関節症性乾癬を対象としたグローバル第 III 相臨床開発プログラムに日本も参加することが適切との結論に至った。

その後の 相談を通じて、乾癬に関する初回承認申請における適応症を「尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」とした場合の本邦における承認申請のための臨床データパッケージ（電子データの提出範囲等）の充足性について確認を行った。

本邦における初回承認申請における臨床データパッケージの構成を表 1-2 に示す。

本邦における承認申請資料には、欧米の承認申請時に用いられた各種報告書（尋常性乾癬に関わる臨床試験データ、母集団 PK 解析、統合概要等）がすべて含まれる。

加えて、日本人長期投与データの補完、並びに膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に関わる有効性・安全性を評価するため、PS0014 試験の 48 週時中間報告書を含めた。また、本剤の臨床的位置付けを補完する目的で継続中の海外第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験）の主要な結果も明らかになったことから、PS0015 試験の 48 週時中間報告書も追加した。

各臨床試験の位置付けに関して、生物薬剤学及び臨床薬理に関する各資料については、臨床試験用製剤と市販予定製剤の生物学的同等性試験（UP0033 試験）、日本人及び白人の健康成人を対象とした臨床薬理試験（UP0042 試験）を評価資料とし、それ以外の試験は参考資料とした。臨床的有効性及び安全性評価に関する資料については、目標適応症に関わる用法・用量設定の主な根拠となるすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験を評価資料とし、本剤の臨床的位置付けを補完する目的で継続中の海外第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験）については参考資料とした。長期投与試験に関して、PS0014 試験は、日本人長期投与データの補完、並びに膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に関わる有効性・安全性を評価するための主要な試験の内容が含まれること、PS0011 試験については第 II 相臨床試験からの継続投与試験の位置付けではあるが、日本人が参加した試験であることから、両試験を評価資料とし、それ以外（PS0018 試験）は参考資料とした。市販予定製剤の自己注射に関する評価等を目的とし、PS0014 試験のサブスタディとして実施したデバイス試験については、日本が参加した DV0006 試験を評価資料、海外で実施した DV0002 試験を参考資料とした。

表 1-2 本承認申請における臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

| 分類 | 試験番号 | 概要 | 日本人症例の有無 | 評価/参考 |
|--------------|--------|--|----------|-------|
| 第 I 相 | UP0008 | 軽度～中等度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ を単回静脈内投与した時の安全性、PK 及び PD を評価する First-in-human 試験 | 無 | 参考 |
| | PA0007 | 関節症性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ を反復静脈内投与した時の安全性、PK 及び PD を評価する第 Ib 相臨床試験 | 無 | 参考 |
| バイオアベイラビリティ/ | RA0124 | 健康被験者を対象に、2 種類の BKZ 用量を用いて絶対的バイオアベイラビリティ、用量比例性及び忍容性を評価する単回投与試験 | 無 | 参考 |

| 分類 | 試験番号 | 概要 | 日本人症例の有無 | 評価/参考 |
|---------|--------|--|----------|-------|
| 生物学的同源性 | UP0031 | 健康被験者を対象に、2種類の異なるBKZ製剤を用いて相対的バイオアベイラビリティ及び忍容性を評価する単回投与試験 | 無 | 参考 |
| | UP0033 | 健康被験者を対象に、BKZ市販予定製剤及び第III相臨床試験用製剤を用いた単回投与生物学的同源性試験 | 無 | 評価 |
| 臨床薬理 | UP0034 | 健康被験者を対象に、BKZがインフルエンザワクチン投与に与える影響を評価する単回投与試験 | 無 | 参考 |
| | UP0042 | 日本人及び白人健康被験者を対象に、BKZの安全性、忍容性及びPKを評価する単回投与試験 | 有 | 評価 |
| 第II相 | PS0010 | 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZの安全性、有効性、PK及びPDを評価する第IIb相用量反応試験 | 有 | 評価 |
| | PS0016 | 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZのPD反応の経時的推移、安全性及びPKを評価する第IIa相臨床試験 | 無 | 評価 |
| 第III相 | PS0008 | 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、実薬対照導入期間及び二重盲検維持期間のBKZの有効性及び安全性を評価する第III相、実薬(アダリムマブ)対照試験 | 無 | 評価 |
| | PS0009 | 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZの有効性及び安全性を評価する第III相、PBO及び実薬(ウスエキヌマブ)対照試験 | 有 | 評価 |
| | PS0013 | 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、導入期間及び無作為化離脱期間のBKZの有効性及び安全性を評価する第III相、PBO対照試験 | 無 | 評価 |
| 第IIIb相 | PS0015 | 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZの有効性及び安全性を評価する第IIIb相、実薬(セクキヌマブ)対照試験 | 無 | 参考 |
| 長期継続投与 | PS0011 | PS0010試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZの長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する継続投与試験 | 有 | 評価 |
| | PS0018 | PS0016試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZの長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する継続投与試験 | 無 | 参考 |
| | PS0014 | コホートA：第III相臨床試験(PS0008試験、PS0009試験及びPS0013試験)を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZの長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する継続投与試験 コホートB：先行試験に参加していない新規の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者を対象にBKZの安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検試験 | 有 | 評価 |
| デバイス | DV0002 | 自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのPS0014試験のサブスタディ(北米で実施) | 無 | 参考 |
| | DV0006 | 自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのPS0014試験のサブスタディ(欧州及び日本で実施) | 有 | 評価 |

| 分類 | 試験番号 | 概要 | 日本人症例の有無 | 評価/参考 |
|----|------|----|----------|-------|
|----|------|----|----------|-------|

BKZ : ビメキズマブ、PBO : プラセボ

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製造及び製造工程の開発の概要

臨床開発プログラムでは、2種類の異なる製剤（ヒスチジンベース製剤及びアセテートベース製剤）を用いた。アセテートベース製剤は、申請する市販予定製剤であり、BKZの臨床開発プログラムにおいて詳細に検討されている。すべての第II相及び第III相臨床試験並びに一部の第I相臨床試験（UP0042試験、UP0033試験及びUP0034試験）はアセテートベース製剤を用いて実施されているが、早期の臨床試験の一部（UP0008試験、PA0007試験及びRA0124試験）ではヒスチジンベース製剤が用いられた [M2.7.1 (表 1-1)]。UP0031試験では、外国人健康被験者を対象に、BKZの80mg製剤（ヒスチジンベース製剤）を2本又は160mg製剤（アセテートベース製剤）を1本用いてBKZ 160mgを皮下投与した時の相対的バイオアベイラビリティを評価した。80mg製剤（ヒスチジンベース製剤）を2本投与した時に対し、160mg製剤（アセテートベース製剤）を1本投与した時の相対的バイオアベイラビリティは96.1%であり、ヒスチジンベース製剤とアセテートベース製剤のバイオアベイラビリティの類似性が確認された。

BKZの市販予定製剤は、製剤処方として \blacksquare mM 酢酸ナトリウム、220mM グリシン及び0.04%容積重量 (w/v) ポリソルベート 80 にBKZ 160mg/mL 原薬（Process 5の原薬製造工程で製造）をpH 5.0で封入した単回使用のプレフィルドシリンジとして提供される。

臨床開発プログラムでは、5種類の異なる原薬製造工程（Process 1、2、3、4及び5）を用いた。BKZの第III相臨床試験（PS0008試験、PS0009試験及びPS0013試験）ではProcess 4を用いたが、市販予定製剤の原薬はProcess 5を用いて製造する予定である。利用可能なデータから、原薬製造工程（Process 1～5）の違いによるBKZのPKへの影響はないことが示されている。UP0033試験の結果、2種類のBKZ原薬製造工程（Process 4及びProcess 5）を用いた製剤間で生物学的同等性が認められ、BKZのPKに対して原薬製造工程の違いによる影響はないことが示された。この結果から、市販予定製剤の原薬製造工程であるProcess 5の使用が裏付けられ、市販予定製剤投与時のBKZのPKは第III相臨床試験で得られたPKと類似することが予測される。BKZの製剤及び原薬製造工程の開発の概要はM2.7.1.1.1項に示した。

2.2 BKZ皮下投与時のバイオアベイラビリティ

健康被験者及び軽度～中等度の尋常性乾癬を有する被験者にBKZを皮下投与した時のデータに基づき推定された絶対的バイオアベイラビリティは70.1%、個体間変動は45.9%であった（母集団PK解析：CL0453）。母集団PK解析で推定された絶対的バイオアベイラビリティは、RA0124試験（M2.7.1.2.3.1項）の結果から推定された絶対的バイオアベイラビリティと同程度であった。

2.3 市販予定製剤を用いた自己注射に関するデータ

2.3.1 市販予定製剤の開発

早期の第I相及び第II相臨床試験では、治験薬はバイアルで供給され、投与量の調整を可能とするため目盛付シリンジを用いて投与された。乾癬を対象とした第III相臨床開発プログラムの開

始時に、市販予定製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）の利用が不可能であったため、主要な第 III 相臨床試験では、治験薬は 1mL のプレフィルドシリンジ [包装形態が ██████████ であるプレフィルドシリンジ製剤（BKZ-TN）] で供給された。

3 種類の包装形態を用いた製剤間で、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL は共に BKZ-TN に対する生物学的同等性が認められ、BKZ の PK に対して製剤の包装形態の違いによる影響はないことが示された（M2.7.1.2.1.3 項）。この結果から、2 種類の市販予定製剤の使用が裏付けられた。

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL には、BKZ-TN に使用されたものと同じプレフィルドシリンジが組み込まれている。BKZ-SS-1mL は ██████████ を、BKZ-AI-1mL は ██████████ ██████████ を ██████████ したものである。BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL はそれぞれ単一の一体型ユニットで、再利用は不可であり、欧州の医療機器規則（MDR）2017/745 付録 1 の遵守は想定されたが、基準適合マーキングは不要であった。BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の構成部品の評価は、MDR117 項に従って、MDR 認証機関である BSI オランダ社（認証機関番号 2797）によって実施された。

2.3.2 BKZ の自己注射に関するデータ

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL を用いた自己注射を裏付けるため、この 2 種類の自己注射用製剤を用いたサブスタディ（DV0002 試験及び DV0006 試験）で得られた PK データを併合解析した。被験者の BMI や注射部位等の因子が BKZ の PK に及ぼす影響の有無を検討するため、この 2 試験の併合データを評価した。2 試験の PK データから、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の中央値及び範囲は、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射後と BKZ-TN を用いた医療従事者による注射後で同程度であった。同様に、自己注射後の血漿中 BKZ 濃度は主要な第 III 相臨床試験で得られた血漿中 BKZ 濃度と同程度であり、中等度～重度の尋常性乾癬を有する様々な BMI の被験者は、2 種類の自己注射用製剤を用いた効果的な自己注射が可能であることが示された（M2.7.1.2.2 項、M2.7.1.3.6.1 項、M2.7.1.3.6.3 項）。このデータから、2 種類の市販予定製剤を用いて自己注射することが裏付けられた。

2.3.3 注射部位に関するデータ

主要な第 III 相臨床試験では、大腿部、腹部又は上腕部への注射が可能であった。DV0002 試験及び DV0006 試験では、上腕への適切な自己注射は不可能と考えられたため、来院時に大腿部又は腹部への自己注射のみ可とした。3 ヶ所の異なる注射部位に投与した時の血漿中 BKZ 濃度は同程度であった。DV0002 試験及び DV0006 試験で大腿部又は腹部に自己注射した時の血漿中 BKZ 濃度は、主要な第 III 相臨床試験（大腿部、腹部及び上腕部に投与）で得られた血漿中 BKZ 濃度と同程度であった。このデータから、大腿部、腹部又は上腕部に投与した時の BKZ の吸収は同程度であることが示された（M2.7.1.3.6.2 項）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

BKZ の臨床薬理プログラムでは、健康被験者及び中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 I 相、第 II 相及び第 III 相臨床試験を基に、BKZ の PK、PD、免疫原性、用量-曝露-反応関係及び用量-曝露-安全性特性を評価した。BKZ の臨床開発プログラム全体を通じて、PD 評

価には臨床反応（PASI 及び IGA）を用いた。有効性評価以外に PD 解析又は PD バイオマーカー解析は実施しなかった。

3.1 BKZ の臨床薬理

尋常性乾癬を適応症とした BKZ の臨床開発プログラムの一環として、合計 17 の臨床試験を実施し、PK 解析に用いた [M2.7.2 (表 1-1)]。臨床薬理試験は以下に示す 4 試験であった。

- 被験者の PK、PD 及び忍容性を主に評価した 2 試験（UP0008 試験及び PA0007 試験）
- 日本人被験者と白人被験者で BKZ の PK を比較した 1 試験（UP0042 試験）
- 健康被験者を対象に BKZ がインフルエンザワクチン抗体価に及ぼす影響を評価した 1 試験（UP0034 試験）

その他の 13 試験は、以下に示す生物薬剤学試験並びに有効性及び安全性試験であり、これらの試験結果から BKZ の PK、PD 及び免疫原性を含むデータを補足的に示した。

- 生物薬剤学試験 5 試験（RA0124 試験、UP0031 試験、UP0033 試験、DV0002 試験及び DV0006 試験）
- 有効性及び安全性試験 8 試験（PS0010 試験、PS0011 試験、PS0016 試験、PS0018 試験、PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験及び PS0014 試験）

皮下投与後の BKZ の絶対的バイオアベイラビリティを推定する母集団 PK 解析（M2.7.1.2.3.1 項：CL0453 解析）、第 II 相臨床試験終了時の血漿中 BKZ 濃度と PASI 改善率間の用量-曝露-反応関係を確立するための母集団 PK/PD 解析（M2.7.2.2.2.4 項：CL0446 解析）、第 III 相臨床試験終了時の血漿中 BKZ 濃度と PASI 改善率及び IGA 改善率間の用量-曝露-反応関係を確立するための更新した母集団 PK/PD 解析（M2.7.2.2.2.5 項：CL0485 解析）の 3 つの母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析を実施した。

免疫原性の全評価並びに免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について免疫原性に関する統合概要（ISI）に示し、その要約を M2.7.2.3.6 項に示した。

3.2 BKZ の薬物動態

BKZ の PK は、健康被験者及び尋常性乾癬を有する被験者で同様であった。また、尋常性乾癬を有する日本人集団及び全体集団に同じ用法・用量で BKZ を投与した時の PK は同様であった。日本人集団内では、3 つの異なる疾患サブグループ（尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症）で、同じ用法・用量で BKZ を投与した時の PK は同様であった。健康被験者を対象とした単回皮下投与（用量範囲 80～320mg）でも中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした反復皮下投与（用量範囲 64～480mg）でも BKZ の PK に線形性が認められた。健康被験者を対象とした皮下投与後の BKZ の絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%であった。中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者の $t_{1/2}$ は 23 日であり、健康被験者の $t_{1/2}$ は 19～26 日の範囲内であった。BKZ の PK は IgG1 モノクローナル抗体の特性を反映していた。

母集団 PK 解析では、BKZ 320mg 単回投与後と比較して、BKZ 320mg Q4W 反復投与後の血漿中 BKZ 濃度の最高値及び AUC は 1.74 倍高かった。予測されたとおり、Week 16 まで BKZ 320mg Q4W 投与後 Q8W 投与の場合、切替えから約 16 週間後に定常状態に達した。母集団 PK モデルで

は、共変量として体重、年齢、ALT 値、ビリルビン値、人種、性別、抗 BKZ 抗体発現状況、抗 BKZ 抗体価、過去の生物学的製剤の使用歴、及び地域を検討した。その結果、CL/F に対する統計学的に有意な共変量は体重、性別、人種及び抗 BKZ 抗体発現状況であり、V/F に対する統計学的に有意な共変量は体重であった。統計学的に有意な共変量のうち、体重は血漿中 BKZ 濃度に臨床的に意義のある差をもたらす唯一の共変量であった。母集団 PK/PD モデルのシミュレーションから、体重 87kg の典型的な被験者と比較して体重 120kg の被験者では C_{av} が約 30% 低く、体重 200kg の被験者では 40% 低くなることが示された (M2.7.2.2.2.5 項)。本解析では、一部の被験者における体重を除き、検討したいずれの共変量でも用量調整の必要はないことが示された。

UP0034 試験では、健康被験者を対象に BKZ がインフルエンザワクチン抗体価に及ぼす影響を評価した。本試験の結果、BKZ 投与によるインフルエンザワクチンの抗体産生への影響はなく (M2.7.2.2.1.4 項)、BKZ がインフルエンザワクチンに対する免疫反応に影響を及ぼすことはないことが示唆された。そのため、BKZ の治療を受ける患者に対する不活化ワクチンの投与は可能であると考えられる。

BKZ の作用機序並びに他の IL-17 及び IL-23 阻害薬を用いて実施された試験の結果を踏まえると、シトクロム P450 (CYP450) で代謝される併用薬の曝露量への影響は小さいと予測され (M2.7.2.3.5.1 項)、BKZ は、治療域の狭い薬剤に対しては継続治療モニタリングを行うことで、CYP450 により代謝される他の化合物との併用が可能であることが示唆された。このため、BKZ の薬物相互作用試験は実施しなかった。

母集団 PK/PD 解析

血漿中 BKZ 濃度と PASI 及び IGA 間の用量-曝露-反応関係が確立され、尋常性乾癬を有する被験者に対して 320mg 用量を Week 16 まで Q4W で投与し、以降は Q8W で投与することが妥当であることが裏付けられた (3.4 項)。一部の被験者 (体重 120kg 以上の被験者) では、Week 16 以降も BKZ 320mg の Q4W での継続投与を考慮する。曝露-反応解析により、体重は臨床反応に影響を及ぼす可能性がある内因性要因であることが判明した。体重がより重い被験者では、体重の軽い被験者と比較して、同用量での血漿中 BKZ 濃度が低く、臨床反応が低い可能性があった (M2.7.2.2.2.5 項)。

血漿中 BKZ 濃度が高いほどカンジダ感染の発現率が高い傾向が認められた。カンジダ感染のリスクと被験者の体重には逆相関関係が認められた。特に、軽い体重カテゴリーほど口腔カンジダ症の発現率が高かった (ISS Section 6.14.1.4)。これは、体重が軽い被験者と比較して、体重が重い被験者では血漿中 BKZ 濃度が低いことに起因している可能性がある (M2.7.2.2.2.6 項)。

3.3 免疫原性

第 III 相臨床試験の併合解析

第 III 相臨床試験の免疫原性の併合データを評価したすべての結果を ISI Section 6.3 に示し、M2.7.2.3.6 項に要約した。

第 III 相臨床試験の併合解析において、全体の抗 BKZ 抗体発現率は、BKZ 320mg Q4W の投与を 1 年間受けた被験者で 37.6% 及び Week 16 に BKZ 320mg Q4W から Q8W に切り替えた被験者では 45.1% であった。UP0042 試験の抗 BKZ 抗体発現率は日本人被験者と白人被験者で同程度であり、また、PS0009 試験でも日本人被験者と全被験者の抗 BKZ 抗体発現率は同程度であった。

治験薬投与前の抗 BKZ 抗体の保有率は低く (2.8%)、治験薬投与前に抗 BKZ 抗体陽性で投与後に抗 BKZ 抗体価が上昇した被験者数は少なかったことから、BKZ が治験薬投与前から存在する抗 BKZ 抗体に及ぼす影響は限定的であることが示唆された。

抗 BKZ 抗体は血漿中 BKZ 濃度に影響を及ぼすが、有効性への影響はなく、安全性への臨床的に意味のある影響は認められなかった。また、臨床結果への免疫原性の影響は全体的に小さいことから、治験薬投与前から存在する抗 BKZ 抗体に臨床的な重要性はないと考えられた。

第 III 相臨床試験の併合解析において、全体の中和抗体発現率は、BKZ 320mg Q4W の投与を 1 年間受けた被験者で 14.6% 及び Week 16 に BKZ 320mg Q4W から Q8W に切り替えた被験者では 15.6% であった。全体の中和抗体発現率に、用法・用量 (BKZ 320mg Q4W を継続又は Q8W へ切替え) による差は認められなかった。

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の検出は、用いた分析法の感度及び特異性によるところが大きい。また、認められた発現率は分析方法、検体の取扱い、検体採取のタイミング、併用薬及び基礎疾患等の複数の因子により影響を受ける可能性がある。そのため、他の類薬 (生物学的製剤) との抗 BKZ 抗体発現率の比較は誤解を招く恐れがあり、有効性及び安全性への抗 BKZ 抗体及び中和抗体の影響により重きを置く必要がある (FDA Guidance for Industry, 2019)。

52 又は 56 週間の投与後に、抗 BKZ 抗体又は中和抗体による BKZ の有効性への影響は認められず、安全性に対する臨床的に重要な影響も認められなかった。特に、過敏症に関連する安全性プロファイルに抗 BKZ 抗体による影響は認められなかった。治験薬投与後に発現した MedDRA 高位語 (HLT) の「カンジダ感染」にコーディングされた有害事象の発現率は、中和抗体陽性の被験者で低く、その理由として中和抗体陽性の被験者では IL-17A 及び IL-17F の阻害が不完全である可能性が考えられた。

PS0014 試験：コホート A 及びコホート B

PS0014 試験における免疫原性の結果を M2.7.2.3.6.2 項に要約した。

PS0014 試験コホート A 及びコホート B の免疫原性の結果は、第 III 相先行試験 (PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験) で得られた結果と一致していた。

コホート B で新規に BKZ を投与された尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者において、抗 BKZ 抗体及び中和抗体存在下で血漿中 BKZ 濃度のわずかな低下が認められたが、BKZ の有効性及び安全性に対して抗 BKZ 抗体及び中和抗体陽性による明らかな影響は認められなかった。

PS0014 試験では、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現率に、日本人集団と全体集団で差は認められなかった。

3.4 用法・用量選択の根拠

予定される臨床用法・用量の選択 (1.5 項) では、多くの中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に、安全性を損なうことなく、速やかな臨床反応、臨床ベネフィットの最大化及び臨床反応の維持を提供できる用法・用量を確認することを目的とした。

第 III 相臨床試験の用量選択に用いた母集団 PK/PD 解析

第 IIb 相臨床試験である PS0010 試験の結果、64mg Q4W 投与で最も PASI90 改善率が低く、用量比例的に高い臨床反応が認められ、320mg Q4W 投与で最も高い有効性が示された。最も高用量の 480mg Q4W では、320mg Q4W 投与と比較してより高い改善率は認められなかった。また、160mg Q4W 投与については、ベースラインに 320mg を負荷投与しても、負荷投与なしの 160mg 投与と比較して Week 12 の PASI90 改善率に統計学的に意味のある影響は認められなかった。その他の臨床的に重要な評価項目である PASI100 改善率では、160mg Q4W 投与と比較して 320mg Q4W 投与で 2 倍高く、320mg Q4W 投与で臨床的に意義のある付加的ベネフィットが示された。PS0010 試験では、検討した用量（64～480mg）で用量依存的な安全性の懸念を示すエビデンスは認められなかった。

第 IIa 相臨床試験である PS0016 試験の結果、Week 16 [すなわち、2 回目の投与（Week 4）の 12 週間後] までに PASI100 改善率の低下が認められ、投与間隔が 8 週間を超えると PASI 改善率が低下することが示された。この結果は、BKZ 320mg 群（Week 16 に BKZ 320mg を投与）の PASI90 改善率のデータからも確認され、PASI90 改善率は Week 24（Week 16 の投与後 8 週間）まで維持されたが、Week 28（Week 16 の投与後 12 週間）までに改善率の低下が認められた。

第 IIb 相終了時に、血漿中 BKZ 濃度及び PASI 改善率間の関係を示すため、PS0010 試験及び PS0016 試験の併合データを用いた母集団 PK/PD 解析（CL0446 解析）を実施した。第 III 相臨床試験の用量選択を裏付けるため、最終モデルを用いた異なる用法・用量のシミュレーションを実施した。シミュレーションの結果、導入期間に 320mg Q4W を投与した場合、160mg 用量（負荷用量あり又はなし）と比較して、PASI90 及び PASI100 改善率に臨床的に意義のあるベネフィット（10% 以上）がもたらされることが示された。320mg より高い用量を投与しても、更なるベネフィットをもたらすことはなく、320mg 用量で有効性は横ばいになることが示された。シミュレーションを用いて、3 つの異なる維持用量（320mg を Q4W、Q8W 及び Q12W で投与）の評価を行った。母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションでは、多くの被験者（85%）で Q8W 投与により PASI90 改善率が維持され、Q4W 投与ではすべての被験者で改善率が維持された。Q12W 投与のように投与間隔が長くなるほど、より多くの被験者に PASI90 改善率の低下が認められることが示された（M2.7.2.2.2.4 項）。

これらの第 II 相臨床試験データ及び母集団 PK/PD 解析の結果に基づき、第 III 相臨床試験では、Week 16 までの導入期間の用量として 320mg Q4W 投与が、維持期間の用量として 320mg Q4W 投与及び 320mg Q8W 投与が選択された。

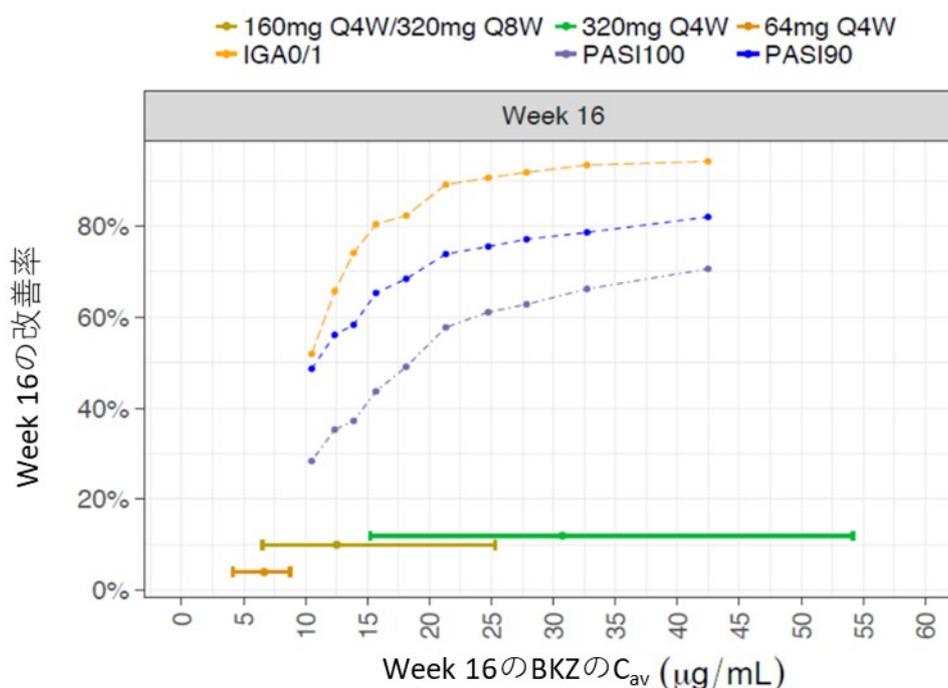
中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者における推奨用量

BKZ の C_{av} と PASI 改善率及び IGA 0/1 改善率の関係性を記述し、BKZ の有効性に影響を及ぼす可能性のある潜在的な共変量を評価するため、第 II 相臨床試験（PS0010 試験及び PS0016 試験）及び第 III 相臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）のデータを併合した母集団 PK/PD 解析（CL0485 解析）を実施した（M2.7.2.2.2.5.2 項）。

PASI スコア及び IGA 0/1 スコアの最終モデルに基づく、Week 16 及び 56 の BKZ の C_{av} （十分位数）に対する PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率のシミュレーション結果をそれぞれ図 3-1（Week 16）及び図 3-2（Week 56）に示した。Week 16 までに血漿中 BKZ 濃度並びに PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率が定常状態に達するため、Week 16 の結果を示した。Week 16 の結果から、BKZ 320mg Q4W 投与時に、半数以上の被験者の C_{av} が曝露-反応曲線の最高値又はそれに近い値となり、導入期間に BKZ 320mg を Q4W で投与することは適切であることが示された。

より低い用量（すなわち、160mg）では、多くの被験者（160mg 群の中央値より血漿中 BKZ 濃度が低い被験者）で、血漿中 BKZ 濃度が低く、Week 16 の臨床反応も低かった。

図 3-1 BKZ の曝露-反応最終モデルに基づく Week 16 の BKZ の C_{av} に対する PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率のシミュレーション

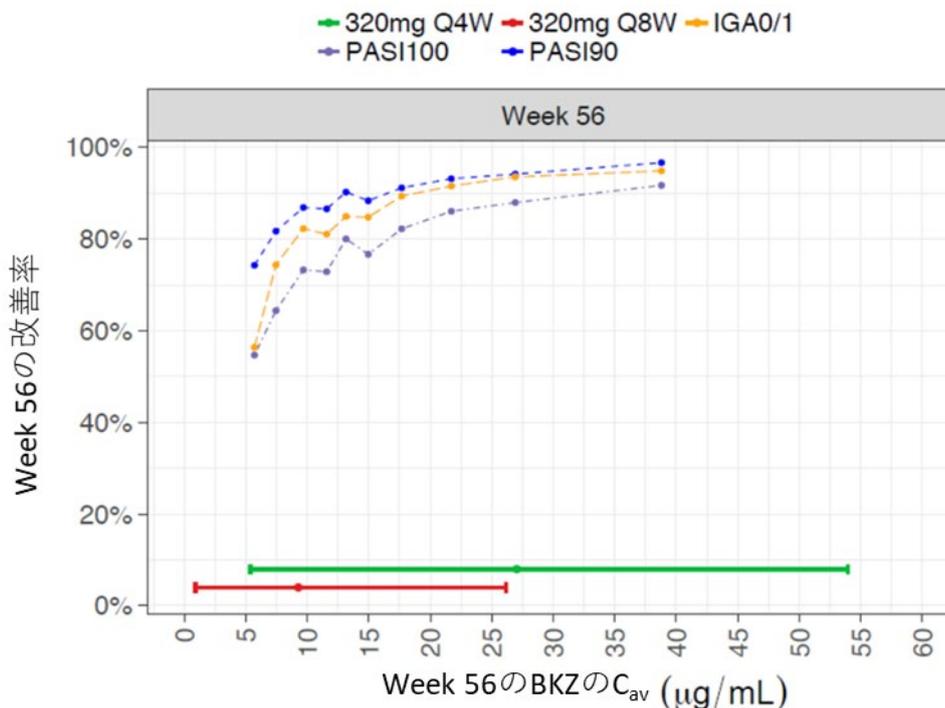


BKZ : ビメキズマブ

Note: The lines connect the simulated median response rates and colored by the response variable types. The horizontal lines represent the median and 90th percentile boundaries of observed bimekizumab plasma concentrations at Week 16, colored by different treatment groups.
Data source: CL0485 Figure 59

同様に、Week 56 の結果から、中等度～重度の尋常性乾癬を有する多くの被験者にとって、維持期間に BKZ 320mg を Q8W で投与することは適切であることが示唆された。BKZ 320mg Q4W 投与と BKZ 320mg Q8W 投与で血漿中 BKZ 濃度の重なりが認められたが、BKZ 320mg Q8W 投与の一部の被験者では、血漿中 BKZ 濃度が BKZ 320mg Q4W 投与の 90 パーセンタイル値未満となり、臨床反応が低くなる可能性があった。これらの被験者は体重が 120kg 以上である可能性が高いと考えられる。3.2 項に示したとおり、体重の重い被験者では血漿中 BKZ 濃度が低くなることが予測された。

図 3-2 BKZ の曝露-反応最終モデルに基づく Week 56 の BKZ の C_{av} に対する PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率のシミュレーション



BKZ : ビメキズマブ

Note: The lines connect the simulated median response rates and colored by the response variable types. The horizontal lines represent the median and 90th percentile boundaries of observed bimekizumab plasma concentrations at Week 56, colored by different treatment groups.
Data source: CL0485 Figure 60

体重が PASI75/90/100 改善率、IGA 0/1 改善率及び IGA 0 改善率に及ぼす影響を評価するため、シミュレーションを実施した [M2.7.2 (図 2-23 及び図 2-24)]。シミュレーションの結果、体重 120kg を境に、2つの用量 (BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W) で差が認められた。この結果は、PASI100 改善率や IGA 0 改善率のような、患者にとって望ましく臨床的に意義のある評価項目でより顕著であり、体重 120kg 以上の一部の被験者では、Week 16 以降も BKZ 320mg Q4W を継続投与することでベネフィットを得られる可能性が示された (M2.7.2.2.5.2 項)。

母集団 PK/PD 解析の結果から、導入期間に BKZ 320mg を Q4W で投与することは適切であり、同様に中等度～重度の尋常性乾癬を有する多くの被験者にとって、維持期間に BKZ 320mg を Q8W で投与することは適切であることが示された。これらの結論は、臨床試験で認められた結果から裏付けられた。母集団 PK/PD 解析では、体重 120kg 以上の一部の被験者では、Week 16 以降も BKZ 320mg Q4W 投与を継続することでベネフィットが得られる可能性があることも示された (3.2 項)。より体重の重い被験者に対して用法・用量に柔軟性を持たせることで、BKZ による治療で多くの被験者が最大限の臨床反応を達成することが可能になると考えられた。

用法・用量を裏付ける詳細な説明は 6.2 項に示した。

臨床反応に対する抗 BKZ 抗体発現状況の影響 (CL0485 Figure 41、Figure 56、Table 25 及び Table 30) 及び人種の影響 (CL0485 Figure 37、Figure 38、Figure 39、Figure 57 及び Figure 58) を評価するためシミュレーションを実施した。その結果、抗 BKZ 抗体発現状況及び人種のいずれも臨床反応に影響を及ぼさないことが示された。

4. 有効性の括弧評価

尋常性乾癬を適応症とした本承認申請では、主要な第 III 相臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）のデータを示し、中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者の治療で、PBO 及び尋常性乾癬の治療法として確立されている一部の生物学的製剤（ウステキヌマブ及びアダリムマブ）を用いた治療と比較して、BKZ の頑健な有効性エビデンスが示された。これらの試験は十分な検出力を有し、治療対象となる患者集団を適切に反映していた。BKZ の主な臨床的ベネフィットは BKZ 独自の作用機序（IL-17A 及び IL-17F の両方を選択的かつ強力に阻害）に由来し、尋常性乾癬の速やかな改善、尋常性乾癬の完全消失、影響の大きい領域（頭部、爪、掌蹠）及び患者の自覚症状の改善が長期間に渡り持続した。

その他に有効性の補助的データとして第 II 相臨床試験である PS0010 試験及び PS0016 試験の結果を、長期有効性（48 週以上）の補助データとして第 II 相臨床試験である PS0011 試験及び PS0018 試験の結果を本概要、並びに M2.7.3.2.2 項及び M2.7.3.2.3 項に示した。

上記に加え、尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者における BKZ の有効性の更なるエビデンスを提供する追加データ（PS0014 試験コホート B）、並びに尋常性乾癬を有する日本人被験者における BKZ の有効性を裏付ける PS0009 試験の日本人被験者における有効性データも提示した。概して、日本人集団における BKZ の有効性は尋常性乾癬を有する全体集団における有効性と一致するものであった。

有効性データは、IL-17A 阻害薬のセクキヌマブと BKZ を比較した海外第 IIIb 相臨床試験の PS0015 試験（参考資料）からも得られた。PS0015 試験において認められた良好な有効性の結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムにおける 3 つの主要な第 III 相臨床試験から得られた結果と一致するものであった。

4.1 主な試験デザイン

第 III 相臨床開発プログラムの試験概要について 1.4 項及び M2.7.3.2 項に示した。

4.1.1 試験デザイン

主要な第 III 相臨床試験

本承認申請では、BKZ の有効性及び安全性を検討するため、3 つの主要な第 III 相臨床試験のデザインに無作為化、二重盲検、PBO 又は実薬対照を選択した。16 週間の導入期間に PS0008 試験ではアダリムマブ、PS0009 試験では PBO 及びウステキヌマブ、PS0013 試験では PBO を用いて、BKZ の有効性と比較した。第 II 相臨床試験（PS0010 試験及び PS0016 試験）の併合データを用いた母集団 PK/PD モデルで、PASI100 改善率は Week 12 以降も上昇する傾向が確認されたことから、第 III 相臨床試験では導入期間を 16 週間に設定した（M2.7.2.3.7.1 項）。導入期間以降の長期安全性及び有効性データを収集できるよう維持期間を設定し、治療期間を 52 又は 56 週とした。2 種類の BKZ 維持用量（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）の有効性及び安全性についても PS0008 試験及び PS0013 試験で評価した。

BKZ の有効性を厳格かつ包括的に評価するため加えられた各試験の異なる特筆すべき特徴を以下に記載した。

- PS0008 試験では、アダリムマブ群に割り付けられた被験者は、Week 24 に BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた。これにより、臨床診療において効果不十分や入手困難の問題が理由で起こりうる、一つの作用機序を持つ薬剤から別の薬剤に切り替えた時の安全性及び有効性の対照評価が可能となった。尋常性乾癬患者を対象としてアダリムマブ投与から別の作用機序の治療に切り替えるデザインで実施した近年の試験では、休薬期間なしに切り替えても安全性リスクが高まるというエビデンスは認められなかった (Reich et al, 2017)
- PS0009 試験では、PBO に割り付けられた被験者が Week 16 に BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた時の影響を評価すると共に、試験期間 (52 週間) を通じて、BKZ 320mg Q4W を投与した場合とウステキヌマブを投与した場合を比較した
- PS0013 試験では、Week 16 に PASI90 改善を達成した被験者が治療離脱した時の影響を BKZ 継続投与時と比較して評価すると共に、再燃後の治療 (12 週間の BKZ 320mg Q4W の Escape 投与) を評価した。また、Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった被験者も、高い有効性を達成する可能性があるため、Escape 投与に移行することとした

3つの主要な第 III 相臨床試験では、臨床診療において治療対象となる被験者集団 [全身治療又は光線療法の対象となる中等度～重度の尋常性乾癬 (ベースラインの PASI スコアが 12 以上、病変 BSA が 10%以上及び IGA スコアが 3 以上) の診断を受けた成人患者] を登録するため選択基準を設定した。また、選択基準は、実臨床における中等度～重度の尋常性乾癬患者の特性を反映した被験者を取り入れる観点からも設定した。生物学的製剤による治療経験のない患者に加え、過去に生物学的製剤による治療を受けていた患者も登録可能とした。ただし、試験デザインを考慮し、PS0008 試験では過去にアダリムマブの投与を受けた患者、PS0009 試験では過去にウステキヌマブの投与を受けた患者の登録は認めなかった。3つの主要な第 III 相臨床試験の治験実施計画書に規定された併用薬使用の規準は、その他の IL-17 及び IL-23 生物学的製剤の規準と同様であった。PS0008 試験及び PS0009 試験で用いた実薬対照の過去の曝露を除き、3つの主要な第 III 相臨床試験の選択基準はすべて同様であった。

3つの主要な第 III 相臨床試験すべてにおいて、導入期間 (すなわち Week 16 まで) に BKZ 320mg Q4W 投与の評価を行った。維持期間 (Week 16～52 又は 56) には BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q8W 投与の 2つの用法・用量の評価を行った。第 III 相臨床試験の用法・用量は第 II 相臨床試験 (PS0010 試験及び PS0016 試験) の結果及び母集団 PK/PD モデルに基づき選択した (3.4 項)。

第 III 相臨床試験 (PS0014 試験)

PS0014 試験は、3つの第 III 相先行試験 (PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験) のうち、いずれか 1 試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する、多施設共同、非盲検、継続投与試験であり、現在も継続中である。本試験は 2つのコホートから構成された。コホート A では、先行試験の治療内容及び PASI 改善率に基づき、被験者は非盲検下で BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W の投与を受けた。コホート B は、尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者を新たに登録できるように別途設定された非盲検コホートで、すべての被験者が非盲検下で BKZ 320mg Q4W を 16 週間投与された。Week 16 に BKZ 320mg Q8W 投与に切り替えなかった被験者は、Week 48 まで BKZ 320mg Q4W 投与を継続した。

本概要では、日本人被験者の評価を目的として特別に設定したコホート B の結果に焦点をあて、コホート A の結果は M2.7.6 項に要約した。

第 IIIb 相臨床試験 (PS0015 試験)

PS0015 試験は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、BKZ の有効性及び安全性をセクキヌマブと比較する第 IIIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験であり、現在も継続中である。本試験の中間報告書には、48 週間の二重盲検期間について記載した。最初の 16 週間（導入期間）に BKZ 320mg Q4W を投与し、維持期間に BKZ 320mg Q4W 投与の継続又は Week 16 に BKZ 320mg Q4W から Q8W に切り替えて投与した。

4.1.2 有効性評価項目

主要な第 III 相臨床試験

関連性のある医師による評価及び患者による評価の両方を用いて有効性を評価した。BKZ の有効性は、皮膚疾患全体、患者に大きな影響をもたらす特定の病変領域（頭部、爪、掌蹠）、患者が報告した症状及び QOL に対する影響に関して評価した。第 III 相臨床開発プログラム開始前に規制当局の助言を受け、有効性の複合主要評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）は、主要な第 III 相臨床試験で同一であり、規制当局より受けた助言と一致するものであった。主要、副次及びその他の有効性評価項目は、尋常性乾癬を適応とした他剤の試験で用いられている評価項目と一致しており、BKZ の有効性の頑健なエビデンス（治療期間中の改善の速さ、深さ及び持続性を含む）を確立するのに適していると考えられた。すべての評価項目は広く受け入れられている評価項目であると考えられる。

UCB が開発及びバリデートした患者症状日誌を用いた新たな評価方法（1.6 項）では、患者症状日誌の全 14 項目のうち主要な 3 項目（掻痒、疼痛及び落屑）を PS0009 試験及び PS0013 試験の統計検定手順に含めた。概念抽出インタビューの過程において、多くの被験者が掻痒及び落屑を報告し、煩わしいものであることが判明した。疼痛及び掻痒は、患者が直接評価する最も正確な主観的概念であることから、医師の報告に基づく概念と共に患者の報告に基づく主観的概念を含めることは、尋常性乾癬の徴候及び症状の総合評価を担保するために重要と考えられた。また、PASI 及び IGA の両方を用いて皮膚の落屑を評価し、患者の報告に基づく皮膚の落屑の評価に含めることで、概念の総合評価がより一層確実になると考えられた。

3 つの主要な第 III 相臨床試験で用いた有効性の複合主要評価項目及び副次評価項目を表 4-1 に示した。その他の評価項目については、各 CSR 及び M2.7.6 項に示した。

表 4-1 主要な第 III 相臨床試験で用いた複合主要評価項目及び副次評価項目

| | PS0008 試験 | PS0009 試験 | PS0013 試験 |
|-----------------|-----------------|-----------|-----------|
| 複合主要評価項目 | | | |
| PASI90 改善率 | Week 16 | Week 16 | Week 16 |
| IGA 0/1 改善率 | Week 16 | Week 16 | Week 16 |
| 副次評価項目 | | | |
| PASI100 改善率 | Week 16、Week 24 | Week 16 | Week 16 |

| | PS0008 試験 | PS0009 試験 | PS0013 試験 |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|
| PASI90 改善率 | Week 24、Week 56 | Week 12、Week 52 | Week 56 (Week 16 の PASI90 レスポンダーのみ) |
| PASI75 改善率 | Week 4 | Week 4 | Week 4 |
| IGA 0 改善率 | (本試験ではその他の評価項目) | Week 16 | Week 16 |
| IGA 0/1 改善率 | Week 24、Week 56 | Week 12、Week 52 | Week 16 |
| 疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく PSD 改善率 | (本試験ではその他の評価項目) | Week 16 | Week 16 |
| scalp-IGA 0/1 改善率 | (本試験ではその他の評価項目) | Week 16 | Week 16 |

PSD：患者症状日誌

第 III 相臨床試験 (PS0014 試験)

PS0014 試験の有効性評価項目は、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する追加の有効性評価項目である CGI-I、JDA 重症度分類スコア及び全般的改善スコアを除き、主要な第 III 相臨床試験の有効性評価項目と同様であった (PS0014 SAP 及び M2.7.3.1.3.6.10 項参照)。

第 IIIb 相臨床試験 (PS0015 試験)

PS0015 試験の有効性評価項目は、3つの主要な第 III 相臨床試験の有効性評価項目と同様であったが、PASI100 改善率は、PASI90 及び PASI75 改善率のような尋常性乾癬の部分消失の指標と比較してより望ましい臨床指標であり、尋常性乾癬の完全消失を評価する目的で、Week 16 の PASI100 改善率を主要評価項目とした。

4.1.3 統計手法

主要な第 III 相臨床試験

統計解析手法には標準的で規制当局のガイダンスに則したものをを用いた。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation (NRI) 法を用いた。欠測値の取扱い方法及び主要な第 III 相臨床試験の個々の試験データに対して実施した多重性の制御についての詳細は各試験の統計解析計画書 (SAP) に示した (PS0008 SAP、PS0009 SAP、PS0013 SAP)。

特定の部分集団における有効性の検討と共に、併合した試験対象集団を用いてより精度を高く BKZ による治療効果を評価するため、PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験のデータを併合した。部分集団解析及び BKZ 推奨用量の裏付けとなる 2つの主要な有効性併合解析 (Pool E1 及び Pool E2) の概要を表 4-2 に示した。併合データに対して実施した統計解析の詳細は、統合解析計画書 (ISAP) に示した。

表 4-2 主要な有効性併合解析の概要

| Pool | 併合した臨床試験 | 併合した投与群 | 併合した試験期間 | 併合解析の目的 |
|------|-------------------------------------|--|----------------------|--|
| E1 | PS0009 試験 PS0013 試験 | BKZ 320mg Q4W 群 PBO 群 | 導入期間 (Week 0~16) | 部分集団解析 第 III 相臨床試験の Week 16 までの治療効果 (BKZ 群 vs PBO 群) をより精度を高く評価する |
| E2 | PS0008 試験 PS0009 試験 PS0013 試験 | 維持用量 BKZ 320mg Q4W 群 BKZ 320mg Q8W 群 | 維持期間 (Week 16~52) | Week 16 までに臨床反応が認められた被験者を対象に、BKZ の 2 つの維持用量による有効性の持続を Week 52 まで評価する |

BKZ : ビメキズマブ、PBO : プラセボ

第 III 相臨床試験 (PS0014 試験)

PS0014 試験のデータ解析手法の詳細は [PS0014 SAP](#) に示した。

第 IIIb 相臨床試験 (PS0015 試験)

PS0015 試験のデータ解析手法の詳細は [PS0015 SAP](#) に示した。

4.2 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

主要な第 III 相臨床試験

北米、西欧、中欧／東欧及びアジア／オーストラリアで登録された合計 1480 例の中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者が、主要な第 III 相臨床試験に無作為化された [有効性に関する統合概要 (ISE) Table 2]。このうち、合計 989 例 (PS0008 試験で 319 例、PS0009 試験で 321 例、PS0013 試験で 349 例) がベースラインに BKZ 320mg Q4W 群に無作為に割り付けられ、その他の 223 例 (PS0008 試験では 149 例が Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 320mg Q4W 投与に切替え、PS0009 試験では 74 例が Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q4W 投与に切替え) が治験実施計画書に規定された時点で BKZ 投与に切り替えた。

主要な第 III 相臨床試験では、2 つの異なる BKZ 維持用量 (BKZ 320mg を Q4W 及び Q8W で投与) の検討を行った。PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験を通じて合計 1293 例が BKZ 320mg Q4W 投与を受け、PS0008 試験及び PS0013 試験の維持期間中に合計 257 例が BKZ 320mg Q8W 投与を受けた (ISE Table 1)。

主要な第 III 相臨床試験全体で Week 52 又は 56 まで完了した被験者の割合は非常に大きかった。被験者のベースライン特性は試験間で均衡しており、選択基準及び生物学的製剤の治療対象となる中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者集団の特性を反映していた。人口統計学的特性及び疾患重症度は投与群間及び試験間で均衡しており、近年実施された尋常性乾癬を適応症とした他の生物学的製剤の試験の結果と一致していた (Menter et al, 2017; Reich et al, 2017)。無作為化された被験者の多くが男性 (70.7%) 及び白人 (84.1%) であった (ISE Table 2)。全被験者のベースライン PASI スコアの中央値は 18.4 であり、病変 BSA の中央値は 20% であった。ベースライン IGA スコアが重度であった被験者の割合は 33.4% であった。患者症状日誌の主要 3 項目 (疼痛、搔痒及び落

層) のベースラインスコアの中央値は 10 ポイントスケールで 6~7 の範囲であり、患者の自覚症状が中等度~重度であることを示していた。また、ベースラインの DLQI スコアの中央値は 9 であり、QOL に対する皮膚疾患の影響が中等度であることを示していた (Hongbo et al, 2005) (ISE Table 2)。

主要な第 III 相臨床試験全体で、過去に生物学的製剤の使用経験がある被験者の割合は 38.2%、過去に IL-17 阻害薬の使用経験がある被験者の割合は 23.0%、過去に TNF 阻害薬の使用経験がある被験者の割合は 13.2%であった。また、乾癬に対する何らかの全身療法 (生物学的製剤及び非生物学的製剤を含む) の経験のない被験者の割合は 22.4%、過去に光線療法又は化学療法の経験のある被験者の割合は 39.3%であった。過去に生物学的製剤による効果がなかった被験者の割合は 0.3%であった (ISE Table 2)。

全体的に、これらの被験者特性は、治療対象となる中等度~重度の尋常性乾癬を有する患者集団における BKZ の有効性評価に適していた。

第 III 相臨床試験 (PS0014 試験)

PS0014 試験コホート A (尋常性乾癬) におけるベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、PS0014 Interim CSR Section 7.1.4 及び M2.7.6 項に示した。

コホート B 尋常性乾癬

PS0014 試験コホート B には、尋常性乾癬を有する日本人被験者が 45 例組み入れられた。Week 16~48 に移行した被験者及び Week 48 を完了した被験者の割合は大きく、それぞれ 95.6%及び 95.3%であった。1 例が Week 16 以前に、1 例が Week 16 に試験を中止した。Week 16~48 の間に試験を中止した尋常性乾癬を有する被験者は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の 2 例であった。

尋常性乾癬を有する被験者のベースライン特性は全体的に、中等度~重度の尋常性乾癬を有する患者集団の特性を反映していた。被験者の多くは男性 (80.0%)、病変 BSA の平均値は 36.0%、PASI スコアの平均値は 23.10 で、すべての被験者の IGA スコアが 3 以上であった (M2.7.3.3.4.1.2.1 項)。

コホート B 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症

PS0014 試験のコホート B には、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者が、それぞれ 10 例及び 11 例組み入れられた。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有するすべての被験者が Week 0~16 を完了し、Week 16~48 に移行した。Week 16~48 を完了した膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の割合は、それぞれ 90.0%及び 90.9%で大きかった。

Week 16 に BKZ 320mg Q4W 投与から Q8W 投与に切り替えた被験者数は、膿疱性乾癬を有する被験者 6/10 例、乾癬性紅皮症を有する被験者 1/11 例であった。Week 16~48 の間に試験を中止した被験者は、膿疱性乾癬を有する被験者の BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び乾癬性紅皮症を有する被験者の BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で各 1 例であった。

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者のベースライン特性は全体的に、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する患者集団の特性をおおむね反映していた。膿疱性乾癬を有する被験者の多くが男性 (60.0%) であり、病変 BSA の平均値は 28.0%、PASI スコアの平均値は 16.47、JDA スコアの平均値は 3.3 で、IGA スコアが 3 以上であった被験者は 7/10 例であった。乾

癬性紅皮症を有するすべての被験者が男性（100.0%）であり、病変BSAの平均値は86.1%、PASIスコアの平均値は45.35で、すべての被験者でIGAスコアが4であった（M2.7.3.3.4.2.1項）。

第IIIb 相臨床試験 (PS0015 試験)

PS0015 試験では、合計743例の被験者（BKZ 320mg Q4W 群373例、セクキヌマブ群370例）が無作為化され、導入期間を開始した。導入期間を完了した被験者の割合は大きく、BKZ 320mg Q4W 群とセクキヌマブ群で同程度であった。維持期間に移行した被験者は716例であり、維持期間を完了した被験者の割合は、セクキヌマブ群（91.8%）と比較してBKZ 320mg Q4W 群（94.8%）でわずかに大きかった。ベースライン特性は全体的に、中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者集団の特性を反映しており、選択基準に合致していた。乾癬関連及びその他のベースライン特性は投与群間でおおむね均衡していた。被験者の多くが男性（65.4%）及び白人（93.5%）であり、病変BSAの平均値は24.3%、PASIスコアの平均値は19.95で、2例を除きすべての被験者のIGAスコアが3以上であった（M2.7.3.2.5.1項）。

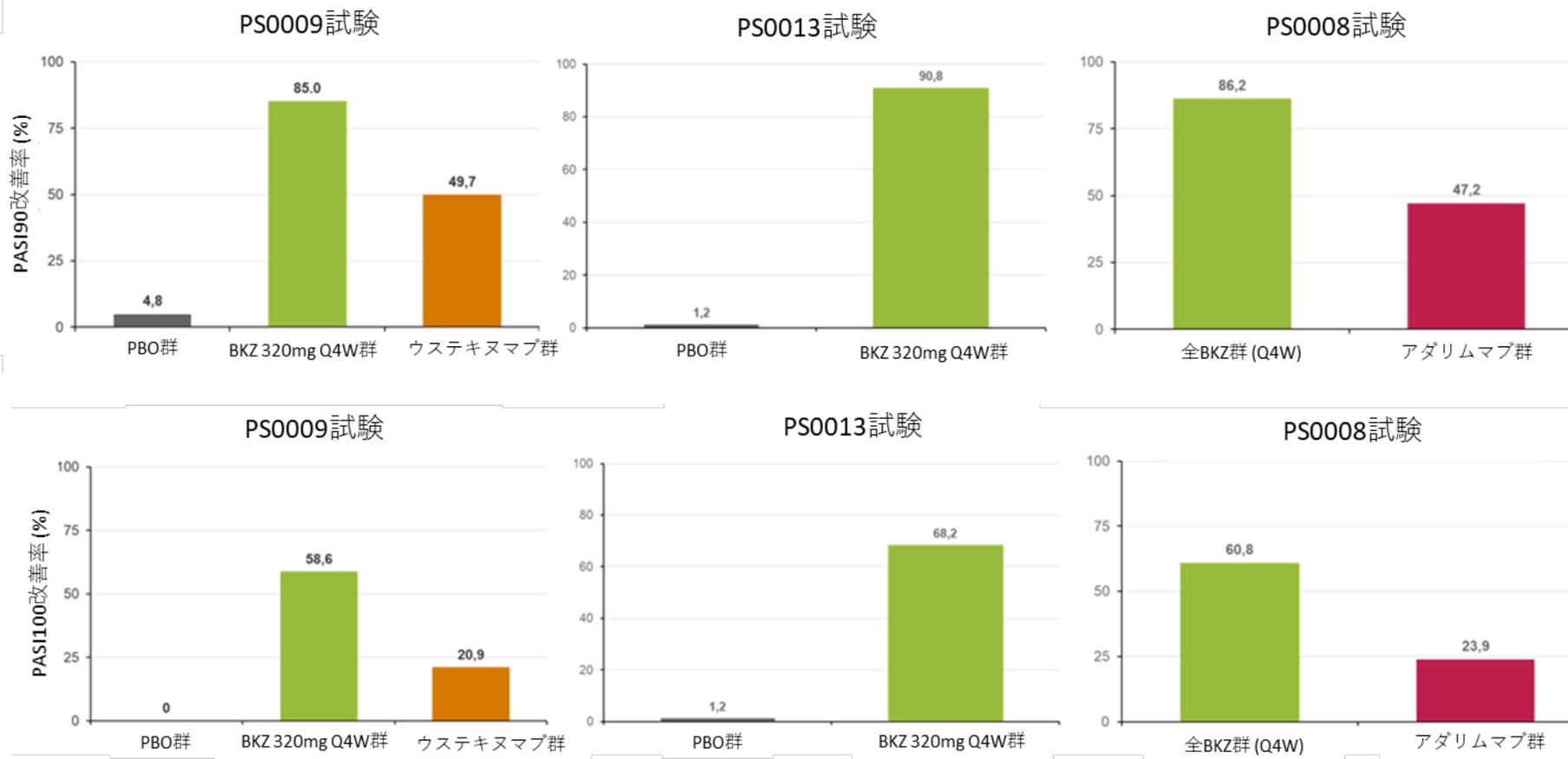
4.3 第III 相臨床試験の有効性の結果

3つの主要な第III相臨床試験の有効性の結果はM2.7.3.2.1項に示した。本項では結果の要約を示した。個々の第III相臨床試験の結果は併合解析でも支持された（M2.7.3.3.1項：Pool E1、M2.7.3.3.2項：Pool E2）。

PS0008 試験、PS0009 試験及びPS0013 試験の複合主要評価項目及び順位付けしたすべての副次評価項目の結果では、PBO及び2つの実薬（アダリムマブ及びウスステキヌマブ）投与に対するBKZ投与の優越性が一貫して示され、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に対して頑健で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善をもたらすことが示された。

3つの主要な第III相臨床試験の導入期間の主要な有効性評価項目の結果の要約を表4-3に、Week 16のPASI90及びPASI100改善率を図4-1に示した。

図 4-1 PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の Week 16 の PASI90 及び PASI100 改善率 (RS、NRI)



BKZ : ビメキズマブ、NRI : non-responder imputation、PBO : プラセボ、RS : 無作為化解析対象集団

Data sources: PS0008 Interim CSR Table 6.1.1.2, Table 6.2.1.1, PS0009 Interim CSR Table 6.1.1.2.1, Table 6.2.1.1.1, PS0013 Interim CSR Table 6.1.1.2, Table 6.2.1.1

表 4-3 主要な第 III 相臨床試験の導入期間の臨床反応の要約 (RS、NRI)

| | PS0009 試験 | | | PS0013 試験 | | PS0008 試験 | |
|---|--------------------|--|-------------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | PBO 群 (N=83) | BKZ 320mg Q4W 群 (N=321) | ウステキヌマブ群 (N=163) | PBO 群 (N=86) | BKZ 320mg Q4W 群 (N=349) | BKZ 320mg Q4W 群 (N=319) | アダリムマブ群 (N=159) |
| PASI100 改善率 Week 16: n (%) | 0 (0.0) | 188 (58.6) ^a | 34 (20.9) | 1 (1.2) | 238 (68.2) ^a | 194 (60.8) ^a | 38 (23.9) |
| PASI90 改善率 Week 16: n (%) | 4 (4.8) | 273 (85.0) ^{a, b} | 81 (49.7) | 1 (1.2) | 317 (90.8) ^a | 275 (86.2) ^a | 75 (47.2) |
| PASI75 改善率 Week 4: n (%) Week 16: n (%) | 2 (2.4) 6 (7.2) | 247 (76.9) ^{a, b} 296 (92.2) | 25 (15.3) 119 (73.0) | 1 (1.2) 2 (2.3) | 265 (75.9) ^a 333 (95.4) | 244 (76.5) ^a 295 (92.5) | 50 (31.4) 110 (69.2) |
| IGA 0 改善率 Week 16: n (%) | 0 (0.0) | 188 (58.6) ^a | 36 (22.1) | 1 (1.2) | 243 (69.6) ^a | 197 (61.8) | 39 (24.5) |
| IGA 0/1 改善率 Week 16: n (%) | 4 (4.8) | 270 (84.1) ^{a, b} | 87 (53.4) | 1 (1.2) | 323 (92.6) ^a | 272 (85.3) ^a | 91 (57.2) |
| PASI スコアが 2 以下 Week 16: n (%) | 3 (3.6) | 273 (85.0) | 84 (51.5) | 1 (1.2) | 315 (90.3) | 280 (87.8) | 86 (54.1) |
| PSD 改善率 (疼痛) Week 16: n (%) | (N=54) 9 (16.7) | (N=229) 177 (77.3) ^a | (N=107) 73 (68.2) | (N=67) 6 (9.0) | (N=255) 201 (78.8) ^a | (N=252) 180 (71.4) | (N=108) 63 (58.3) |
| PSD 改善率 (掻痒) Week 16: n (%) | (N=61) 8 (13.1) | (N=244) 187 (76.6) ^a | (N=117) 77 (65.8) | (N=72) 4 (5.6) | (N=278) 210 (75.5) ^a | (N=262) 179 (68.3) | (N=116) 58 (50.0) |
| PSD 改善率 (落屑) Week 16: n (%) | (N=63) 8 (12.7) | (N=246) 193 (78.5) ^a | (N=116) 69 (59.5) | (N=70) 4 (5.7) | (N=286) 223 (78.0) ^a | (N=261) 185 (70.9) | (N=119) 59 (49.6) |
| DLQI 改善率 ^c Week 16: n (%) | 10 (12.0) | 216 (67.3) | 69 (42.3) | 5 (5.8) | 264 (75.6) | 201 (63.0) | 74 (46.5) |

BKZ : ビメキズマブ、NRI : non-responder imputation、PBO : プラセボ、PSD : 患者症状日誌、RS : 無作為化解析対象集団

Note: PASI100/90/75 responses were based on at least 100/90/75 percent improvement from Baseline in PASI score; IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with ≥ 2 category improvement relative to Baseline; IGA 0 response was defined as clear (0) with at least a 2-category improvement from Baseline; PSD response was defined as change from Baseline to Week 16 \geq to a pre-specified threshold (1.98, 2.39, and 2.86 respectively for pain, itch, and scaling).

Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).

Note: PSD score for each item was an average value of the week prior to the visit. The analysis was limited to study participants with a Baseline score at or above the applicable threshold score.

Note: For PS0008, the BKZ 320mg Q4W treatment group shown here includes all study participants randomized to bimekizumab in the Initial Treatment Period (ie, BKZ Total).

a $p < 0.001$ versus placebo (PS0009 and PS0013), versus adalimumab (PS0008), adjusted for multiplicity.

b $p < 0.001$ versus ustekinumab (PS0009), adjusted for multiplicity.

c DLQI absolute score of 0 or 1 indicates no impact of the disease on health-related quality of life. NRI is used.

Data sources: PS0008 Interim CSR Section 8, PS0009 Interim CSR Section 8, PS0013 Interim CSR Section 8

4.3.1 導入期間の有効性

皮膚症状全般に対する顕著な改善

疾患活動性の評価を通して、Week 16 に PBO、ウステキヌマブ及びアダリムマブ投与と比較して、BKZ 投与で尋常性乾癬の範囲及び重症度に意義のある十分な改善が認められた (表 4-3)。3 つの主要な第 III 相臨床試験の複合主要評価項目 (Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率) で一貫した結果が認められ、Pool E1 の複合主要評価項目及び副次評価項目で PBO と比較して BKZ の頑健な治療効果が確認されたことで支持された。Pool E1 では、BKZ を投与された多くの被験者 (88.1%) が Week 16 までに PASI90 改善を達成した [M2.7.3 (表 3-3)]。Pool E1 の有効性の結果の詳細は M2.7.3.3.1 項に示した。

BKZ 投与による速やかな改善

BKZ 投与により疾患症状の速やかな改善が認められた。Week 4 (BKZ 初回投与後最初の評価時点) までに BKZ 投与を受けた被験者の 75%以上が PASI75 改善を達成し、PBO (PS0009 試験で 2.4%、PS0013 試験で 1.2%)、ウステキヌマブ (PS0009 試験で 15.3%) 及びアダリムマブ (PS0008 試験で 31.4%) に対する優越性が示された ($p < 0.001$) (表 4-3)。PS0009 試験では、PASI90 改善率は投与開始早期 (Week 2) に PBO 群 (1.2%) 及びウステキヌマブ群 (1.2%) と比較して BKZ 320mg Q4W 群 (12.1%) で高かった (PBO 群に対する名目上の $p = 0.003$ 、ウステキヌマブ群に対する名目上の $p < 0.001$) (PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.1.1、Table 6.3.23.1)。

PS0009 試験で Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた被験者でも、BKZ 投与による速やかな改善が認められた。この改善は、切替え後最初の評価時点に多くの有効性評価項目 (PASI 改善率、IGA 改善率、scalp-IGA 0/1 改善率、mNAPSI 改善率及び pp-IGA 0/1 改善率) に渡って認められた (M2.7.3.2.1.2.3 項)。

BKZ 投与による深い改善

3 つの主要な第 III 相臨床試験で、Week 16 に PBO、ウステキヌマブ及びアダリムマブ投与と比較して、BKZ 投与を受けた被験者の多くが皮膚症状の完全消失 (PASI100 改善率及び IGA 0 改善率) を達成した ($p < 0.001$) (表 4-3)。個々の主要な第 III 相臨床試験の結果は Pool E1 で支持された (M2.7.3.3.1 項)。

疾患コントロールの尺度及び臨床診療における尋常性乾癬の重要かつ実践的な治療目標として PASI スコア 2 以下を用いることを支持するエビデンスが増えてきている (Mahil et al, 2020)。第 III 相臨床試験の PASI スコアが 2 以下になった被験者の割合に BKZ 投与で肯定的な結果が認められ (表 4-3)、Pool E1 の事後解析で支持された。Pool E1 の事後解析では、Week 16 の PASI スコアが 2 以下になった被験者の割合に PBO 群 (2.4%) に対する BKZ 320mg Q4W 群 (87.8%) の優越性が示された (名目上の $p < 0.001$)。投与開始早期 (Week 2) にも、PASI スコアが 2 以下になった被験者の割合に臨床的に意義のある差が認められた (BKZ 320mg Q4W 群 17.2%、PBO 群 0.6%、名目上の $p < 0.001$) (ISE Post Hoc Table 6.3.3.5.1E1)。

患者報告症状の改善を伴う有効性

皮膚疾患の目に見える改善の達成以外にも、BKZ 投与により患者報告に基づく中等度～重度の尋常性乾癬の徴候及び症状の減少も認められた。3つの主要な第 III 相臨床試験で、Week 16 の疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく PSD 改善率に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善（事前に規定したレスポonderの定義：疼痛 1.98 以上、掻痒 2.39 以上、落屑 2.86 以上）が認められた（表 4-3）。評価した患者症状日誌のその他の項目でも同様のベネフィットが認められた。PS0009 試験では、BKZ 320mg Q4W 群の半数以上の被験者が投与開始初期（Week 2）に患者症状日誌の各項目（疼痛、掻痒及び落屑）でレスポonderとなった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.11）。個々の主要な第 III 相臨床試験の結果は Pool E1 で支持された（M2.7.3.3.1.2 項）。

Pool E1 では、事前に規定した主要解析の結果を確認するために、より厳格なレスポonderの定義（各項目で 4 以上の改善）を用いて、疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率の補助的な感度分析を実施した（各項目の名目上の $p < 0.001$ ）[M2.7.3（表 3-5）]。これらの結果から、被験者の評価（医師による評価ではカバーされていない自覚症状を含む）においても、改善は非常に速やかであることが一貫して示された。

健康関連 QOL の改善

乾癬は患者の QOL に著しい影響をもたらす。主要な第 III 相臨床試験では、Week 16 に BKZ 投与により DLQI の臨床的に意義のある改善が認められた。Week 16 に PBO 及び実薬対照の投与を受けた被験者と比較して BKZ 投与を受けた多くの被験者で DLQI スコアが 0 又は 1（尋常性乾癬による QOL への影響がない状態）となった（名目上の $p < 0.001$ ）（表 4-3）。主要な第 III 相臨床試験では、Week 16 以降、DLQI 改善率は継続して上昇し、その後 Week 52 又は 56 まで維持された。個々の主要な第 III 相臨床試験の結果は Pool E1 で支持された（M2.7.3.3.1.2 項）。

大きな影響をもたらす病変領域の改善

主要な第 III 相臨床試験では、Week 16 に BKZ 投与により患者に大きな影響をもたらす病変領域 [頭部 (scalp-IGA 0/1 改善率)、爪 (mNAPSI100 改善率) 及び掌蹠 (pp-IGA 0/1 改善率)] の十分かつ臨床的に意義のある改善が認められた（表 4-4）。Week 16 に scalp-IGA 及び pp-IGA 改善が達成され、この改善は Week 52 又は 56 まで維持された。爪乾癬は Week 16 以降も継続して改善した。

ウステキヌマブ及びアダリムマブ投与を受けた被験者と比較して、BKZ 投与を受けた被験者がより多く爪病変の完全消失 (mNAPSI100 改善) を達成した。PS0009 試験では、Week 52 に爪病変の完全消失を達成した被験者の割合は、ウステキヌマブ群 (40.4%) と比較して BKZ 320mg Q4W 群 (60.3%) で高かった (PS0009 Interim CSR Table 6.3.15.7)。PS0013 試験では、Week 16 に PASI90 改善を達成した被験者のうち、Week 56 に爪病変の完全消失を達成した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で 67.7%及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 69.8%であった (PS0013 Interim CSR Table 6.3.19.2)。

表 4-4 Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率、pp-IGA 0/1 改善率及び mNAPSI 改善率 (RS、NRI)

| | PS0009 試験 | | | PS0013 試験 | | PS0008 試験 | |
|--------------------------------|-----------|-------------------------|------------|-----------|-------------------------|-----------------|-----------|
| | PBO 群 | BKZ 320mg Q4W 群 | ウステキヌマブ群 | PBO 群 | BKZ 320mg Q4W 群 | BKZ 320mg Q4W 群 | アダリムマブ群 |
| scalp-IGA 改善率 (N) ^a | (72) | (285) | (146) | (74) | (310) | (296) | (138) |
| scalp-IGA 0/1 改善率、n (%) | 11 (15.3) | 240 (84.2) ^b | 103 (70.5) | 5 (6.8) | 286 (92.3) ^b | 256 (86.5) | 93 (67.4) |
| pp-IGA 改善率 (N) ^a | (29) | (105) | (47) | (31) | (97) | (90) | (34) |
| pp-IGA 0/1 改善率、n (%) | 7 (24.1) | 85 (81.0) | 39 (83.0) | 10 (32.3) | 91 (93.8) | 75 (83.3) | 24 (70.6) |
| mNAPSI100 改善率 (N) ^a | (51) | (194) | (109) | (50) | (210) | (181) | (95) |
| mNAPSI100 改善率、n (%) | 4 (7.8) | 57 (29.4) | 15 (13.8) | 3 (6.0) | 73 (34.8) | 54 (29.8) | 21 (22.1) |

BKZ : ビメキズマブ、CMH : Cochran-Mantel-Haenszel、NRI : non-responder imputation、PBO : プラセボ、RS : 無作為化解析対象集団

Note: Scalp IGA 0/1=response was defined as clear (0) or almost clear (1) with ≥ 2 category improvement relative to Baseline.

Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).

Note: p-values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test from the general association.

Note: For PS0008, the BKZ 320mg Q4W treatment group shown here includes all study participants randomized to bimekizumab in the Initial Treatment Period (ie, BKZ Total).

a Includes only study participants with a scalp IGA of 2 or greater, a pp-IGA of 2 or greater and a mNAPSI score > 0 at Baseline.

b $p < 0.001$ versus placebo, adjusted for multiplicity.

Data sources: PS0008 Interim CSR Table 6.3.5.1, Table 6.3.6.1, Table 6.3.16.5, PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1, Table 6.3.16.1, Table 6.3.15.7, PS0013 Interim CSR Table 6.2.5.1, Table 6.3.9.1, Table 6.3.19.1

4.3.2 維持期間の有効性

主要な第 III 相臨床試験では、維持期間に 2 つの BKZ 用量 (320mg を Q4W 又は Q8W で投与) による治療効果の長期持続性を評価した。

導入期間に BKZ 320mg Q4W 投与により達成した皮膚症状の大きな改善の 2 つの維持用量 (BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W) 投与による長期持続

3 つの主要な第 III 相臨床試験では、Week 16 までに達成した尋常性乾癬の範囲及び重症度の臨床的に意義のある改善が、2 つの BKZ 維持用量 (BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W) により Week 52 又は 56 まで (すなわち、長期有効性) 維持された。改善の維持を支持する主要な第 III 相臨床試験の有効性の結果は、各 CSR 及び M2.7.6 項に示した。

主要な第 III 相臨床試験の結果は、更に 2 つの BKZ 維持用量 (BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W) による改善を評価した併合解析である Pool E2 でも支持された (M2.7.3.3.2 項)。Pool E2 には主要な第 III 相臨床試験の導入期間に BKZ 320mg Q4W の投与を受け、Week 16 に治療反応が認められた被験者が含まれた。

BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q8W 群の両方で、複合主要評価項目 (PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率) 及び主要な副次評価項目 (PASI100 改善率及び IGA 0 改善率) の Week 52 までの改善が維持された [M2.7.3 (表 3-7)]。Week 52 までの維持期間の有効性の結果は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q8W 群で同様であった。すべての評価項目で、いずれの評価時点でも投与群間で特筆すべき差は認められず、この結果は、多くの被験者の維持期間の用量として BKZ 320mg Q8W を推奨することを支持するものであった。

Week 16 に PASI スコアが 2 以下を達成した被験者のうち、ほとんどの被験者 (90%以上) で維持用量に関わらず Week 52 まで改善が維持された。いずれの評価時点でも、維持用量群間で特筆すべき差は認められなかった (ISE Post Hoc Table 6.3.3.5.1E2)。

Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった被験者

BKZ 320mg Q4W を投与され、Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった被験者は少なかった。これらの被験者は、ほとんどが以降の評価時点で改善を達成し、Week 52 まで改善が維持された。Pool E2 では、Week 16 にレスポonderの基準を達成しなかった被験者 (Week 16 非レスポonder) を対象に BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W で維持投与した時の長期改善を評価するため、PS0008 試験及び PS0009 試験の有効性データを用いて、PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率のサブセット解析を実施した。多くの被験者が維持用量に関わらず Week 28 までに PASI90 改善及び IGA 0/1 改善を達成した。この改善は Week 52 まで維持された (M2.7.3.3.2.2.2 項)。

4.3.3 実薬対照との有効性の比較

第 III 相臨床試験では、中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者の治療に一般的に使用される 2 種類の生物学的製剤 (PS0009 試験：ウステキヌマブ及び PS0008 試験：アダリムマブ) に対する BKZ の優越性が示された。

また、第 IIIb 相臨床試験である PS0015 試験では、中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者の治療において、IL-17A 阻害薬のセクキヌマブに対する BKZ の優越性が示された。

尋常性乾癬を適応症とした BKZ 開発プログラムの主要な臨床試験でウステキヌマブ、アダリムマブ及びセクキヌマブを投与した時の改善率は、尋常性乾癬を適応症としたウステキヌマブ [PHOENIX 1 試験 (Leonardi et al, 2008) 及び PHOENIX 2 試験 (Papp et al, 2008)]、アダリムマブ [CHAMPION 試験 (Saurat et al, 2008) 及び REVEAL 試験 (Menter et al, 2008b)] 及びセクキヌマブ [ERASURE 試験及び FIXTURE 試験 (Langley et al, 2014)] 開発プログラムの主要な臨床試験で認められた結果と同程度であり、結果全体の外的妥当性が確認され、BKZ の臨床データの頑健性が更に支持された。

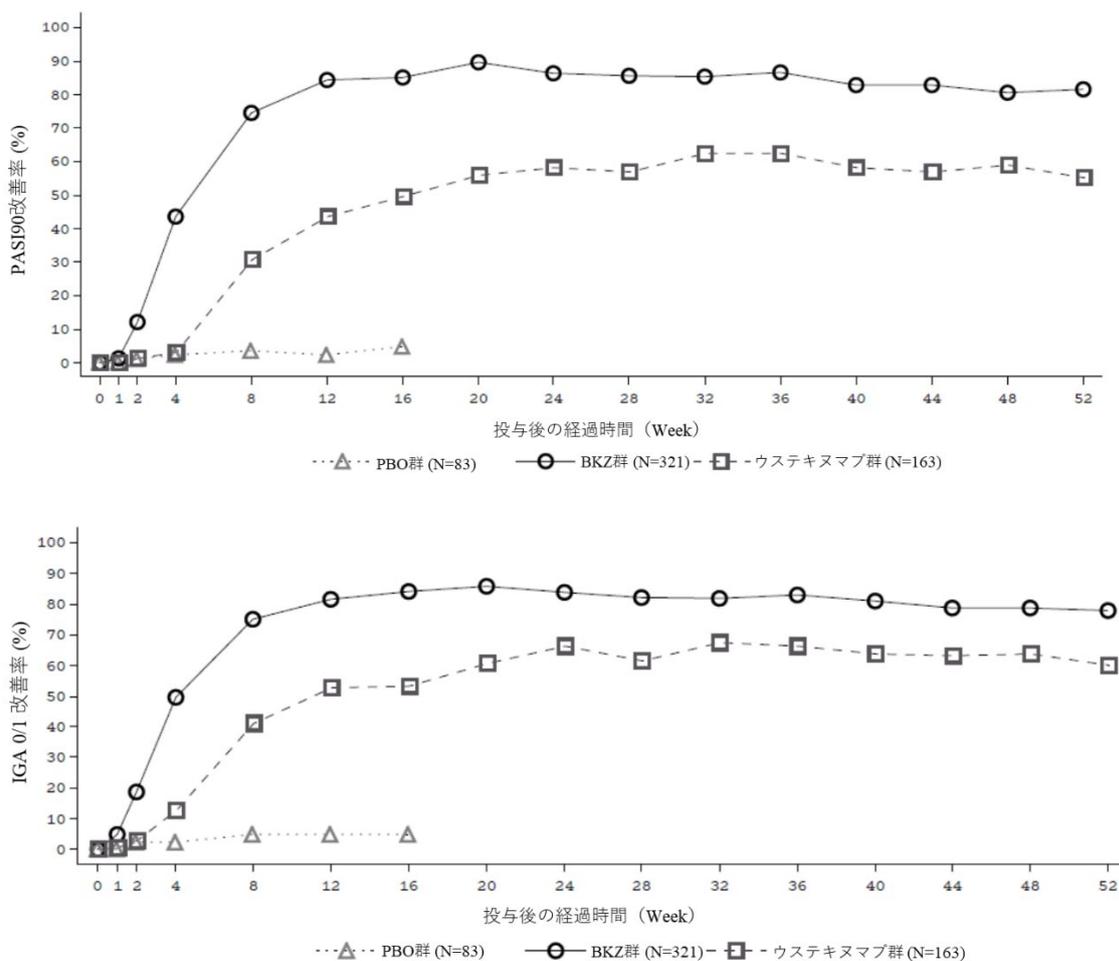
4.3.3.1 ウステキヌマブとの有効性の比較

PS0009 試験の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移を [図 4-2](#) に、PASI100 改善率の推移を [図 4-3](#) に示した。

PS0009 試験では、導入期間に BKZ 320mg Q4W 群の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率が速やかに上昇した。投与開始早期 (Week 2) には、BKZ 320mg Q4W 群でウステキヌマブ群と比較して PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率が高くなり、すべての評価時点で高かった。Week 16 及び 52 の BKZ 320mg Q4W 群の高い PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率は、ウステキヌマブ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるものであった。BKZ 320mg Q4W 群の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率も導入期間に速やかに上昇し、Week 16 及び 52 でもウステキヌマブ群と比較して高い改善が維持された。PS0009 試験の結果については、[M2.7.3.2.1.2](#) 項に示した。

有効性評価項目全般 [総合的な疾患症状及び重症度の指標 (PASI スコア、IGA スコア及び病変 BSA 等)、健康関連 QOL (DLQI 改善率) 並びに患者に大きな影響をもたらす病変領域の指標 (scalp-IGA 0/1 改善率、pp-IGA 0/1 改善率及び mNAPSI 改善率)] でウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群の改善は速やかで臨床的に意義のあるものであり、この改善は Week 52 まで持続した。Week 16 の乾癬症状の評価 [患者による自覚症状の評価 (疼痛、搔痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率) を含む] で、ウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で大きな改善が認められた ([M2.7.3.2.1.2](#) 項)。

図 4-2 PS0009 試験の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移 (RS、NRI)

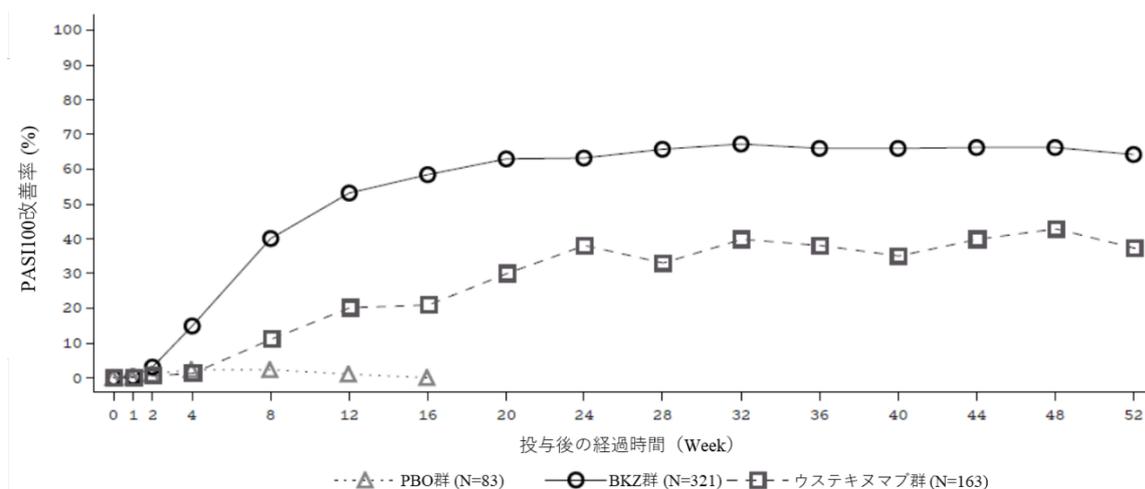


BKZ : ビメキズマブ、NRI : non-responder imputation、PBO : プラセボ、RS : 無作為化解析対象集団

Notes: The placebo group only goes to Week 16 as study participants switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period. Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI). IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-category improvement from Baseline.

Data sources: PS0009 Interim CSR Figure 1.1.1.1, Figure 1.5.1.1

図 4-3 PS0009 試験の PASI100 改善率の推移 (RS、NRI)



BKZ : ビメキズマブ、NRI : non-responder imputation、PBO : プラセボ、RS : 無作為化解析対象集団

Notes: The placebo group only goes to Week 16 as study participants switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period. Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).

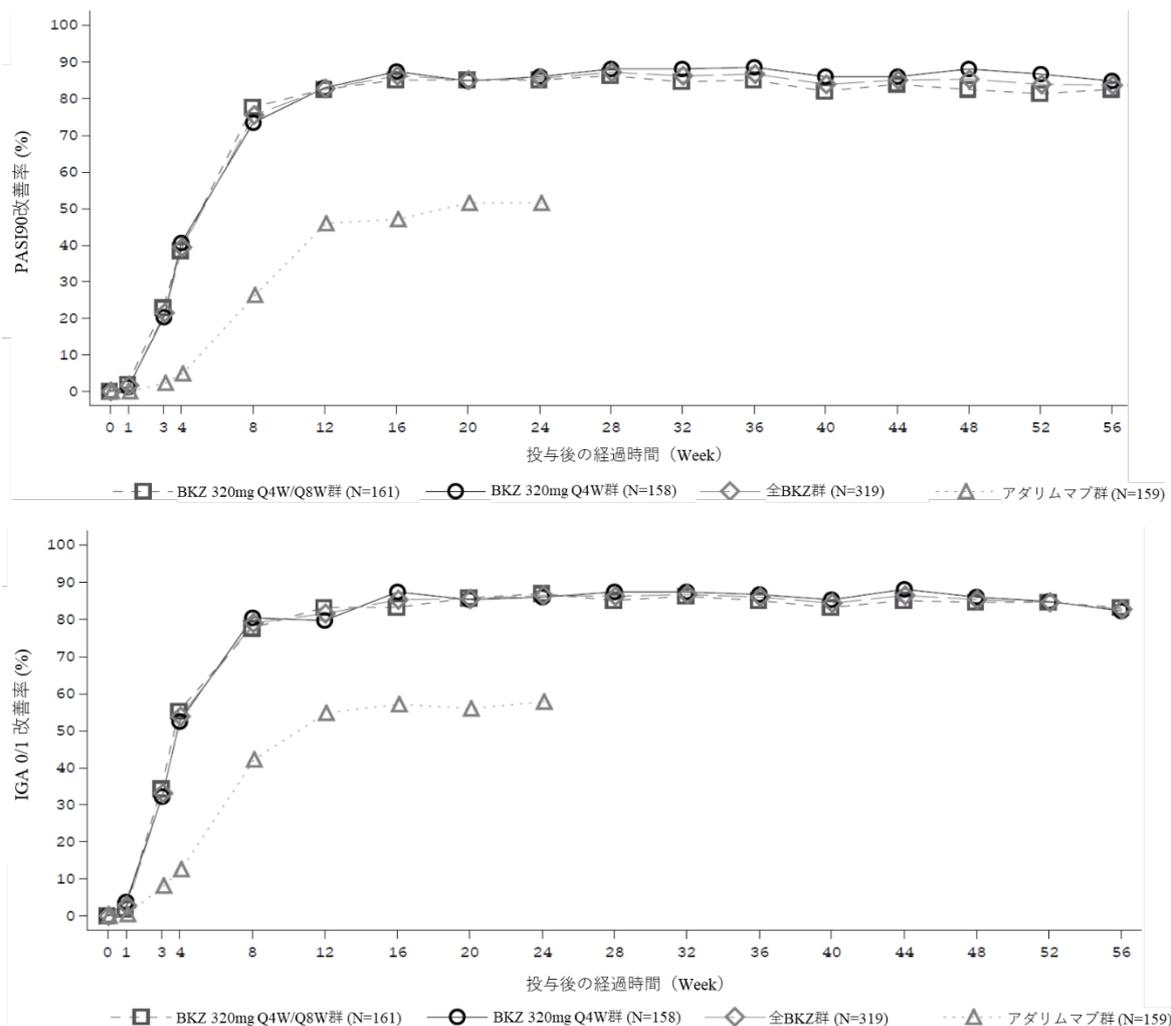
Data source: PS0009 Interim CSR Figure 1.3.1.1

4.3.3.2 アダリムマブとの有効性の比較

PS0008 試験の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移を [図 4-4](#) に、PASI100 改善率の推移を [図 4-5](#) に示した。

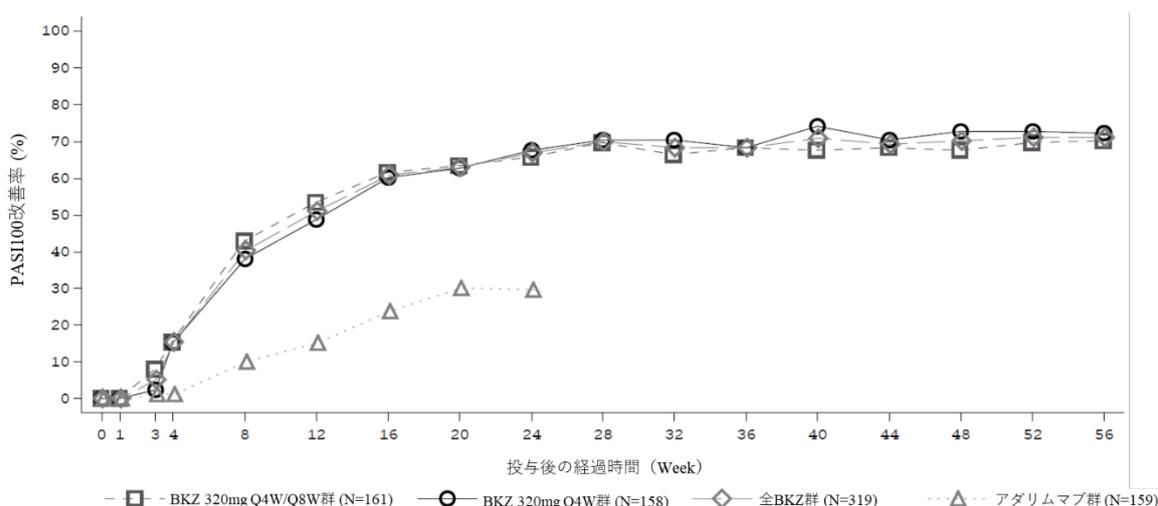
PS0008 試験で、Week 16 及び 24 にアダリムマブに対する BKZ 320mg Q4W の優越性が示された。BKZ 320mg Q4W 群ではアダリムマブ群と比較してより速やかに PASI75、PASI90 及び PASI100 改善を達成した。更に、有効性評価項目全般 [総合的な疾患症状及び重症度の指標 (PASI スコア、IGA スコア、病変 BSA 及び患者症状日誌の各項目のスコア等)、健康関連 QOL (DLQI 改善率) 並びに患者に大きな影響をもたらす病変領域の指標 (scalp-IGA 0/1 改善率、pp-IGA 0/1 改善率及び mNAPSI 改善率)] でアダリムマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群の改善は一貫して速やかで、臨床的に意義のある改善が持続した。PS0008 試験の結果については、[M2.7.3.2.1.1](#) 項に示した。

図 4-4 PS0008 試験の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移 (RS、NRI)



ADA : アダリムマブ、BKZ : ビメキズマブ、NRI : non-responder imputation、RS : 無作為化解析対象集団
 Note: ADA group only goes to Week 24 as study participants switched to BKZ at Week 24.
 Note: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-category improvement from Baseline.
 Data sources: PS0008 Interim CSR Figure 1.1.1, Figure 1.4.1

図 4-5 PS0008 試験の PASI100 改善率の推移 (RS、NRI)



ADA : アダリムマブ、BKZ : ビメキズマブ、NRI : non-responder imputation、RS : 無作為化解析対象集団

Note: ADA group only goes to Week 24 as study participants switched to BKZ at Week 24.

Data source: PS0008 Interim CSR Figure 1.2.1

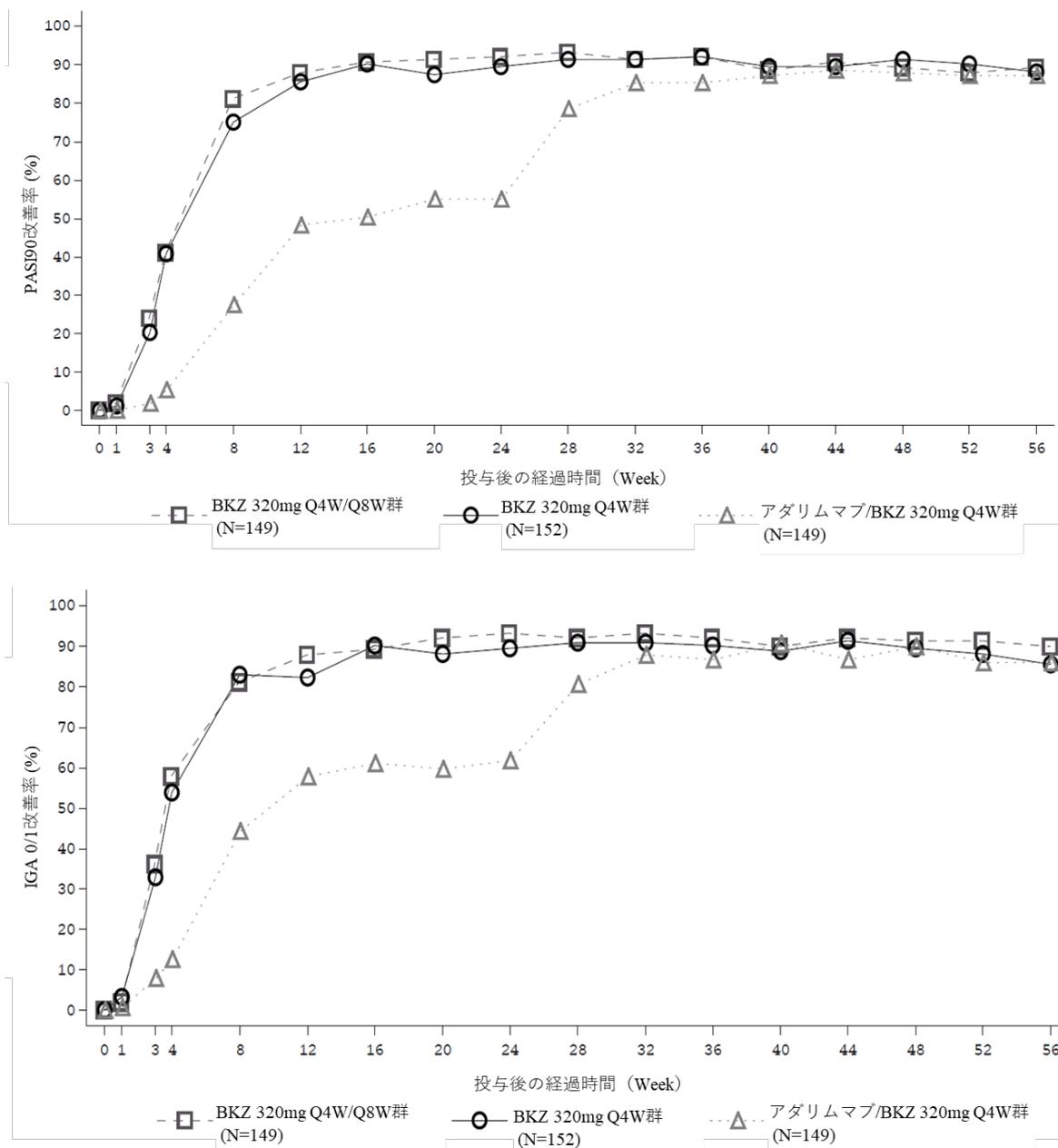
4.3.3.2.1 アダリムマブから BKZ への切替え後の有効性

PS0008 試験で Week 24 以降に BKZ を 1 回以上投与された被験者を対象とした PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移を図 4-6 に、PASI100 改善率の推移を図 4-7 に示した。

PS0008 試験で Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 28 (BKZ 投与への切替え後最初の評価時点) に速やかに有効性評価項目の臨床的改善が認められた。この改善はベースラインから BKZ 320mg Q4W 群に割り付けられた被験者の結果と一致するものであり、Week 56 まで持続した。

更に、アダリムマブ群の Week 24 の PASI90 非レスポンドーは、BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後、PASI90 改善率が Week 40 に 78.5%、Week 56 (BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後 32 週) に 83.1%に達した (PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.4)。

図 4-6 PS0008 試験の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移 (BKZ-Week 24 解析対象集団、NRI)



ADA : アダリムマブ、BKZ : ビメキズマブ、NRI : non-responder imputation

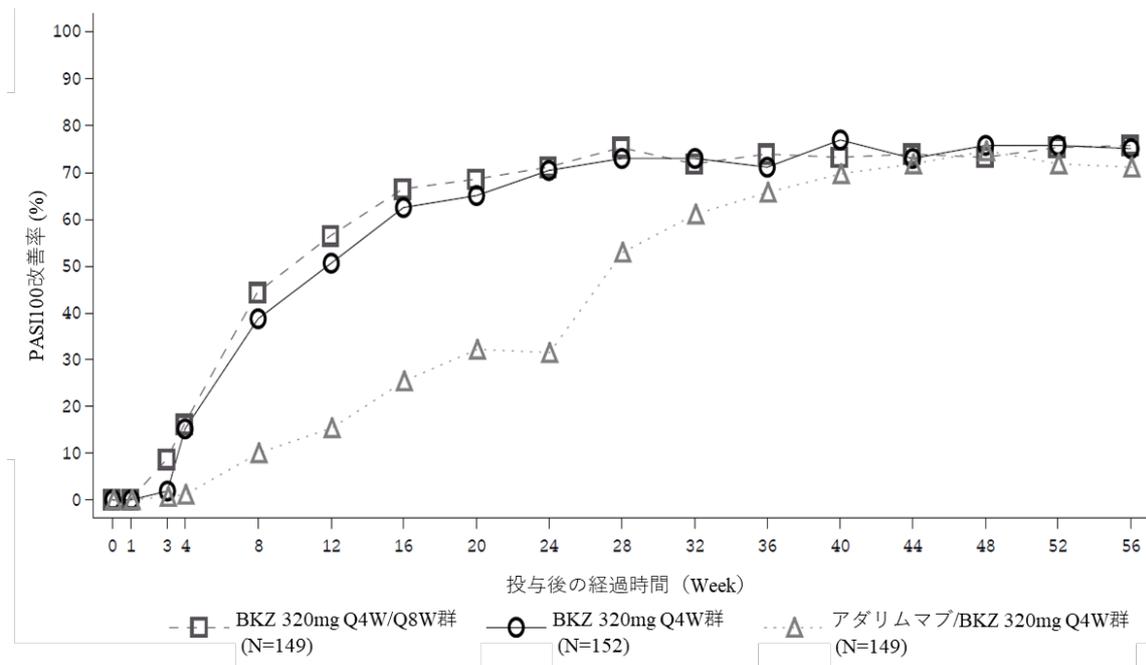
Note: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least 2-category improvement from Baseline.

Note: Only study participants who received BKZ at Week 24 or later are included.

Note: Study participants in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16. Study participants in the ADA/BKZ group switched from ADA to BKZ at Week 24.

Data sources: PS0008 Interim CSR Figure 1.1.2, Figure 1.4.2

図 4-7 PS0008 試験の PASI100 改善率の推移 (BKZ-Week 24 解析対象集団、NRI)



ADA : アダリムマブ、BKZ : ビメキズマブ、NRI : non-responder imputation

Notes: Only study participants who received BKZ at Week 24 or later are included. Study participants in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16. Study participants in the ADA/BKZ group switched from ADA to BKZ at Week 24.

Data source: PS0008 Interim CSR Figure 1.2.2

4.3.3.3 セクキヌマブとの有効性の比較

PS0015 試験の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移を図 4-8 に、PASI100 改善率の推移を図 4-9 に示した。

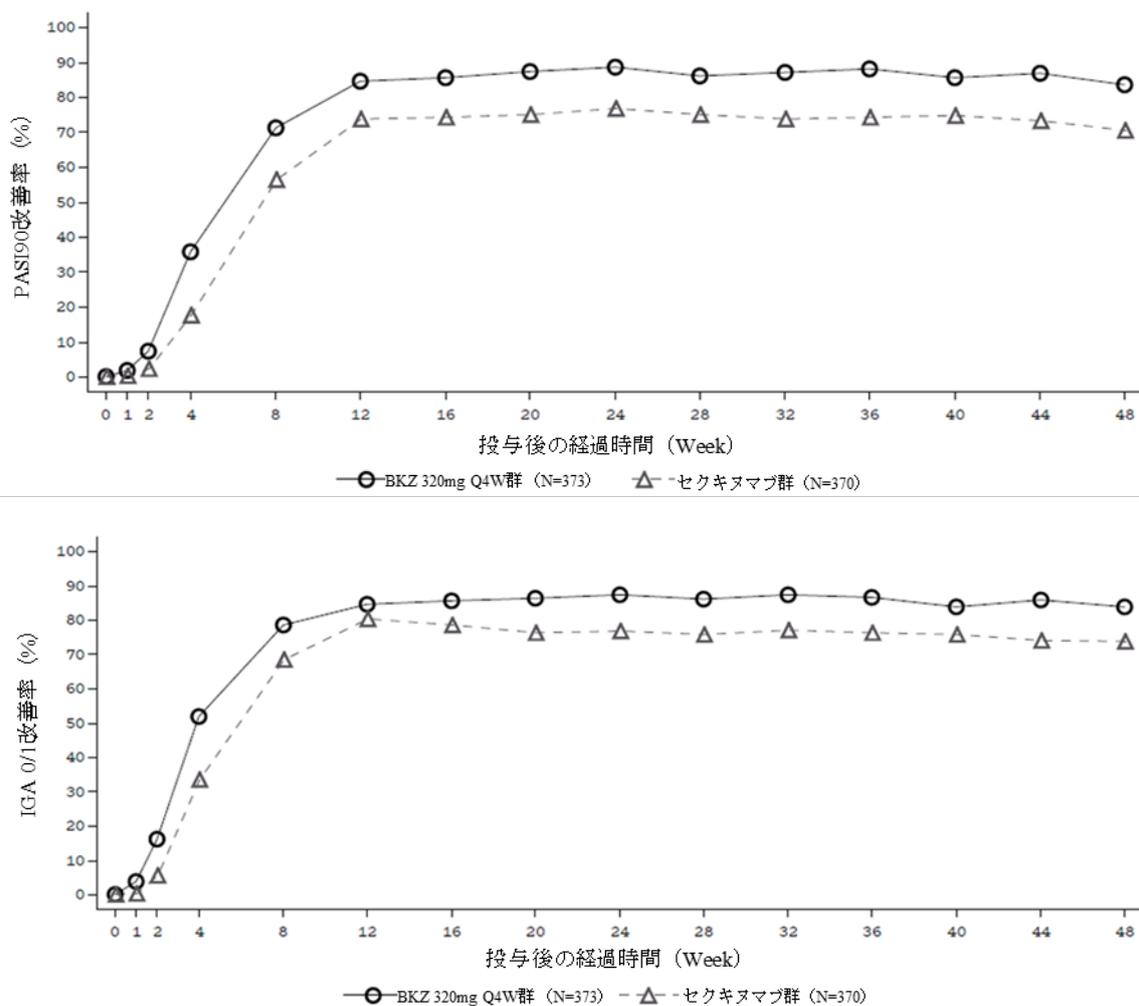
PS0015 試験では、PASI100 改善率、PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率及び IGA 0 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群で導入期間に速やかに上昇し、Week 16 及び 52 におけるセクキヌマブ群より高い改善率を維持した。

PASI100 改善率及び IGA 0 改善率は、投与開始早期である Week 4 以降のすべての評価時点でセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。Week 16 及び 52 の PASI100 改善率では、セクキヌマブ群に対する統計学的に有意 ($p < 0.001$) かつ臨床的に意義のある差が認められた。PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率は、投与開始早期である Week 2 以降のすべての評価時点でセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。

BKZ の投与により、全体的な疾患の症状及び重症度の指標であるその他の有効性評価項目 (PASI、IGA、病変 BSA 並びに疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD)、健康関連 QOL (DLQI 0/1) 並びに患者に大きな影響をもたらす病変領域の改善の指標 (scalp-IGA 0/1、mNAPSI 及び pp-IGA) において、一貫して速やかかつ臨床的に意義のある改善が持続的に認められた。

概して、第 IIIb 相臨床試験である PS0015 試験の結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムにおける主要な 3 つの第 III 相臨床試験 (PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験) の結果と一致していた。PS0015 試験の結果は M2.7.3.2.5.1 項に要約した。

図 4-8 PS0015 試験の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移 (RS、NRI)

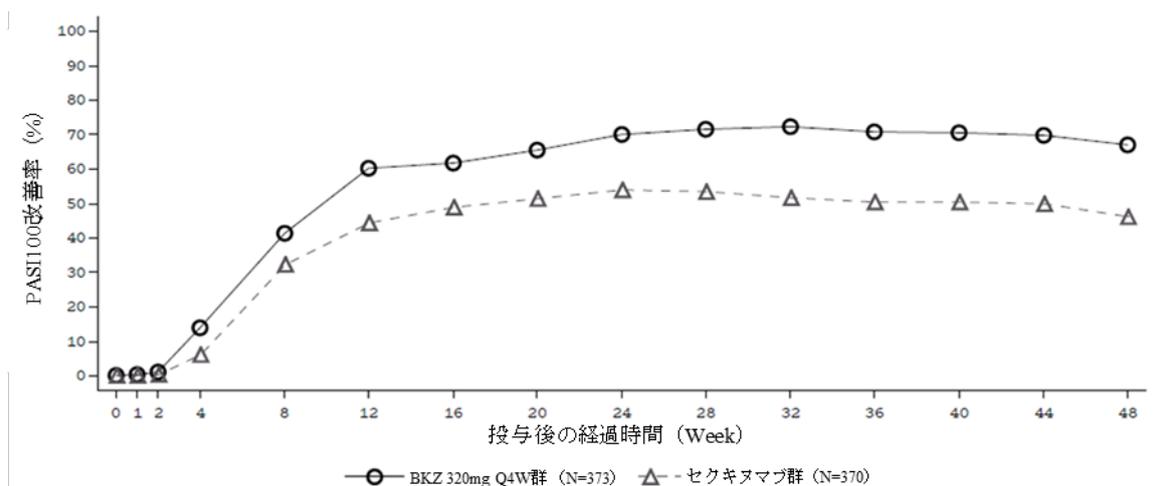


BKZ : ビメキズマブ、NRI : non-responder imputation、RS : 無作為化解析対象集団

Notes: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI). IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-category improvement from Baseline. The BKZ 320mg Q4W group includes study participants who received BKZ Q4W throughout the study and study participants who were switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.

Data sources: PS0015 Interim CSR Figure 1.4.1; PS0015 Interim CSR Figure 1.5.1

図 4-9 PS0015 試験の PASI100 改善率の推移 (RS、NRI)



BKZ : ビメキズマブ、NRI : non-responder imputation、RS : 無作為化解析対象集団

Notes: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI). The BKZ 320mg Q4W group includes study participants who received BKZ Q4W throughout the study and study participants who were switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16. Data source: PS0015 Interim CSR Figure 1.1.1

4.3.4 治療離脱、再燃が認められるまでの時間、再投与及びリバウンド

PS0013 試験の無作為化離脱期間の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移を図 4-10 に、再燃が認められるまでの時間を図 4-11 に示した。

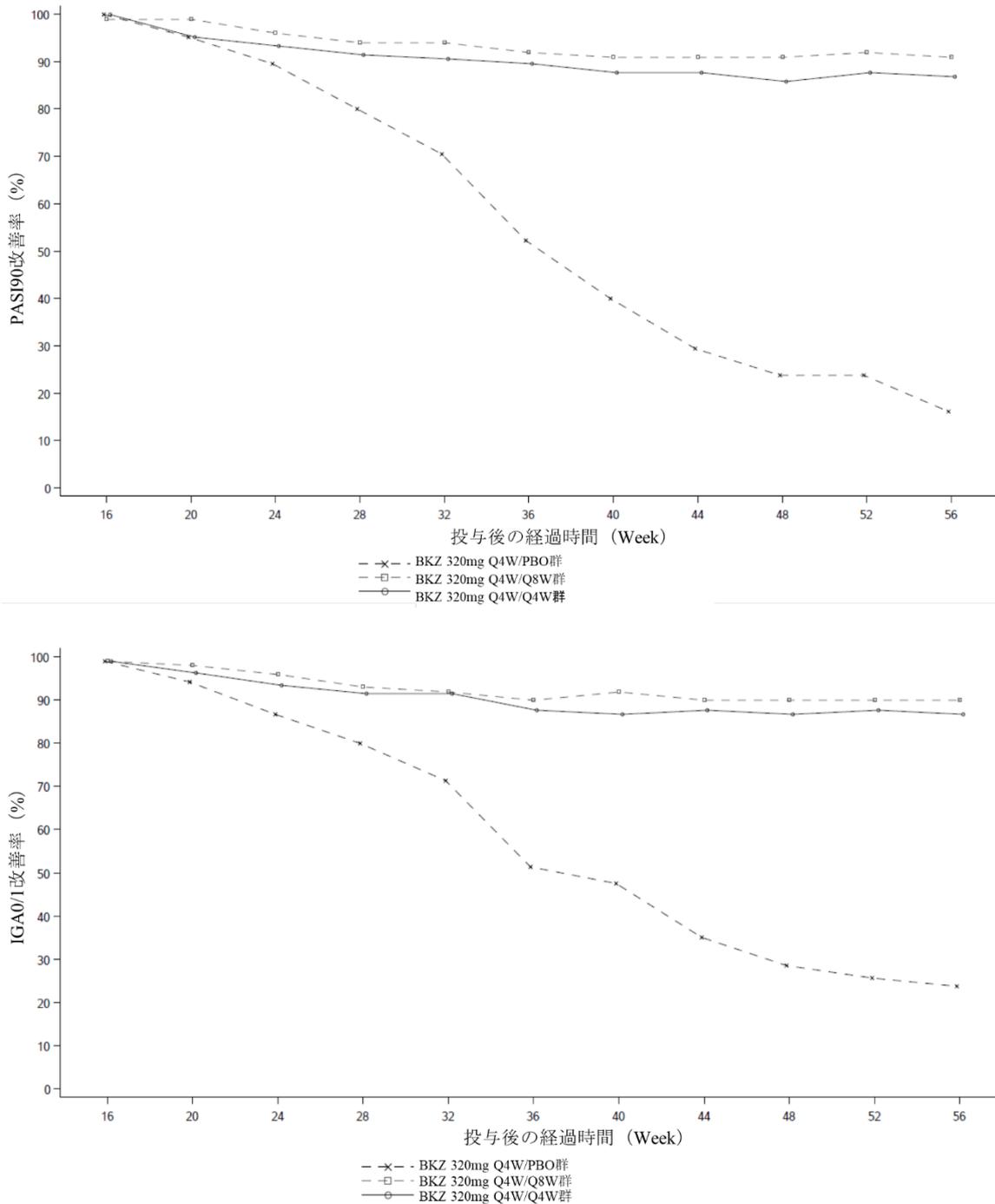
PS0013 試験で Week 16 に PASI90 改善を達成し、無作為化離脱期間に BKZ 投与から PBO 投与に再割付け (すなわち治療離脱) された被験者では、BKZ の投与中止後 12 週以降 (すなわち Week 24 以降) 臨床的改善の消失 (改善効果の消失) が認められた。PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移図においてこれらの傾向が認められた。PASI100 改善率及び IGA 0 改善率でも同様の傾向が認められた (PS0013 Interim CSR Figure 1.3.2、Figure 1.6.2)。

再燃については、無作為化離脱期間の Week 20 以降に PASI75 改善を達成しなかった場合と定義した。再燃が認められるまでの時間の中央値は約 28 週間 (BKZ の最終投与後 32 週) であった (M2.7.3.5.2.2 項)。

治療離脱後に BKZ を再投与した被験者では、Escape 投与 (非盲検下で BKZ 320mg Q4W を投与) を開始してから 12 週間後に疾患症状及び重症度の改善を達成し、この改善はベースラインに BKZ 投与に割り付けられた被験者で認められた改善と同程度であった。再燃が認められ、Escape 投与期間に移行した全被験者の Escape 開始後 Week 12 の PASI90 改善率は 88.1% であった (M2.7.3.5.2.3 項)。PS0013 試験の治療離脱、再燃が認められるまでの時間、再投与の結果については、M2.7.3.5.2 項に示した。

リバウンドは治療離脱 2 ヶ月以内に PASI スコアがベースラインから 25% 以上増加した場合と定義した。リバウンドは認められなかった。

図 4-10 PS0013 試験の無作為化離脱期間の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移 (Week 16 レスポンダー解析対象集団、NRI)

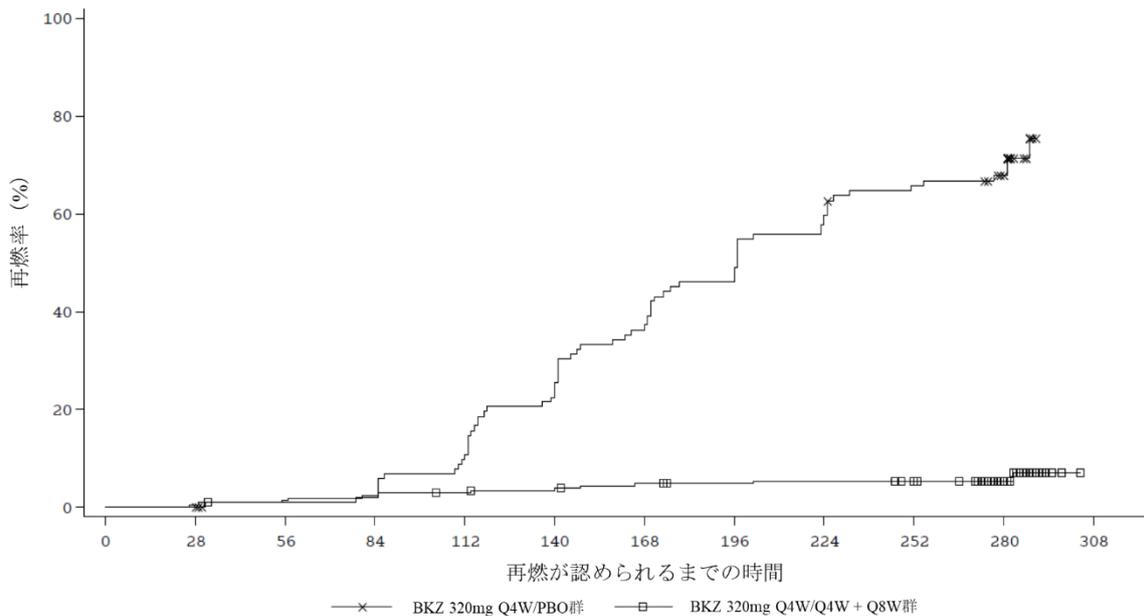


BKZ : ビメキズマブ、NRI : non-responder imputation、PBO : プラセボ

Notes: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with a ≥ 2 category improvement from Baseline. Only study participants with a Baseline score of ≥ 2 were included in the responder analysis. The last BKZ dose in the Initial Treatment Period was administered at Week 12. Study participants in the BKZ 320mg Q4W/placebo group were re-randomized to withdrawal from BKZ treatment (ie, placebo) at Week 16. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/Q8W group were re-randomized to BKZ 320mg Q8W dosing at Week 16.

Data sources: PS0013 Interim CSR Figure 1.1.2, Figure 1.5.2

図 4-11 PS0013 試験の無作為化離脱期間の再燃が認められるまでの時間（Week 16 レスポンドー解析対象集団）



BKZ : ビメキズマブ、IMP : 治験薬、PBO : プラセボ

Note: Study participants who discontinued IMP prior to a recorded relapse were censored at the date of the last observed PASI assessment or prior to the date of early discontinuation. Study participants reaching the Week 56 Visit without relapsing were censored at the Week 56 Visit date.

Data source: PS0013 Interim CSR Figure 1.8.5

4.3.5 部分集団における有効性

個々の主要な第III相臨床試験

個々の主要な第III相臨床試験で解析した部分集団については、各CSRに示した。解析した部分集団は、年齢、性別、罹病期間、地理的地域、ベースラインのBMI、ベースラインの体重、ベースラインの疾患重症度、過去の生物学的製剤の使用経験、過去の光線療法又は化学療法の経験、過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験、及び抗BKZ抗体発現状況であった。

個々の主要な第III相臨床試験では、すべての部分集団において、PBO群及び実薬対照群と比較してBKZ群で、一貫してPASI90及びPASI100改善率並びにIGA 0/1改善率の臨床的に意義のある改善が認められた。ただし、解析を行った一部の部分集団カテゴリーでは被験者数が少なかったため、データの解釈には注意が必要である。

有効性併合解析

Pool E1（16週間の導入期間の改善の評価）及びPool E2（改善の持続性の評価）で解析した部分集団の一覧を、M2.7.3.1.4.2項に示した。解析した部分集団は、個々の試験のCSRで設定したものと同一であったが、その他に人種、過去のTNF阻害薬の使用経験、過去のIL-17阻害薬の使用経験及び中和抗体発現状況が加えられた。

Pool E1の結果に基づいて、主要評価項目（Week 16のPASI90改善率及びIGA 0/1改善率）並びに副次評価項目（Week 16のPASI100改善率）について、個々の部分集団の治療効果の一貫性を評価した（M2.7.3.3.1.3項）。すべての部分集団において、Week 16のPASI90改善率、IGA 0/1改

善率及び PASI100 改善率で、PBO 群と比較して、BKZ 320mg Q4W 群で臨床的に意義のある改善が一貫して認められた。Pool E1 のすべての部分集団で改善の傾向は同様であった。

重要な部分集団であるベースラインの疾患重症度別（PASI スコア 20 未満、20 以上）及び体重別部分集団で、PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に特筆すべき差は認められなかった。また、ベースラインの疾患重症度別（PASI スコア 20 未満、20 以上）では、PASI100 改善率に特筆すべき差は認められなかった。抗 BKZ 抗体の発現状況の有効性への影響は認められなかった（3.3 項）。Week 16 の中和抗体発現状況別では一部に違いが認められたが、長期曝露後の有効性に影響は認められなかった（詳細は、以下の Pool E2 の結果を参照）。

副腎皮質ステロイドを併用していた被験者は少なかった。副腎皮質ステロイドの併用経験別に Pool E1 の Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率について事後解析したところ、併用経験に関わらず高い改善が認められた（ISE Post Hoc Table 6.1.20.1、Table 6.1.20.2）。

Pool E2 では、Week 16 レスポンダーを対象に、PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率及び PASI100 改善率について、部分集団別の改善の持続を維持期間の投与群間（BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q8W 群）で評価した（M2.7.3.3.2.3 項）。解析したすべての部分集団において、PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率及び PASI100 改善率で、一貫して臨床的に意義のある改善が維持された。改善の持続は、全体及び投与群間（BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q8W 群）でおおむね同様であった。Pool E2 のすべての部分集団では、BKZ 投与を受け Week 16 にレスポンダーの基準を達成した被験者のほとんどで Week 52 まで改善が維持された。

主要な部分集団であるベースラインの疾患重症度別（PASI スコア 20 未満、20 以上）、年齢別及び体重別では、全体的に特筆すべき差は認められなかった。人種別、地理的地域別及び過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験別では、維持期間の用法・用量別の部分集団のカテゴリー間若しくは維持期間の用法・用量間で一部に違いが認められた [M2.7.3 (表 3-9)]。抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況の有効性への影響は認められなかった（3.3 項）。部分集団の被験者数が少ない場合があるため、一部の部分集団の結果の解釈には注意が必要である。

4.3.6 日本人集団の有効性

4.3.6.1 尋常性乾癬

PS0009 試験の複合主要評価項目及び順位付けした副次評価項目を解析した結果、日本人被験者における臨床反応は、全体集団の結果と一致していた。PS0009 試験の日本人集団における有効性の結果から、PBO 及びウステキヌマブに対して臨床的に意義のある差が認められた。

PS0014 試験コホート B の尋常性乾癬を有する日本人被験者における Week 48 までの結果は、尋常性乾癬を有する患者を対象とした主要な臨床試験で BKZ 320mg Q4W/Q8W を投与した時に得られた結果とおおむね一致していた。PS0014 試験コホート B の尋常性乾癬を有する日本人被験者で認められた症状改善のパターンは、BKZ 臨床開発プログラムにおける主要な 3 つの臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）のデータと同様であった。

4.3.6.1.1 PS0009 試験

PS0009 試験の尋常性乾癬を有する日本人被験者の結果を以下に要約する。詳細は M2.7.6 項に示した。

PS0009 試験の導入期間に無作為化された被験者 567 例中、日本人被験者は 108 例（BKZ 320mg Q4W 群 62 例、PBO 群 17 例、ウステキヌマブ群 29 例）であった。日本人集団の被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、全体集団とおおむね同様であった（M2.7.3.3.4.1.1 項）。

全般的に、日本人集団の有効性の結果は、全体集団の結果と一致していた。Week 16 の PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率及び PASI100 改善率は、PBO 群及びウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高く、群間差は臨床的に意義のあるものであった。BKZ 320mg Q4W 群では、PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率及び PASI100 改善率が Week 52 まで持続し、ウステキヌマブ群より高かった（M2.7.3.3.4.1.1.2 項）。

4.3.6.1.2 PS0014 試験コホート B

本項には、M2.7.3.3.4.1.2 項に記載した PS0014 試験コホート B の尋常性乾癬を有する被験者の結果を要約する。詳細は M2.7.6 項に示した。

尋常性乾癬を有する日本人被験者に非盲検下で BKZ 320mg を Q4W で 16 週間投与した後に Q8W で維持投与した結果、速やかな臨床的に意義のある改善（Week 4 の PASI75）が認められた。BKZ 投与により、深い改善（Week 16 の PASI90 及び IGA 0/1）及び乾癬症状の完全消失（Week 16 の PASI100 及び IGA 0）が速やかに示され、患者に大きな影響をもたらす病変領域の改善（scalp-IGA、mNAPSI 及び pp-IGA）が認められた。Week 48 の乾癬の病変範囲と重症度（PASI90 及び IGA 0/1）並びに医師及び患者により評価された有効性評価項目において、臨床的に意義のある改善が持続的に認められた。

4.3.6.2 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症（PS0014 試験コホート B）

本項には、M2.7.3.3.4.2 項に記載した PS0014 試験コホート B の膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者の結果を要約する。詳細は M2.7.6 項に示した。

膿疱性乾癬を有する被験者

膿疱性乾癬を有する被験者に非盲検下で BKZ を投与した結果、速やかな症状改善の指標（Week 4 の PASI75）、深い改善の指標（Week 16 の PASI90 及び IGA 0/1）及び患者に大きな影響をもたらす病変領域の改善の指標（Week 16 の scalp-IGA 0/1）において、臨床的に意義のある改善が認められた。膿疱性乾癬を有する被験者を対象とした Week 16 の CGI-I 及び JDA 重症度分類スコアでも改善が認められた。Week 16 に BKZ 320mg Q8W 投与に切り替えた被験者では、乾癬の病変範囲と重症度（PASI90 及び IGA 0/1）並びに CGI-I 及び JDA 重症度分類スコアにおける臨床的に意義のある改善が Week 48 までおおむね持続した。Week 16 以降 BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者でも、乾癬の病変範囲と重症度（PASI90）並びに CGI-I 及び JDA 重症度分類スコアにおける改善が Week 48 まで持続した。膿疱性乾癬を有する被験者では、被験者数は少なかったものの、医師及び患者により評価された有効性評価項目において疾患症状の一貫した改善が認められた。

乾癬性紅皮症を有する被験者

乾癬性紅皮症を有する被験者に非盲検下で BKZ を投与した結果、速やかな症状改善の指標（Week 4 の PASI75）、深い改善の指標（Week 16 の PASI90 及び IGA 0/1）及び患者に大きな影響

をもたらす病変領域の改善の指標（Week 16 の scalp-IGA 0/1）において、臨床的に意義のある改善が認められた。乾癬性紅皮症を有する被験者を対象とした Week 16 の CGI-I でも改善が認められた。Week 16 に BKZ 320mg Q8W 投与に切り替えた 1 例では、乾癬の病変範囲と重症度（PASI90 及び IGA 0/1）及び CGI-I における臨床的に意義のある改善が Week 48 まで持続した。Week 16 以降 BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者でも、乾癬の病変範囲と重症度（PASI90 及び IGA 0/1）及び CGI-I における改善が Week 48 まで認められた。乾癬性紅皮症を有する被験者では、被験者数は少なかったものの、医師及び患者により評価された有効性評価項目において疾患症状の一貫した改善が認められた。

4.4 BKZ の自己注射

DV0002 試験及び DV0006 試験は、臨床使用（被験者による自己注射）を評価する試験であり、患者に BKZ の柔軟な投与選択肢を提供するためのデバイス選択の一環として実施した（2.3 項）。

DV0002 試験及び DV0006 試験では、これらの試験のベースライン及び Week 8 に、被験者による自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）の安全かつ効果的な使用について評価した。安全かつ効果的な自己注射の評価は医療従事者が行い、全用量の自己注射を完了（すなわち、投与後のシリンジ内が空になっていることが目視により明らかである）し、かつ自己注射の継続ができなくなるような機器による有害作用がない（すなわち、機器による重篤な有害作用及び／又は試験の中止に至った機器による有害作用がない）場合に、自己注射用製剤の安全かつ効果的な使用ができたと判断した。

両試験共に主要及び副次目的を達成し、ベースラインに自己注射方法のトレーニングを行ってから 8 週間後、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者は、自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いて安全かつ効果的な BKZ の自己注射が継続可能なことが示された。

自己注射評価質問票による評価で、被験者は自己注射用製剤を用いた自己注射に関して肯定的な結果を示した。また、ベースライン及び Week 8 に BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて自己注射した後の視覚的アナログ尺度による注射部位疼痛のスコアは低かった。

両試験共に、自己注射後、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の構造的及び機械的品質は維持され、いずれの自己注射用製剤も目的どおりに機能した。

4.5 有効性の結論

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした個々の試験の結果及び併合解析の結果から、全被験者集団及び重要な部分集団において BKZ 投与により一貫した臨床的に意義のあるベネフィットが示された。

PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の複合主要評価項目及び順位付けした副次評価項目の結果では、PBO 及び実薬対照と比較して BKZ 320mg Q4W 投与の優越性が示され、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に頑健で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善をもたらすことが示された。

導入期間の BKZ 320mg Q4W 投与による改善は速やか（初回投与後に PASI75 改善を達成）かつ深く（PASI100 改善率及び IGA 0 改善率によって示される尋常性乾癬の完全消失）、この高い改善

は、BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W の 2 つの BKZ 維持用量により Week 52 又は 56 まで（すなわち長期有効性）持続した。導入期間に BKZ 320mg Q4W 投与により達成した皮膚症状の完全消失を持続するための維持用量として、より投与回数の少ない用法・用量（BKZ 320mg Q8W）の利便性は、乾癬患者にとって価値のあるベネフィットであり、潜在的に長期的な服薬順守の向上が期待される（6.2 項に推奨用量の根拠について要約する）。

有効性評価項目全般（総合的な疾患症状及び重症度の指標、患者の自覚症状、健康関連 QOL 及び患者に大きな影響をもたらす病変領域の指標）で同様の有効性の結果が認められた。患者報告アウトカム評価の結果では、患者の評価による乾癬症状の改善（医師による評価ではカバーされていない疼痛や搔痒等の自覚症状を含む）は非常に速やかであることが示された。

主要な第 III 相臨床試験では、中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者の治療に一般的に使用される 2 種類の生物学的製剤（PS0009 試験：ウステキヌマブ及び PS0008 試験：アダリムマブ）に対する BKZ の優越性が示された。PS0008 試験でアダリムマブ投与に無作為化された被験者では、BKZ 投与への切替えが有効な治療戦略であり、休業期間なしに切り替えても安全性に関連する予測不能な所見は認められず、追加の臨床的改善が得られた（5.5 項）。PS0013 試験で Week 16 に PASI90 改善を達成し、無作為化離脱期間に BKZ 投与から PBO 投与に再割付け（すなわち治療離脱）された被験者では、改善が消失するまでの時間の中央値は約 28 週間（BKZ の最終投与後 32 週）であった。これらの被験者は、BKZ の再投与後速やかに再度改善が得られた。リバウンドは認められなかった。

海外第 IIIb 相臨床試験の PS0015 試験では、Week 16 及び 48 のいずれの評価時点でも、皮膚症状の完全消失（PASI100）において IL-17A 阻害薬であるセクキヌマブに対する BKZ の優越性が示された。PASI100 改善率、PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率及び IGA 0 改善率は、導入期間に速やかに上昇し、Week 16 及び 52 にセクキヌマブ群より高い改善率を維持した。また、BKZ 320mg Q4W 及び Q8W のいずれの維持投与でも、高い改善率が持続した。PS0015 試験で認められた良好な有効性の結果は、BKZ 臨床開発プログラムの主要な 3 つの第 III 相臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）で認められた BKZ 投与時の速やかで深い持続的な改善を裏付けるものであった。概して、第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験）の結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を対象とした BKZ 臨床開発プログラムの主要な 3 つの第 III 相臨床試験の結果と一致していた。

尋常性乾癬を有する日本人被験者における BKZ の有効性は、尋常性乾癬を有する全体集団の結果と一致していた。PS0009 試験及び PS0014 試験コホート B の日本人集団で認められた有効性評価項目の臨床的に意義のある持続的な改善は、尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験の全体集団で認められた結果と同様であった。

PS0014 試験コホート B で、膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者に BKZ を投与した時の有効性を評価した結果、速やかな症状改善の指標（Week 4 の PASI75）、深い改善の指標（Week 16 の PASI90 及び IGA 0/1）及び患者に大きな影響をもたらす病変領域の改善の指標（Week 16 の scalp-IGA 0/1）において、臨床的に意義のある改善が認められた。Week 16 に BKZ 320mg Q8W 投与に切り替えた被験者では有効性がおおむね維持され、BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者では症状改善がおおむね持続（膿疱性乾癬）又は更に改善（乾癬性紅皮症）した。膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者では、被験者数は少なかったものの、医師及び患者により評価された有効性評価項目において疾患症状の一貫した改善が認められた。

DV0002 試験及び DV0006 試験の結果、自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）の安全かつ効果的な使用が可能であることが示された。自己注射には利便性があり、乾癬患者にとって価値のあるベネフィットとして期待される。

5. 安全性の概括評価

乾癬を対象とした本初回承認申請資料に提示したデータから、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する成人患者の治療薬として、BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有することが確認された。

本邦での承認申請に必要な BKZ の安全性データは、乾癬を対象とした BKZ のグローバル臨床開発プログラムにて、乾癬を有する日本人被験者も含め集積した（安全性併合解析のデータカットオフ日：20 年 月 日）。更に、本邦での承認申請では、継続中の第 III 相臨床試験（PS0014 試験）の併合解析に含まれない安全性データ（コホート A 及びコホート B）についても、データカットオフ日（20 年 月 日）までのデータを中間報告書に要約した。PS0014 試験に関しては、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者を直接組み入れた非盲検コホート（コホート B）に関するデータに重点を置き、本概要に提示した。PS0014 試験コホート A（先行する第 III 相臨床試験に参加した尋常性乾癬を有する被験者）の詳細は、[PS0014 Interim CSR](#) 及び [M2.7.6](#) 項に示した。

本概要を通じて提示する安全性データは以下の通りである。

- 尋常性乾癬を有する被験者集団については、併合解析（Pool S1 及び Pool S2）に基づき要約した。なお、Pool S2 には、安全性併合解析のデータカットオフ日（20 年 月 日）までの PS0014 試験コホート B における尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者のデータが含まれる
- 膿疱性乾癬を有する被験者集団及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団については、第 III 相臨床試験（PS0014 試験）コホート B の中間解析結果（データカットオフ日：20 年 月 日）に基づき要約した

上記に加え、尋常性乾癬を有する日本人集団における BKZ の安全性を更に評価するため、PS0009 試験の尋常性乾癬を有する日本人被験者の安全性データを [5.4.1.1](#) 項に、PS0014 試験コホート B の尋常性乾癬を有する日本人被験者の安全性データを [5.4.1.2](#) 項に要約した。

参考資料として本邦での承認申請に含めた第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験：BKZ とセクキヌマブの比較試験）の Week 48 中間解析で認められた BKZ の安全性プロファイルは、[M2.7.4](#) 項に要約した結果と一致していた。PS0015 試験の詳細は [M2.7.6](#) 項に示した。

5.1 安全性評価、試験対象集団の特性及び曝露状況

被験者の曝露期間で補正した、治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象並びに他の安全性評価項目（有害事象の重症度及び頻度）を解析し、安全性を評価した。また、安全性評価には、臨床検査値、バイタルサイン、身体検査、中央判定による 12 誘導心電図並びに自殺傾向及びうつ病をモニタリングするための質問票も含めた。各試験の治験実施計画書に規定した来院時にすべての評価を実施した。

盲検下で実施したすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験におけるデータモニタリング委員会及び心血管系事象判定委員会、並びにすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験における神経精神系事象判定委員会等、外部の独立した委員会が定期的に安全性データのレビュー及びモニタリングを行った。

注目すべき有害事象としてあらかじめ選定した有害事象については、BKZ の開発プログラムにおけるすべての臨床試験で解析し、併合解析では重点的に解析を実施した。注目すべき有害事象には、感染症（重篤な感染症、日和見感染症、真菌感染症及び結核）、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患、過敏症（アナフィラキシー、過敏症及び注射部位反応）、肝臓系事象／肝機能検査値上昇を含めた。なお、注目すべき有害事象の基準に該当した有害事象は、治験責任医師による治験薬との関連の有無の判断に関わらずすべて解析を含めた。注目すべき有害事象の定義及び選定については ISS Section 4.5.1.8 に示した。

乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでは、安全性を十分に解析するため、5 つの併合解析（Pool S1、Pool S2、Pool S3、Pool S4 及び Pool S5：表 5-1）及び併合に含めなかった試験（他の適応症を対象とした試験を含む）の安全性データを検討した。安全性解析の完全な結果は ISS に示した。

M2.7.4 項では主に 2 つの併合解析対象集団を用いて BKZ の安全性を評価した。

- Pool S1：第 III 相臨床試験（PS0009 試験、PS0013 試験）の Week 16 まで、PBO を対照に BKZ の安全性を要約するための主要な安全性併合解析対象集団
- Pool S2：BKZ の安全性について最も包括的に概観するための乾癬を対象としたすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験データを含む併合解析対象集団であり、Pool S2 には PS0014 試験コホート B の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者集団のデータ（データカットオフ日：20██年██月██日）も含まれる

その他の併合解析対象集団のうち、Pool S3 及び Pool S4 は血漿中 BKZ 濃度、抗 BKZ 抗体及び中和抗体について要約するために用いた。Pool S5 は、現在開発中の適応症（乾癬、関節症性乾癬、化膿性汗腺炎及び体軸性脊椎関節炎）を通じて、BKZ 投与時の稀な有害事象を検出及び評価するために用いた。

安全性の併合解析の詳細は M2.7.4.1.1.7.1 項に示した。安全性解析を実施した併合解析に含まれない試験の概要は M2.7.4.1.1.7.2 項に示した。すべての併合解析及び併合方法の詳細は ISAP に示した。

表 5-1 安全性併合解析の概要

| Pool | 併合した臨床試験 | 併合した投与群 | 併合した試験期間 | 併合解析の目的 |
|------|------------------------|--------------------------|---------------------|--|
| S1 | PS0009 試験 PS0013 試験 | BKZ 320mg Q4W 群 PBO 群 | 導入期間 (Week 0~16) | 主要な安全性併合解析対象集団であり、第 III 相 PBO 対照臨床試験で PBO と比較した時の BKZ の Week 16 までの安全性について要約する |

| Pool | 併合した臨床試験 | 併合した投与群 | 併合した試験期間 | 併合解析の目的 |
|------|---|--|---|--|
| S2 | PS0010 試験 PS0011 試験 PS0016 試験 PS0018 試験 PS0008 試験 PS0009 試験 PS0013 試験 PS0014 試験 | 第 III 相臨床試験： BKZ 320mg Q4W 群 BKZ 320mg Q8W 群 全 BKZ 群 第 II 相/第 III 相臨床試験： 全 BKZ 群 ウステキヌマブ群 ^a アダリムマブ群 ^a | 導入期間 維持期間 非盲検継続期間 | 乾癬を対象としたすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験データを含む併合解析対象集団であり、BKZ の安全性について最も包括的に概観する |
| S3 | PS0010 試験 PS0016 試験 PS0008 試験 PS0009 試験 PS0013 試験 | BKZ 320mg Q4W 群 | 導入期間： Week 0～16 (第 III 相臨床試験) Week 0～12 (PS0010 試験) Week 0～8 (PS0016 試験) | M2.7.2 項及び ISI で、導入期間の BKZ の PK 及び免疫原性について要約する |
| S4 | DV0002 試験 DV0006 試験 | BKZ 320mg Q4W 群 BKZ 320mg Q8W 群 | 投与期間 (16 週間) | M2.7.1 項及び ISI で、DV0002 試験及び DV0006 試験の PK 及び免疫原性データを、用法・用量別及び製剤別 (BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL) に併合して要約する |
| S5 | PS0010 試験 PS0011 試験 PS0016 試験 PS0018 試験 PS0008 試験 PS0009 試験 PS0013 試験 AS0008 試験 HS0001 試験 PA0007 試験 PA0008 試験 | BKZ 320mg Q4W 群 BKZ 320mg Q8W 群 全 BKZ 群 | 導入期間 維持期間 | 現在開発中の適応症に渡って、完了している臨床試験における主な注目すべき安全性評価項目について要約する |

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全機能付シリンジ

^a Data for active comparators (ustekinumab, adalimumab) are included in a subset of outputs produced for Pool S2.

Pool S2 のサブセット

Pool S2 のサブセットとして、非盲検データに関連する潜在的バイアスを評価するためのサブセット (S2A)、投与期間の延長に伴う BKZ の安全性プロファイルの変化を評価するためのサブセット (S2B) 及び導入期間に BKZ 320mg を Q4W で 16 週間投与後に検討した維持用量 (BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W 投与) の安全性を比較するためのサブセット (S2C、5.2.7 項) を設定した。4 つ目のサブセット (S2D) では、PS0014 試験において BKZ 320mg Q8W 投与への切替え後 4 週間以内の被験者に発現した有害事象を解析から除いた場合の影響を評価した。本サブセットは、BKZ 320mg Q8W 投与への切替え後 4 週間以内の被験者は BKZ 320mg Q4W 投与と曝露に差がないことから、BKZ 320mg Q8W 投与の被験者数の疑似的増加を避けるために設定した。Pool S2 の様々なサブセットを用いた解析結果は、Pool S2 全体の結果と一貫していた。Pool S2A、Pool S2B、Pool S2C 及び Pool S2D の詳細な解析結果は ISS Section 6.2.2.1 に示した。

併合解析に含まれない追加データ

PS0014 試験及び PS0015 試験では、ISS と同様の安全性評価を実施した (詳細は PS0014 Interim CSR、PS0015 Interim CSR 及び M2.7.6 項参照)。

5.1.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

尋常性乾癬を有する被験者集団

全体の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で均衡しており、生物学的製剤の治療対象となる中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者集団の特性を反映していた。すべての臨床試験で選択除外基準が同様であったことから、Pool S1 及び Pool S2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に明らかな違いは認められなかった。

BKZ 群に割り付けられた多くの被験者が男性（70%）及び白人（82.1%）であり、肥満又は過体重であった（BMI 40kg/m²以上が 7.5%、30～40kg/m²未満が 35.0%、25～30kg/m²未満が 32.6%）。年齢の中央値は 45 歳であった（M2.7.4.1.4.1.2 項）。

ベースラインの既往歴及び合併症に、投与群間で明らかな違いはなかった。乾癬を対象とした BKZ の臨床試験で、ベースラインに報告された合併症は、乾癬患者に関する文献に記述されているものと一貫しており、Pool S2 で多く報告された既往歴及び合併症は器官別大分類（SOC）別に「血管障害」（32.5%）、「代謝および栄養障害」（32.0%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（26.0%）であった。特に、30%超の被験者が高血圧の既往歴を有していた。Pool S2 で多く報告されたその他の既往歴は高脂血症（8.7%）、2 型糖尿病（8.2%）及びうつ病（7.1%）であった（M2.7.4.1.4.1.3 項）。

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細は M2.7.4.1.4 項に示した。

全体的に、被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、BKZ 投与時の安全性を評価するために適切であり、実臨床における中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者集団の特性を反映していた。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者の選択基準は、JDA の診断基準に基づき膿疱性乾癬と診断されており、JDA 重症度分類スコアの合計スコアが 14 未満である者とした。乾癬性紅皮症を有する被験者の選択基準は、乾癬性紅皮症と診断されており、尋常性乾癬の既往歴を有し、ベースラインの病変 BSA が 80%以上の者とした。膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者のベースラインの疾患特性は、それぞれの対象疾患を有する患者集団の特性をおおむね反映しており、選択基準に合致していた。

膿疱性乾癬を有する被験者の平均年齢は 46.0 歳（範囲：21～61 歳）であった。被験者の多くが男性（60.0%）、全被験者がアジア人（日本人、100%）であった。体重の平均値は 68.04kg、BMI の平均値は 24.25kg/m²であった（M2.7.4.1.4.2.2 項）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の平均年齢は 55.3 歳（範囲：27～74 歳）であった。全被験者が男性（100%）、全被験者がアジア人（日本人、100%）であった。体重の平均値は 76.66kg、BMI の平均値は 27.80kg/m²であった（M2.7.4.1.4.2.2 項）。

5.1.2 曝露状況

尋常性乾癬を有する被験者集団

BKZ の投与を受けた被験者数は、主要な安全性併合解析対象集団である Pool S1 で合計 670 例、より包括的な併合解析対象集団である Pool S2 で合計 1789 例であり、リスク曝露期間はそれぞれ 207.7 人年及び 1830.4 人年であった。この BKZ の曝露状況は、乾癬に対する BKZ の安全性プロファイルを評価するために十分であり、かつ ICH E1 ガイドラインにおける安全性評価に必要な曝露の要件 [治験薬投与被験者数：1500 例程度（6 ヶ月以上投与例として 300～600 例、1 年以上投与例として 100 例）] を上回っていた。

実薬対照の曝露期間は、ウステキヌマブが 52 週間及びアダリムマブが 24 週間であり、それぞれ 163 例及び 159 例が併合解析に含まれた。各群の無作為化例数が不均一の試験デザインであったこともあり、リスク曝露期間に BKZ と比較して差が認められ、ウステキヌマブで 156.4 人年及びアダリムマブで 72.6 人年であった。BKZ と実薬対照の曝露量を比較する時には、リスク曝露期間の差を考慮して曝露期間で補正した発現率を検討した。

Pool S1 及び Pool S2 の曝露状況の詳細は M2.7.4.1.2.1 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者の治験薬の曝露状況は、PS0014 試験コホート B の Week 48 までのデータ（データカットオフ日：20██年██月██日）に基づいた。

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者は Week 16 に IGA 0/1 改善を達成した場合、BKZ 320mg Q4W 投与から BKZ 320mg Q8W 投与に切り替えて Week 48 まで継続した。

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者の治験薬曝露期間（中央値）は、いずれも 336.0 日であった。リスク曝露期間は、膿疱性乾癬を有する被験者で 9.0 人年、乾癬性紅皮症を有する被験者で 10.0 人年であった（M2.7.4.1.2.2 項）。

5.2 有害事象

5.2.1 有害事象の発現例数の概要

尋常性乾癬を有する被験者集団

報告された安全性データは全体的に BKZ の作用機序及び試験対象集団において想定されるものであった。中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ を投与した時の忍容性は良好であり、Pool S1 及び Pool S2 の治験薬の投与中止に至った有害事象、高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は低かった。発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった（表 5-2、M2.7.4.2.1.2 項）。

Pool S1 及び Pool S2 に加え Pool S2B の安全性データの比較に基づき、BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現率の上昇は認められなかった（ISS Section 6.2.2.1、Section 6.9.2.1、Section 6.10.2.1）。発現時期別の有害事象を評価した結果、発現した有害事象の種類に傾向は認められなかった（ISS Table 5.2a.12.1）。

Pool S1 及び Pool S2 の有害事象の概要及び注目すべき有害事象を表 5-2 に示した。

表 5-2 有害事象の概要 (Pool S1、Pool S2)

| パラメータ | Pool S1 ^a | | | | Pool S2 ^b | |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| | PBO 群 | | BKZ 320mg Q4W 群 | | 第 II 相/第 III 相臨床試験 全 BKZ 群 | |
| | N=169 100 人年=0.52 | | N=670 100 人年=2.08 | | N=1789 100 人年=18.30 | |
| | n (%) | 100 人年 あたり 発現例数 | n (%) | 100 人年 あたり 発現例数 | n (%) | 100 人年 あたり 発現例数 |
| すべての有害事象 | 74 (43.8) | 205.0 | 394 (58.8) | 305.8 | 1465 (81.9) | 238.0 |
| 重篤な有害事象 | 4 (2.4) | 7.8 | 11 (1.6) | 5.3 | 118 (6.6) | 6.6 |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 7 (4.1) | 13.8 | 11 (1.6) | 5.3 | 89 (5.0) | 4.9 |
| 死亡 | 1 (0.6) | 1.9 | 1 (0.1) | 0.5 | 5 (0.3) | 0.3 |
| 注目すべき有害事象 | | | | | | |
| 重篤な感染症 | 0 | NA | 2 (0.3) | 1.0 | 25 (1.4) | 1.4 |
| 真菌感染症 (HLGT) | 2 (1.2) | 3.9 | 85 (12.7) | 43.4 | 405 (22.6) | 26.0 |
| カンジダ感染 (HLT) | 0 | NA | 60 (9.0) | 30.1 | 304 (17.0) | 18.7 |
| 真菌感染 NEC (HLT) | 2 (1.2) | 3.9 | 12 (1.8) | 5.8 | 67 (3.7) | 3.7 |
| 白癬感染 (HLT) | 0 | NA | 14 (2.1) | 6.8 | 61 (3.4) | 3.4 |
| 日和見感染症 | 0 | NA | 10 (1.5) | 4.9 | 30 (1.7) | 1.7 |
| 悪性腫瘍 (SMQ) | 1 (0.6) | 1.9 | 1 (0.1) | 0.5 | 15 (0.8) | 0.8 |
| 重大な心血管系事象 ^c | 0 | NA | 1 (0.1) | 0.5 | 12 (0.7) | 0.657 |
| 好中球減少症 | 0 | NA | 5 (0.7) | 2.4 | 22 (1.2) | 1.2 |
| 顕著な異常 (好中球数低値) | 1 (0.6) | NA | 4 (0.6) | NA | 16 (0.9) | NA |
| 神経精神系事象 (自殺念慮及び自殺行為) | 0 | NA | 0 | NA | 1 (<0.1) | 0.1 |
| 炎症性腸疾患 | 0 | NA | 1 (0.1) | 0.5 | 1 (<0.1) | 0.055 |
| 過敏症反応 (SMQ) | 1 (0.6) | 1.9 | 28 (4.2) | 13.8 | 186 (10.4) | 10.9 |
| アナフィラキシー反応 | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| 注射部位反応 (HLT) | 2 (1.2) | 3.9 | 19 (2.8) | 9.4 | 56 (3.1) | 3.1 |
| 肝臓系事象 ^d | 2 (1.2) | 3.9 | 14 (2.1) | 6.8 | 99 (5.5) | 5.6 |
| 肝機能検査 (HLT) | 2 (1.2) | 3.9 | 13 (1.9) | 6.3 | 85 (4.8) | 4.8 |
| 基準範囲上限値の 5 倍を超える ALT 又は AST | 0 | NA | 3 (0.4) | NA | 19 (1.1) | NA |

BKZ : ビメキズマブ、MACE : 重大な心血管系事象、MI : 心筋梗塞、NA : 該当せず、PBO : プラセボ、PSO : 乾癬

a Pool S1: data to assess safety of bimekizumab vs placebo through Week 16 in Phase 3 placebo-controlled studies (PS0009, PS0013)

b Pool S2: data from all blinded PSO studies and their respective OLE studies (PS0010, PS0011, PS0016, PS0018, PS0008, PS0009, PS0013, and PS0014) for investigation of long-term exposure and safety data in all bimekizumab-treated study participants with moderate to severe plaque PSO.

c A MACE was defined as cardiovascular death, non-fatal MI, and stroke.

d By MedDRA SMQ Drug related hepatic disorders (excluding sub-SMQs Liver neoplasms, benign [incl cysts and polyps] and Liver neoplasms, malignant and unspecified).

Data source: M2.7.4 Table 1-1

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者では、Week 48 までに有害事象は 9/10 例に発現した。重篤な有害事象、高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は各 1 例に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象は 3 例に認められた。死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった (M2.7.4 表 2-19)。

乾癬性紅皮症を有する被験者では、有害事象は 10/11 例に発現した。重篤な有害事象及び高度の有害事象は各 3 例に、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象は 6 例に認められた。死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった (M2.7.4 表 2-19)。

5.2.2 比較的良好にみられる有害事象

尋常性乾癬を有する被験者集団

BKZ 投与時に発現率の高かった有害事象は鼻咽頭炎、口腔カンジダ症及び上気道感染であった。口腔カンジダ症を除き、いずれの有害事象発現率も PBO 群及び実薬対照群と比較しておおむね同程度であった。口腔カンジダ症の発現率は BKZ 群で高かった。報告された安全性データは全体的に BKZ の作用機序及び試験対象集団において想定されるものであった。

Pool S1 及び Pool S2 で比較的良好にみられた有害事象の要約は M2.7.4.2.1.3 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者では、9/10 例に有害事象が発現し、曝露期間で補正した 100 人年あたりのすべての有害事象発現率は 329.38/100 人年であった (M2.7.4 表 2-20)。最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」(各 5/10 例)であった。最もよくみられた PT は、口腔カンジダ症及びざ瘡(各 2/10 例)であった。口腔カンジダ症及びざ瘡の他に、2 例以上に報告された PT 別の有害事象はなかった (M2.7.4.2.2.2 項)。

乾癬性紅皮症を有する被験者では、10/11 例に有害事象が発現し、曝露期間で補正した 100 人年あたりのすべての有害事象発現率は 372.70/100 人年であった (M2.7.4 表 2-20)。最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」(9/11 例)で、次いで「皮膚および皮下組織障害」(5/11 例)であった。最もよくみられた PT は鼻咽頭炎(6/11 例)であり、次いで口腔カンジダ症(3/11 例)、蜂巣炎、回転性めまい及び湿疹(各 2/11 例)であった。この他に 2 例以上に報告された PT 別の有害事象はなかった (M2.7.4.2.2.2 項)。

5.2.3 重篤な有害事象

5.2.3.1 死亡

尋常性乾癬を有する被験者集団

乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは死亡が合計 8 例報告され (M2.7.4 表 2-7)、内訳は BKZ 320mg Q4W 群で 5 例、PBO 群、ウステキヌマブ群及びアダリムマブ群で各 1 例であった。Pool S1 及び Pool S2 のすべての投与群間で死亡に至った有害事象の発現率に差は認められず、死亡に至った有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。死亡及び死亡に至った有害事象を個別に検討した結果、死亡した各被験者には病因又は他の原因があることが示された。死因又は治験薬投与開始から死亡までの日数に特定の傾向は認められなかった。

乾癬患者集団において想定される死亡率と比較して、BKZ 投与時の死亡率 (2.7/1000 人年) に上昇は認められなかった。BKZ の投与を受けた乾癬を有する被験者集団の死亡率は、欧州の一般集団 [標準化死亡比 1.27 (95%信頼区間: 0.26~3.72)] 及び米国の一般集団 [標準化死亡比 1.35 (95%信頼区間: 0.28~3.94)] と比較して同程度であった (Mortality Report Section 3.1)。

死亡に至ったすべての有害事象について、心血管系事象判定委員会及び神経精神系事象判定委員会で判定した。BKZ 群の死亡 5 例中 2 例が重大な心血管系事象と判定され、内訳は心突然死及び他の心血管系死亡が各 1 例であった。いずれの事象も明らかな心血管系のリスク因子を有する被験者で発現し、治験責任医師により BKZ と関連なしと判断された。死亡及び死亡に至った有害事象のうち、自殺念慮及び自殺行為に関連していると判定された事象はなかった。

Pool S1 及び Pool S2 の死亡（すべての死亡の要約表を含む）の詳細は [M2.7.4.2.1.7](#) 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者で、死亡は報告されなかった ([M2.7.4.2.2.5](#) 項)。

5.2.3.2 その他の重篤な有害事象

尋常性乾癬を有する被験者集団

Pool S1 及び Pool S2 の重篤な有害事象発現率は全体的に低く、中等度～重度の乾癬を有する被験者において BKZ の許容可能な安全性プロファイルが示された。

Pool S1 の重篤な有害事象発現率は低く、投与開始から最初の 16 週間に BKZ 320mg Q4W 群 (1.6%) 及び PBO 群 (2.4%) で同程度であった。Pool S2 でも重篤な有害事象発現率は低く、曝露期間で補正した場合も発現率に意味のある上昇は認められなかった。発現率の高かった重篤な有害事象は、SOC 別に「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「心臓障害」であった。

Pool S1 及び Pool S2 の重篤な有害事象の詳細は [M2.7.4.2.1.8](#) 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者では 1/10 例に 2 件、乾癬性紅皮症を有する被験者では 3/11 例に 5 件の重篤な有害事象が発現した ([M2.7.4 表 2-21](#))。

5.2.4 その他の重要な有害事象

5.2.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

尋常性乾癬を有する被験者集団

Pool S1 及び Pool S2 の治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、長期投与に伴い曝露期間で補正した場合も発現率の上昇は認められなかった。Pool S1 では、PBO 対照導入期間の治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、PBO 群 (4.1%) と比較して BKZ 320mg Q4W 群 (1.6%) でわずかに低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象は多くの SOC に渡っており、明らかな傾向は認められなかった。

Pool S2 の治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、第 III 相臨床試験の全 BKZ 群で 4.1% (4.3/100 人年) であった。第 III 相臨床試験の全 BKZ 群で発現率の高かった SOC 別の治験薬の投与中止に至った有害事象は「感染症および寄生虫症」(1.0%)、「皮膚および皮下組織障害」(0.9%) 及び「臨床検査」(0.7%) であった ([M2.7.4.2.1.9.1](#) 項)。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 例に報告され、膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者の各 1 例であった ([M2.7.4 表 2-21](#))。

5.2.4.2 その他の注目すべき有害事象

UCB は以下に基づき注目すべき有害事象 (5.1 項) を選定し、事前に治験実施計画書に規定した。

- 非臨床試験の結果から得られた所見及び利用可能であった BKZ の臨床データ
- 免疫調節性モノクローナル抗体に一般的に関係する潜在的リスク
- 類似の作用機序を有する他の薬物で得られた所見
- 治療を受ける患者集団に対して注目すべき事象

すべての注目すべき有害事象の調査方法は ISS Section 4.5.1.8 に示した。

5.2.4.2.1 感染症

尋常性乾癬を有する被験者集団

あらゆる免疫調節性生物学的製剤は感染症の潜在的リスクと関連している。IL-17A 及び IL-17F は、様々な病原体に対する粘膜表皮免疫の保護に関与しており、IL-17 の阻害により曝露期間中の感染症、特にカンジダ種に対する感受性を増加させる可能性がある (Blauvelt et al, 2015; Ishigame et al, 2009)。

乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、感染症は最も発現率の高い有害事象であった。発現した感染症のほとんどは非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。発現率の高かった感染症の有害事象は、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症及び上気道感染であった。曝露期間で補正した場合、曝露期間の延長に伴う感染症リスクの上昇は認められなかった。

Pool S1 及び Pool S2 の感染症の詳細は M2.7.4.2.1.9.2.1 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者で、感染症は最も発現率の高い有害事象であった (PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.5b、Table 8.1.2.4b)。

5.2.4.2.1.1 重篤な感染症

尋常性乾癬を有する被験者集団

乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、全体的に重篤な感染症の有害事象発現率が低く [Pool S2 で 1.4% (1.4/100 人年)]、試験対象集団において想定されるものと合致した。発現したほとんどの事象が皮膚 (蜂巣炎、膿瘍)、耳感染及び消化管に関連していた。浮腫の後遺症のあった丹毒 (1 件) を除くすべての重篤な感染症の転帰は回復であり、ほとんどの場合、事象の消失後に BKZ の投与を再開して重篤な感染症の再発は認められなかった。PBO 投与時に重篤な感染症は認められなかった。曝露期間で補正した重篤な感染症の有害事象発現率は、BKZ 群と実薬対照群で同程度であった。

Pool S1 及び Pool S2 の重篤な感染症の詳細は M2.7.4.2.1.9.2.1.1 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者で重篤な感染症は報告されなかった (M2.7.4.2.2.7.2 項)。

乾癬性紅皮症を有する被験者では、重篤な感染症の有害事象 (細菌性肺炎) が 1 例に認められた (M2.7.4.2.2.7.2 項)。

5.2.4.2.1.2 日和見感染症 (結核を含む)**尋常性乾癬を有する被験者集団**

発現したすべての日和見感染は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であった。このような粘膜皮膚感染症は、BKZ の作用機序から想定されるものであった。全身性の真菌感染症の報告はなかった。播種性又は中枢神経系ヘルペスの報告はなく、発現率の高かったヘルペス感染症は口腔ヘルペス及び単純ヘルペスであった。

発現した日和見感染症はすべて粘膜皮膚真菌症であるため、これらの事象の詳細は 5.2.4.2.1.3 項に示した。

マイコバクテリア感染に対する免疫応答において IL-17 の関与は限定的であった (Li et al, 2012; Torrado and Cooper, 2010; Curtis et al, 2009)。潜在性結核感染を有する被験者は、試験開始前に予防治療を開始すれば登録可能であった。結核及びそのリスク因子の評価及び管理、並びにインターフェロン- γ 遊離検査における陽転化に関する詳細は、各 CSR に示した。

BKZ を投与した被験者のうち、潜在性結核感染の既往歴を有する被験者で活動性結核の発現又は結核の再活性化の報告はなかった (M2.7.4.2.1.9.2.1.2 項)。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者で日和見感染及び活動性結核は報告されなかった (M2.7.4.2.2.7.2 項)。

5.2.4.2.1.3 真菌感染症**尋常性乾癬を有する被験者集団**

カンジダ種に対する宿主防御に IL-17 経路の関与が認められており、IL-23/T ヘルパー (Th) 17 経路でヒトサイトカイン又は受容体が欠乏した場合に粘膜皮膚カンジダ感染のリスクが高まることが確認されている (Blauvelt et al, 2015)。

BKZ の作用機序に合致して、BKZ の投与を受けた被験者では真菌感染症 (主に口腔カンジダ症) が認められ、PBO 群及び実薬対照群と比較して発現率が高かった。発現した真菌感染症はいずれも限局性の粘膜皮膚真菌症であり、侵襲性の真菌感染症は認められなかった。

Pool S1 及び Pool S2 共に、真菌感染症の有害事象は、3 つの HLT の「カンジダ感染」、「真菌感染 NEC」及び「白癬感染」で認められた。Pool S2 の第 II 相/第 III 相臨床試験の全 BKZ 群で発現率が 2%以上であった PT 別の有害事象は、口腔カンジダ症 (15.1%) 及び足部白癬 (2.0%) であった [M2.7.4 (表 2-12)]。ほとんどの真菌感染症は非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。真菌感染症の重篤な有害事象として食道カンジダ症が 1 例報

告され、措置及び治療により消失した。HLTの「カンジダ感染」に含まれる真菌感染症の有害事象発現率は、維持期間に第III相臨床試験のBKZ 320mg Q4W群（15.3%）と比較してBKZ 320mg Q8W群（10.9%）で数値的に低かった（5.2.7項）。

Pool S1及びPool S2の真菌感染症の詳細はM2.7.4.2.1.9.2.1.3項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホートB)

膿疱性乾癬を有する被験者で、真菌感染症の有害事象は2/10例に3件報告され、内訳は口腔カンジダ症2件及び性器カンジダ症1件であり、いずれもBKZ 320mg Q4W群に発現した。真菌感染症の有害事象は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。口腔カンジダ症1件は治験薬と関連なしと判断され、口腔カンジダ症の他の1件及び性器カンジダ症は治験薬と関連ありと判断された（M2.7.4.2.2.7.2項）。

乾癬性紅皮症を有する被験者で、真菌感染症の有害事象は4/11例に4件報告され、内訳は口腔カンジダ症3件及び足部白癬1件であり、いずれもBKZ 320mg Q4W群に発現した。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。PS0014試験中間報告書のWeek 48時点で、口腔カンジダ症1件の転帰は回復であり、残りの3件は未回復であった（M2.7.4.2.2.7.2項）。

5.2.4.2.2 悪性腫瘍

尋常性乾癬を有する被験者集団

炎症誘発性を有するIL-17は、悪性腫瘍に対し、おそらく放出元の細胞種依存的に促進的にも抑制的にも関与し得る可能性がある。

乾癬を対象としたBKZの臨床開発プログラムでは、悪性腫瘍の有害事象発現率は低く（Pool S2の第II相/第III相臨床試験の全BKZ群で0.8/100人年）、投与群間で同程度であった。BKZ群で認められた悪性腫瘍の種類及び発現率に、乾癬患者集団において想定される発現率と比較して悪性腫瘍のリスク上昇が示唆されるような全体的傾向は認められなかった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された悪性腫瘍の有害事象はなかった。BKZ群で報告された悪性腫瘍の有害事象のうち、転帰が死亡の有害事象はなかった。

乾癬患者において想定される悪性腫瘍に関する追加情報並びにPool S1及びPool S2の悪性腫瘍の詳細はM2.7.4.2.1.9.2.2項に示した。

BKZを投与してIL-17A及びIL-17Fを長期的に阻害することによるがん原性を、Carcinogenicity Assessment Document (CAD)で評価した。BKZを用いた毒性試験では、抗腫瘍免疫防御メカニズム及びシグナル伝達に対する意味のある影響は認められず、IL-17A阻害薬を用いた時の発がん性リスクに違いはないと考えられた〔詳細は、M4.4.2.3.4.3：CAD、M2.4.4.3項参照〕。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホートB)

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者で悪性腫瘍は報告されなかった（M2.7.4.2.2.7.2項）。

5.2.4.2.3 重大な心血管系事象

尋常性乾癬を有する被験者集団

乾癬は、心血管系リスク因子（喫煙、身体活動制限、肥満、糖尿病、高血圧及び高脂血症等）の有病率上昇と関連しており、乾癬患者では既知の心血管系リスク因子に起因する以上に血管炎症及び重大な心血管系事象のリスクの上昇が認められる（Egeberg et al, 2017; Parisi et al, 2015; Gelfand et al, 2006）。

生物学的製剤の治療対象となる中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者集団を反映させるため、症状の安定している心血管系疾患を有する被験者は、試験開始前の6ヵ月間に心筋梗塞又は脳血管発作の発現がなければ、乾癬を対象としたBKZの臨床試験から除外しなかった。中等度～重度の乾癬患者に想定されたとおり、試験対象集団ではベースラインに心血管系疾患及びそのリスク因子が多く認められた（5.1.1項）。

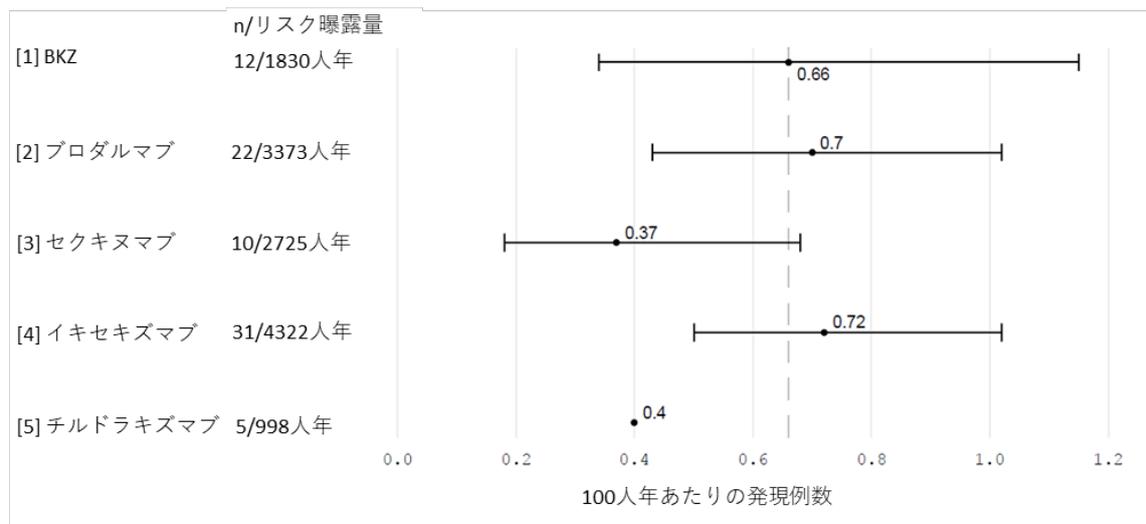
心血管系疾患及びそのリスク因子と乾癬との間に既知の関連があることから、UCBは心血管系事象の綿密な調査を実施し、割付けに関して盲検下で心血管系有害事象をレビューするために独立した心血管系事象判定委員会を設置した。判定プロセスはM2.7.4.2.1.9.2.3項に概略を示した。

乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、中等度～重度の乾癬患者集団において想定されるリスクと比較して、BKZ投与による重大な心血管系リスクの上昇は認められなかった。重大な心血管系事象の有害事象発現率は、同様の作用機序を有する他の生物学的製剤を投与した時の乾癬患者で報告されている発現率とも合致していた。重大な心血管系事象と判定されたすべての有害事象は、複数の心血管系リスク因子（重大な心臓/代謝疾患の既往歴、喫煙歴及びBMI高値等）を有する被験者で報告され、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。

PBO群及び実薬対照群では重大な心血管系事象は認められなかった。なお、この結果は、投与群間でリスク曝露期間に大きな偏りがあったことを踏まえて解釈すべきである（リスク曝露期間はPool S2の第II相/第III相臨床試験の全BKZ群で1830.4人年であったのに対し、ウステキヌマブ群で156.4人年、アダリムマブ群で72.6人年及びPBO群で51.6人年であった）。リスク曝露期間を考慮することは、重大な心血管系事象のような絶対発現率が低い事象に関して特に重要である。

これらの結果について乾癬治療の背景を踏まえて検討するため、BKZ群における重大な心血管系事象の有害事象発現率を、中等度～重度の乾癬の治療に用いられる他のIL阻害薬の欧米での初回申請時に報告された発現率と比較して評価した。最も正確に比較するため、公表されている資料から入手可能な他のIL阻害薬に関するデータに応じて、曝露期間で補正した発現率（発現例数又は発現件数）に対してBKZ群のデータをプロットした（図5-1、図5-2）。横断研究における比較には元々限界があるものの（例えば、判定方法の違い、患者の特性の不均一性、限定的な曝露データ）、発現件数が少なく、信頼区間が重複しており、他のIL阻害薬と比較して発現率が同程度であったことから、BKZ群の重大な心血管系事象の全体的な有害事象発現率は、乾癬患者を対象に承認されている他のIL阻害薬で報告された発現率と差はないことが示唆された。

図 5-1 IL 阻害薬の曝露期間で補正した重大な心血管系事象の有害事象発現例数 (Pool S2)



BKZ : ビメキズマブ、BLA : Biologics License Application

[1] Integrated Summary of Safety, ISS Table 5.2.9.5.1.

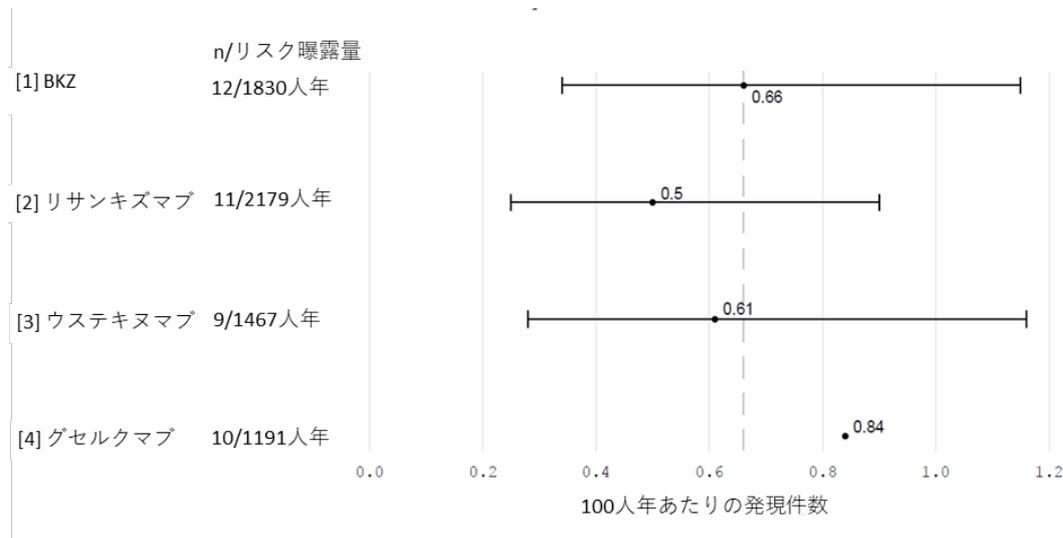
[2] Center for Drug Evaluation and Research. Background Package for BLA 761032 Siliq (brodalumab) injection, 210mg/1.5mL, FDA Briefing Document, Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting: 19 Jul 2016.

[3] van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 Phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):83-98.

[4] Department of Health. Australian Public Assessment Report for Ixekizumab. Published 08 May 2017.

[5] Center for Drug Evaluation and Research. Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s) - BLA 761067 Tildrakizumab Ilumya; 7 Mar 2018. Confidence interval not publicly available.

図 5-2 IL 阻害薬の曝露期間で補正した重大な心血管系事象の有害事象発現件数 (Pool S2)



BKZ : ビメキズマブ、BLA : Biologics License Application

[1] Integrated Summary of Safety, ISS Table 5.2.9.5.1.

[2] EMA/191996/2019 CHMP assessment report. Skyrizi (Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]) 28 Feb 2019.

[3] Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration Briefing Document for Ustekinumab (CNTO 1275). Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee, 17 Jun 2008.

[4] Center for Drug Evaluation and Research. BLA multi-discipline review and evaluation-BLA761061 TREMFYA (guselkumab) injection, for subcutaneous use. 2017. Center for Drug Evaluation and Research. BLA-Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s). BLA761061 TREMFYA (guselkumab) injection, for subcutaneous use. 2017. Confidence interval not publicly available.

乾癬患者において想定される重大な心血管系事象に関する追加情報並びに Pool S1 及び Pool S2 の重大な心血管系事象の詳細は M2.7.4.2.1.9.2.3 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者で重大な心血管系事象は報告されなかった (M2.7.4.2.2.7.2 項)。

5.2.4.2.4 好中球減少症

尋常性乾癬を有する被験者集団

IL-17 は、リンパ球の動員及び産生の調整に大きく関与している。末梢好中球数の減少は、IL-17A の関与に基づく全身的な IL-17A 阻害の薬力的作用である可能性がある (Medzhitov, 2007; Weaver et al, 2007; Stark et al, 2005)。

好中球減少症は、有害事象 (検索基準は M2.7.4.2.1.9.2.4 項参照) に加え、治験薬投与後に発現した好中球減少症の顕著な異常により評価した。好中球減少症の顕著な異常は、有害事象共通用語規準グレード 3 以上に合致する好中球数低値 ($1.0 \times 10^9/L$ 未満) と定義した。

好中球減少症の有害事象発現率は低く (Pool S2 の第 II 相/第 III 相臨床試験の全 BKZ 群で 1.2/100 人年)、ほとんどの事象は重症度が軽度又は中等度で一過性であり、BKZ 投与を継続中に多くの事象の転帰が回復であった。治験薬投与後に発現した好中球減少症の顕著な異常は、BKZ を投与された 1786 例中 16 例 (0.9%) に認められ、発現率は PBO 群及び実薬対照群と比較して同程度であった。BKZ 投与時に好中球減少症の顕著な異常が認められた被験者で重篤な感染症の報告はなかった。

発現した好中球減少症は一過性であり、臨床的に重要な事象の併発がなかったことから、BKZ 投与中に好中球数のモニタリングは不要である。

乾癬患者において想定される好中球減少症に関する追加情報並びに Pool S1 及び Pool S2 の好中球減少症の詳細は M2.7.4.2.1.9.2.4 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者で好中球減少症の有害事象は報告されなかった (M2.7.4.2.2.7.2 項)。

5.2.4.2.5 自殺念慮及び自殺行為

尋常性乾癬を有する被験者集団

乾癬患者では、一般集団と比較してうつ病、不安及び自殺傾向のリスク上昇が認められる (Kurd et al, 2010)。体系的レビュー及びメタアナリシスのデータから、乾癬患者は自殺を考える傾向が一般集団の倍であることが示された (Singh et al, 2017)。更に、乾癬は自殺の企図及び既遂の両方に大きく関連していた。

乾癬を対象とした第 III 相臨床試験で、自殺傾向の既往歴を有する被験者は除外しなかった。ただし、過去 5 年間に自殺企図又は過去 1 ヶ月間に積極的な自殺念慮が発現していた場合は、盲検下対照試験の組入れ対象として一般的に適格ではないと考えられるため除外した。

乾癬患者には自殺念慮及びうつ病との関連があることから、UCB は自殺傾向について綿密な調査を実施し、自殺傾向 (eC-SSRS)、うつ病/不安 [第 II 相臨床試験で使用した不安のスクリーニング尺度 (HADS-A) 及びうつ病のスクリーニング尺度 (HADS-D)] 及びうつ病 (FDA の推奨に従い第 III 相臨床試験で使用した PHQ-9) の事前スクリーニング及びモニタリングを行った。神経精神系事象判定委員会が自殺念慮及び自殺行為の基準に合致する事象を判定した。神経精神系事象/異常スコアの特定制及び判定に関する詳細は神経精神系事象判定委員会の綱領に示した (CSR の付録参照)。

BKZ 群で自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は非常に低く、乾癬患者集団で想定される発現率と比較してリスク上昇は認められなかった。乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ 群で自殺既遂及び自殺企図は報告されなかった。Pool S2 では、第 II 相/第 III 相臨床試験の全 BKZ 群の 1 例にコロンビア自殺評価スケール異常が認められ、神経精神系事象判定委員会により自殺念慮及び自殺行為と判定された。本事象の報告時の転帰は回復であった。本事象は、自殺念慮及び自殺行為と判定された後に診断された双極型統合失調感情障害との関連が考えられた。PBO 群及びアダリムマブ群で自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象は報告されなかったが、ウステキヌマブ群では自殺企図が 1 例発現した。

乾癬を対象とした臨床試験で、質問票を介した神経精神系事象のモニタリングを継続中に得られた事象及び SOC の「精神障害」に分類される事象の種類に特定の傾向は認められなかった。

PHQ-9 を用いて評価したうつ病の発現及び悪化は認められなかったが、SOC 別に「精神障害」に該当する有害事象について自殺傾向/うつ病の観点に基づくレビューも実施した。Pool S1 及び Pool S2 共に、「精神障害」の有害事象発現率は低かった。「精神障害」のうち発現率の高かった HLT 別有害事象は「不安症状」(1%以下)であった。HLT の「うつ病性障害」の有害事象発現率は全体的に低かった (第 II 相/第 III 相臨床試験の全 BKZ 群で 0.4%、0.4/100 人年)

(ISS Table 5.1.2、Table 5.2.2)。

乾癬患者において想定される自殺念慮及び自殺行為に関する追加情報並びに Pool S1 及び Pool S2 の自殺念慮及び自殺行為の詳細は M2.7.4.2.1.9.2.5 項に示した。乾癬を対象とした臨床開発プログラムで実施した自殺傾向及びうつ病 (eC-SSRS) 並びにうつ病 (HADS-A、HADS-D 及び PHQ-9) の評価に関する追加情報は M2.7.4.4.1.4 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者で自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象は報告されなかった (M2.7.4.2.2.7.2 項)。

5.2.4.2.6 炎症性腸疾患

尋常性乾癬を有する被験者集団

クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患と乾癬には、共通の遺伝経路及び炎症経路が関与している (Takeshita et al, 2017)。複数の研究結果から、乾癬患者では、非乾癬患者と比較し

て炎症性腸疾患の有病率及び発現率の上昇が認められている。クローン病及び潰瘍性大腸炎を合わせた炎症性腸疾患の有病率は、一般集団の最大 0.5% (Molodecky et al, 2012) と比較して、乾癬患者を対象とした欧州における試験で 0.7%~1.6% (Eppinga et al, 2017; Li et al, 2013) と報告されている。

因果関係は十分に証明されておらず、リスクを十分に評価するためには長期の試験が必要であるものの、IL-17 阻害薬の投与を受けた患者で、炎症性腸疾患の新規発症又は増悪が報告されている (Fieldhouse et al, 2020)。IL-17 阻害薬の同種薬でこれらの報告があることを踏まえ、活動性の炎症性腸疾患を有する被験者は試験対象集団から除外した。炎症性腸疾患の既往歴を有する被験者は、スクリーニング又はベースラインに活動性の症候性疾患が認められなければ、試験への登録を可能とした。

乾癬を対象とした臨床開発プログラム全体で、炎症性腸疾患の既往歴のない被験者に炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎の新規発症) が 1 件発現したのみであり、BKZ 投与時に炎症性腸疾患のリスクの上昇は認められなかった。臨床開発プログラムに登録された炎症性腸疾患の既往歴を有する被験者数が少ないため、炎症性腸疾患の既往歴を有する被験者を対象に BKZ 投与時の安全性を十分に評価することは困難であった。PBO 群及び実薬対照群で炎症性腸疾患の報告はなかった。

乾癬患者において想定される炎症性腸疾患に関する追加情報、活動性の潰瘍性大腸炎を有する被験者を対象とした BKZ の試験 (UC0011 試験) の詳細並びに Pool S1 及び Pool S2 の炎症性腸疾患の詳細は M2.7.4.2.1.9.2.6 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者で炎症性腸疾患は報告されなかった (M2.7.4.2.2.7.2 項)。

5.2.4.2.7 過敏症

尋常性乾癬を有する被験者集団

BKZ はモノクローナル抗体であり、BKZ の投与に伴う免疫原性の可能性がある。免疫原性は、潜在的に過敏症反応 (即時型及び遅延型) の原因となる抗薬物抗体の形成により特徴付けられる。

BKZ はヒト化抗体であり、その標的が溶解性の性質であることから、免疫原性リスクは低いと考えられる。抗 BKZ 抗体及び中和抗体が BKZ の安全性に及ぼす影響を評価し、結果をそれぞれ ISI Section 6.3.2.2.3 及び Section 6.3.3.1.3 で検討した。全体的に、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の形成に伴って、BKZ の安全性に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

BKZ 投与時の過敏症反応の発現について検討するため、以下の項目に関して Pool S1 及び Pool S2 の検索を実施した。

- MedDRA のアナフィラキシーアルゴリズムに基づく急性アナフィラキシー事象 (ISAP Section 6.1 参照)
- MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「過敏症 (狭域)」を用いたその他の過敏症反応
- HLT の「投与部位反応 NEC」及び「注射部位反応」のレビューによる注射部位反応

BKZ 投与に伴う急性のアナフィラキシー反応は認められなかった。潜在的な過敏症について包括的に調査した結果、HLT の「皮膚炎および湿疹」に関連する事象の発現率に BKZ 群と PBO 群で差が認められた。これらの事象はほとんどが非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。曝露期間で補正した、過敏症反応の有害事象発現率は、BKZ 群及びウステクヌマブ群で同程度であり、アダリムマブ群ではわずかに低かった。注射部位反応の有害事象発現率は低く、いずれの事象も重症度が軽度又は中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。

Pool S1 及び Pool S2 の過敏症反応の詳細は M2.7.4.2.1.9.2.7 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者でアナフィラキシー反応及び過敏症反応は報告されなかった (M2.7.4.2.2.7.2 項)。

乾癬性紅皮症を有する被験者でアナフィラキシー反応は報告されなかった。過敏症反応の有害事象は 3/11 例に発現した。BKZ 320mg Q4W 群では過敏症反応の有害事象が 2/11 例に認められ、内訳はアレルギー性結膜炎及び湿疹が各 1 例であった。BKZ 320mg Q8W 群では 1 例に過敏症反応の有害事象 (湿疹) が認められた。過敏症反応の重篤な有害事象、高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった (M2.7.4.2.2.7.2 項)。

5.2.4.2.8 肝臓系事象及び肝機能検査値上昇

尋常性乾癬を有する被験者集団

乾癬は、腹部肥満、アテローム性脂質異常症及び非アルコール性脂肪肝疾患を含む代謝症候群の臨床的特徴に大いに関連している (Gisoni et al, 2018)。欧州の観察研究で、乾癬患者における肝酵素上昇の有病率の範囲は 1%~36%と報告された (Busger Op Vollenbroek et al, 2018; Finet et al, 2016; Llamas-Velasco et al, 2015; Gisoni et al, 2013)。

IL-17 及び Th-17 細胞の増加が肝臓での局所的炎症反応を形成し、様々な種類の肝疾患及び肝損傷に関与しているものの (Hammerich et al, 2011)、IL-17A 阻害が直接的に肝毒性に関与している病態生理学的メカニズムは特定されておらず、IL-17F 阻害の肝機能に及ぼす作用は不明である。

カニクイザルを用いて実施した非臨床毒性試験の結果、BKZ 投与時に肝胆道系の安全性上の懸念は生じなかった (M2.7.4.1.1.3 項)。

BKZ の第 III 相臨床試験では、肝機能検査値が基準範囲上限値の 3 倍未満であった被験者を選択基準に適格とした。治験実施計画書に規定した潜在的薬物性肝障害の基準に関する中止基準に該当した被験者は、治験実施計画書に従って、速やかに治験薬の投与を中止し、追跡調査を行うこととした。

MedDRA の SMQ 「薬剤に関連する肝障害」 [サブ SMQ の「良性肝新生物 (嚢胞およびポリープを含む) 及び「悪性および詳細不明の肝新生物」を除く] を用いて肝臓系の有害事象を包括的にレビューした。更に、肝機能検査値の顕著な上昇について、それぞれ BKZ 群と PBO 群又は実薬対照群で比較した。

肝臓系事象及び肝機能検査値異常について包括的に評価した結果、肝毒性及び高度の薬物性肝障害の可能性は認められなかった。薬物性肝障害に関連する有害事象発現率は低く、16 週間の導

入期間に BKZ 群と PBO 群で同程度であった。Pool S2 では、報告された肝臓系の有害事象のほとんどが肝機能検査値異常の報告であった。曝露期間で補正した肝臓系の有害事象発現率は BKZ 群と比較してアダリムマブ群で高く、ウステキヌマブ群でわずかに低かった。

BKZ 投与時に認められた肝機能検査値上昇の多くは、重症度が軽度又は中等度で、一過性であった。単発で発現した高度で重篤な肝酵素上昇は、いずれの事象にも交絡因子又は他の原因が認められた。BKZ 群の 2 例が Hy's Law の基準に該当したが、いずれの被験者でも交絡因子及び他の原因が考えられたため、BKZ との関連はおそらくなしと結論付けられた。

これらの結果を踏まえ、BKZ 投与中に肝酵素のモニタリングは不要である。

乾癬患者において想定される肝臓系事象及び肝機能検査値上昇に関する追加情報並びに Pool S1 及び Pool S2 の肝臓系事象及び肝機能検査値上昇の詳細は M2.7.4.2.1.9.2.8 項に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者で肝臓系の有害事象は 2/10 例に報告された。薬物性肝障害及び自己免疫性肝炎が発現した 1 例は、Hy's Law の基準に該当し、治験薬の投与を中止した。しかし、肝機能検査値異常に対し薬物に関連のない原因が報告された。本被験者（被験者番号 PS0014-09127）の薬物性肝障害及び自己免疫性肝炎については Pool S2 に含まれている（M2.7.4.2.1.9.2.8 項）。他の 1 例に γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められた。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らず、Week 48 時点で転帰は未回復であった。

乾癬性紅皮症を有する被験者で肝臓系の有害事象は 1 例（肝機能異常）に認められた。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

5.2.5 他の乾癬病型の発現

BKZ の投与を受けた尋常性乾癬を有する被験者に他の乾癬病型はほとんど認められなかった。有害事象として膿疱性乾癬が 3 例及び滴状乾癬が 2 例に発現し、乾癬性紅皮症の有害事象は報告されなかった（M2.7.4.2.1.10.1 項）。なお、PS0013 試験の BKZ 320mg Q4W/PBO 群の 1 例で、乾癬性紅皮症の有害事象が認められ、本被験者は治験薬（PBO）の投与を中止した（PS0013 Interim CSR Listing 7.7.1.1）。

5.2.6 抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の評価は、PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の Week 52 又は 56 までの導入期間+維持期間のデータを併合した Pool S2A を対象に実施し、抗 BKZ 抗体/中和抗体と有害事象発現率との関連を評価した。

抗 BKZ 抗体の発現状況による有害事象への影響

抗 BKZ 抗体の発現後、BKZ の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響は認められなかった。第 III 相臨床試験の併合解析では、抗 BKZ 抗体の発現率は導入期間に 22.6%、BKZ 320mg Q4W を

1年間投与した場合に37.6%及びWeek 16にBKZ 320mg Q4WからQ8Wに切り替えて1年間投与した場合に45.1%であった。抗BKZ抗体の発現状況による影響を評価した結果の詳細は [ISI Section 6.3.2.2.3](#) に示した。

中和抗体の発現状況による有害事象への影響

中和抗体陽性の被験者でBKZの安全性プロファイルに臨床的に重要な影響は認められなかった。

HLTの「カンジダ感染」の有害事象発現率は、中和抗体陽性の全被験者と比較して中和抗体陰性の全被験者で高く、中和抗体陽性の被験者ではIL-17A及びIL-17Fが完全に阻害されない可能性が考えられることから妥当な結果であった。中和抗体の発現状況による影響を評価した結果の詳細は [ISI Section 6.3.3.1.3](#) に示した。

5.2.7 用法・用量別の有害事象

Pool S2Cには、第III相臨床試験のPS0008試験及びPS0013試験のデータのみを含め、16週間の導入期間にBKZ 320mg Q4W投与後、PS0008試験の維持期間及びPS0013試験の無作為化離脱期間に用いた用法・用量（BKZ 320mg Q4W及びBKZ 320mg Q8W）の安全性を比較する目的で使用した。全体的にBKZ 320mgをQ4W又はQ8Wで投与した時の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象の発現率は同程度であった。

すべての有害事象発現率は、第III相臨床試験のBKZ 320mg Q4W群（73.9%）と比較してBKZ 320mg Q8W群（76.7%）でわずかに高く、全体的に傾向は認められなかった。BKZの作用機序に関連する可能性がある有害事象の発現率は、第III相臨床試験のBKZ 320mg Q4W群で高かった。全被験者の投与順序別（BKZ 320mg Q4W/Q4W及びBKZ 320mg Q4W/Q8W）の併合データに基づき有害事象を解析した結果、導入期間及び導入期間+維持期間の有害事象発現率に投与順序による差は認められず、維持期間のみすべての有害事象発現率に差があった理由は見当たらなかった（[M2.7.4.2.1.12](#)項）。

5.2.8 その他の有害事象の解析（Pool S5）

Pool S5

UCBは、BKZ投与時の稀な有害事象の検出及び評価を裏付ける目的で、乾癬を対象とした試験に加え、BKZの他の適応症を対象とした、完了している試験でBKZの投与を受けた被験者を含むPool S5を対象に、有害事象の概要及び注目すべき有害事象として事前に定義した有害事象について解析した（[表 5-1](#)）。Pool S5を対象とした安全性の解析結果は、乾癬を対象とした臨床開発プログラムで認められたすべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の結果とおおむね一貫していた。認められた差については、基礎疾患又は併用薬使用の違いにより説明可能と考えられる（[M2.7.4.2.1.13](#)項）。

乾癬を対象とした臨床試験で得られた併合解析に含まれない追加データ

PS0014試験コホートA及びPS0015試験の中間解析で認められたBKZの全体的な安全性プロファイルは、ISSに示した乾癬に関わる安全性併合データと一致していた。安全性に関わる新たな所

見は認められなかった。追加で報告された有害事象の頻度及び種類により、安全性に関わる既知の結論に変更はないと考えられる。PS0014 試験及び PS0015 試験における有害事象の詳細は、各 CSR 及び M2.7.6 項に示した。

5.2.9 機器による有害作用の解析

PS0014 試験のサブスタディである自己注射用製剤を用いた DV0002 試験及び DV0006 試験で、臨床使用した治験薬の機器による有害作用は報告されなかった。全体的に、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた BKZ の自己注射は、安全かつ忍容性が良好であった。

5.2.10 副作用

Pool S1 で報告された副作用発現率を表 5-3 に示した。

BKZ との関連が否定できない有害事象を副作用として特定するため、Pool S1 及び Pool S2 の臨床試験で報告された有害事象のメディカルレビューを実施した（メディカルレビューの方法の詳細は ISS Section 6.7.1 参照）。ほとんどの副作用が BKZ の作用機序から予測され得るものと合致していた。

表 5-3 副作用発現率 (Pool S1)

| SOC PT/HLT/HLGT | PBO 群 N=169 n (%) | BKZ 320mg Q4W 群 N=670 n (%) | 頻度カテゴリー ^a |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| 感染症および寄生虫症 | | | |
| 上気道感染 ^b | 23 (13.6) | 97 (14.5) | Very common |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 49 (7.3) | Common |
| 白癬感染 ^c | 0 | 14 (2.1) | Common |
| 耳感染 ^d | 0 | 11 (1.6) | Common |
| ヘルペスウイルス感染 ^e | 0 | 9 (1.3) | Common |
| 中咽頭カンジダ症 | 0 | 8 (1.2) | Common |
| 胃腸炎 | 0 | 8 (1.2) | Common |
| 毛包炎 | 0 | 8 (1.2) | Common |
| 血液およびリンパ系障害 | | | |
| 好中球減少症 ^f | 0 | 5 (0.7) | Uncommon |
| 神経系障害 | | | |
| 頭痛 | 0 | 22 (3.3) | Common |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| 皮膚炎および湿疹 ^g | 1 (0.6) | 21 (3.1) | Common |
| ざ瘡 | 0 | 8 (1.2) | Common |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| 注射部位反応 ^h | 0 | 17 (2.5) | Common |
| 疲労 | 0 | 7 (1.0) | Common |

ADR：治験薬と関連ありと判断された有害事象、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
事象名：MedDRA ver. 19.0

a ADR frequencies for bimekizumab from clinical studies (M2.7.4 Section 1.1.6) are listed based on the following convention: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100).

b Includes: nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, laryngitis, peritonsillar abscess.

c Includes: Tinea infection, body tinea, tinea pedis, tinea cruris, tinea versicolor.

d Includes: Ear infection, otitis externa, otitis media, otitis media acute.

e Includes: Group term “Herpes simplex infections” includes: Oral herpes, herpes simplex.

f Includes: Neutropenia, neutrophil count decreased.

g Includes: Eczema, dermatitis contact, dyshidrotic eczema, intertrigo, dermatitis, dermatitis allergic, hand dermatitis, seborrhoeic dermatitis.

h Group term “Injection site reactions” includes: Injection site erythema, injection site reaction, injection site oedema, injection site pain, and injection site swelling. Excludes: Injection site bruising.

Data source: M2.7.4 Table 2-6

5.2.11 実薬対照にみられた有害事象

BKZ 群で発現率の高かった口腔カンジダ症及びアダリムマブ群で発現率の高かった肝臓系有害事象を除き、主な安全性評価項目に渡って、BKZ の全体的な安全性プロファイルは実薬対照のアダリムマブ及びウステキヌマブの安全性プロファイルと一貫していた。しかし、発現した事象数が少なく、投与群間で曝露量に大きな偏りがあることから、データの解釈には注意が必要である。アダリムマブ及びウステキヌマブと BKZ との比較をそれぞれ図 6-2 及び図 6-3 に示した。

実薬対照のアダリムマブ及びウステキヌマブ投与時に報告された、治験薬投与後に発現した有害事象については、それぞれ PS0008 Interim CSR 及び PS0009 Interim CSR で詳細に検討した。この 2 試験で認められたアダリムマブ及びウステキヌマブ投与時の有害事象は、それぞれの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

実薬対照のセクキヌマブ投与時に報告された、治験薬投与後に発現した有害事象については、PS0015 Interim CSR で詳細に検討した。セクキヌマブ投与時の有害事象は、既知の安全性プロファイルと全体的に一貫していた。

5.3 臨床検査、バイタルサイン、身体検査所見及び心電図

尋常性乾癬を有する被験者集団

すべての安全性併合解析に渡って、血液学的検査及び血液生化学検査 (M2.7.4.3.1 項)、バイタルサイン (M2.7.4.4.1.1 項) 及び身体検査所見 (M2.7.4.4.1.2 項) について解析した結果、全体のデータから安全性シグナルは認められなかった。好中球減少症及び肝機能検査値上昇に関わる臨床検査結果は、それぞれ 5.2.4.2.4 項及び 5.2.4.2.8 項で検討した。

Pool S1 及び Pool S2 のいずれの投与群でも、12 誘導心電図検査の結果に特筆すべき傾向は認められなかった。Pool S1 の心電図所見に関連する PT 別有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W 群及び PBO 群で同程度であった。Pool S2 でも発現率は低いままであった。心電図所見及びそれに関連する有害事象は M2.7.4.4.1.3 項に要約して検討した。

BKZ 投与時の安全性モニタリングとして、臨床検査の特別なモニタリングは不要である。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団 (PS0014 試験コホート B)

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者で、血液学的検査及び血液生化学検査 (M2.7.4.3.2 項)、バイタルサイン (M2.7.4.4.2.1 項) 及び身体検査所見 (M2.7.4.4.2.2 項) に安全性シグナルは認められなかった。12 誘導心電図の結果、心電図の変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、臨床的に重要とは判断されなかった (M2.7.4.4.2.3.1 項)。マニュアルレビューにより、心電図所見に関連する有害事象は確認されなかった (M2.7.4.4.2.3.2 項)。

BKZ 投与時の安全性モニタリングとして、臨床検査の特別なモニタリングは不要である。

5.4 部分集団解析

尋常性乾癬を有する日本人集団における BKZ の安全性は、PS0009 試験及び PS0014 試験コホート B に組み入れた尋常性乾癬を有する日本人被験者の安全性データに基づき解析した。M2.7.4.5.1 項及び M2.7.6 項に示したデータを次の 5.4.1 項に要約した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者における BKZ の安全性を解析した結果は先の項目の中で要約し、M2.7.4.2 項～M2.7.4.4 項及び M2.7.6 項にも示した。

尋常性乾癬を有する被験者の内因性要因（年齢、性別、人種及び体重）及び外因性要因（地理的地域）別に有害事象を評価し、安全性について解析した（5.4.2 項及び 5.4.3 項）。

5.4.1 尋常性乾癬を有する日本人集団における安全性

5.4.1.1 PS0009 試験の尋常性乾癬を有する日本人集団

本邦での承認申請を裏付ける目的で、PS0009 試験に組み入れられた日本人被験者における安全性データを要約した（M2.7.4.5.1.1 項参照。なお、PS0009 試験のデータは ISS の併合解析に含まれており、M2.7.4 項に要約されている）。

PS0009 試験には、尋常性乾癬を有する日本人被験者が合計 108 例組み入れられ、投与群別の内訳は BKZ 320mg Q4W 群 62 例、PBO 群 17 例及びウステキヌマブ群 29 例であった（PS0009 Interim CSR Table 1.1.1.3.2）。日本人被験者全体の被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、全体集団の結果と同様であった（PS0009 Interim CSR Section 7.6）。PS0009 試験の尋常性乾癬を有する日本人被験者のベースライン特性は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者集団の特性を反映しており、選択基準に合致していた。

導入期間の治験薬曝露期間の中央値はすべての投与群でいずれも 112.0 日であった。導入期間+維持期間の治験薬曝露期間の中央値は、全 BKZ 投与で 363.0 日及びウステキヌマブ群で 364.0 日であり、平均曝露期間は投与群間で同程度であった（M2.7.4.5.1.1.1 項）。

導入期間+維持期間のすべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は、全 BKZ 投与、BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群で同程度であった。導入期間+維持期間に死亡及び死亡に至った有害事象は報告されなかった（M2.7.4.5.1.1.2 項）。

導入期間+維持期間に発現率が高かった SOC のうち、ウステキヌマブ群と比較して全 BKZ 投与で発現率が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」及び「胃腸障害」であった。全 BKZ 投与及びウステキヌマブ群のいずれかの投与群で PT 別の発現率が 5% 超の有害事象は、鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症であった（M2.7.4.5.1.1.3 項）。

導入期間+維持期間に認められた有害事象のほとんどは、いずれの投与群でも重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率は全体的に低く、全 BKZ 投与及びウステキヌマブ群で同程度であった（M2.7.4.5.1.1.4 項）。

導入期間+維持期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、ウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、全 BKZ 投与のみで報告された（M2.7.4.5.1.1.5 項）。

導入期間+維持期間の重篤な有害事象発現率は全体的に低く、全 BKZ 投与及びウステキヌマブ群で同程度であった。全 BKZ 投与では、重篤な有害事象として食道カンジダ症、上腕骨骨折、頭蓋内動脈瘤、アルコール症及び鼻出血が各 1 例に報告された（M2.7.4.5.1.1.7 項）。

導入期間+維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は全体的に低く、全 BKZ 投与及びウステキヌマブ群で同程度であった。全 BKZ 投与で報告された治験薬の投与中止に至った

有害事象は、口腔カンジダ症が2例、薬物性肝障害、食道カンジダ症、肝酵素上昇、コロンビア自殺評価スケール異常及び乾癬が各1例であった（M2.7.4.5.1.1.8項）。

血液学的検査及び血液生化学検査（M2.7.4.5.1.1.9項）並びにバイタルサイン、身体検査所見及び心電図検査（M2.7.4.5.1.1.10項）の結果に安全性シグナルは認められなかった。

5.4.1.2 PS0014 試験コホート B の尋常性乾癬を有する被験者集団

PS0014 試験コホート B の最後に組み入れられた被験者が Week 48 を完了した時点（データカットオフ日：20██年██月██日）の中間解析（PS0014 Interim CSR）に基づき、コホート B に新規に組み入れられた尋常性乾癬を有する日本人被験者における安全性データを要約した。

PS0014 試験コホート B には尋常性乾癬を有する被験者が合計 45 例組み入れられた（M2.7.4.5.1.2.2項）。PS0014 試験コホート B の尋常性乾癬を有する日本人被験者のベースライン特性は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者集団の特性を反映しており、選択基準に合致していた。

被験者は Week 16 まで BKZ 320mg Q4W の投与を受け、Week 16～48 まで BKZ 320mg Q8W の投与を受けた。治験薬曝露期間（中央値）は 335.0 日、リスク曝露期間は 40.7 人年であった（M2.7.4.5.1.2.1項）。

治験薬投与後に発現した有害事象は 41 例（91.1%）に認められた。重篤な有害事象、高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、それぞれ 2.2%（1 例）、0%及び 4.4%（2 例）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は 25 例（55.6%）に認められた。死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった（M2.7.4.5.1.2.6項）。

最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（35 例、77.8%）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（18 例、40.0%）、「胃腸障害」（13 例、28.9%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（8 例、17.8%）であった。最もよくみられた PT は鼻咽頭炎（15 例、33.3%）であり、次いで湿疹（10 例、22.2%）及び口腔カンジダ症（9 例、20.0%）であった（M2.7.4.5.1.2.7項）。

重篤な有害事象（薬物性肝障害）は 1 例（2.2%）に発現した。本事象の重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与中止に至った。転帰は回復であった（M2.7.4.5.1.2.11項）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢及び薬物性肝障害が各 1 例（2.2%）に認められた（M2.7.4.5.1.2.12.1項）。

PS0014 試験コホート B の尋常性乾癬を有する被験者で認められたすべての注目すべき有害事象の要約は M2.7.4 表 5-11 に示した。

注目すべき有害事象の安全性プロファイルはいずれも BKZ の作用機序及び調査対象とした患者集団から想定されるものであった。真菌感染症及び湿疹を除き、注目すべき有害事象の発現率は低かった（M2.7.4.5.1.2.12.2項）。

- 重篤な感染症、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、アナフィラキシー反応、炎症性腸疾患、活動性結核、自殺念慮及び自殺行為は報告されなかった
- 治験薬投与後に発現した真菌感染症の有害事象は 12 例（26.7%）に報告され、主に HLT の「カンジダ感染」（10 例、22.2%）であった。最もよくみられた真菌感染症の PT 別有害事象は口腔カンジダ症（9 例、20.0%）であり、次いで足部白癬（3 例、6.7%）であった。真菌

感染症の有害事象は、限局性の粘膜皮膚真菌症であり、ほとんどが口腔内であった。全身性及び重篤な真菌感染症は報告されず、治験薬の投与中止には至らなかった

- Week 48 までの日和見感染症、好中球減少症及び肝臓系事象の有害事象発現率は全体的に低かった（4.4%以下）。肝臓系事象の有害事象はいずれも重症度が軽度又は中等度で、いずれの事象にも交絡因子又は他の原因が認められた。
肝臓系事象 2 件のうち 1 件は、Pool S2 に含まれている薬物性肝障害（被験者番号 PS0014-616-09136）であり、肝機能検査値上昇に対する他の原因として、既存の脂肪肝疾患の進行が挙げられた
- 過敏症の有害事象は 14 例（31.1%）に認められ、いずれも SOC の「皮膚および皮下組織障害」で、ほとんどが HLT の「皮膚炎および湿疹」の有害事象であった。最もよくみられた過敏症反応の有害事象（PT）は湿疹（10 例、22.2%）であった。過敏症反応の重篤な有害事象、高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。全体で 1 例に注射部位反応が報告され、本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった
- 尋常性乾癬を有する被験者に BKZ 320mg を Q4W 及び Q8W で最長 48 週間投与した時の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は全体的に低かった。安全性プロファイルは BKZ の作用機序及び調査対象とした患者集団から想定されるものであった。真菌感染症及び湿疹を除き、注目すべき有害事象の発現率は低かった
- 血液学的検査及び血液生化学検査（M2.7.4.5.1.2.13 項）並びにバイタルサイン、身体検査所見及び心電図検査（M2.7.4.5.1.2.14 項）の結果に安全性シグナルは認められなかった

5.4.2 内因性要因

年齢（40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性／女性）及び人種（白人、黒人、その他の人種）別の部分集団解析では Pool S1 及び Pool S2 を、体重（70kg 未満、70～95kg 未満、95～115kg 未満及び 115kg 以上）別の部分集団解析では Pool S2 のみを対象とした。また、体重が 120kg 以上の一部の被験者では、BKZ 320mg Q4W 投与を継続することによりベネフィットが得られる可能性があることから、申請用量を裏付けるため、体重別の部分集団解析として Pool S2C（体重 120kg 以下及び 120kg 超）を対象とした用法・用量別の追加解析も実施した（6.2 項）。

全体的に、治験薬投与後に発現した有害事象のプロファイルは、年齢、性別、人種及び体重別の部分集団間で一貫しており、いずれの部分集団解析からも用法・用量の変更の必要性が示唆されるような安全性に関わる傾向は認められなかった。

Pool S1、Pool S2 及び Pool S2C の内因性要因別の詳細は M2.7.4.5.2 項に示した。

5.4.3 外因性要因

地理的地域（北米、西欧、中欧／東欧、アジア／オーストラリア）が BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響を評価するため、一つの外因性要因（地理的地域）に関する部分集団解析を実施した。

Pool S2 の第 II 相／第 III 相臨床試験の全 BKZ 群で、有害事象発現率は北米及びアジア／オーストラリアで同程度であり、西欧で高かった。Pool S1 の BKZ 群及び PBO 群の結果と同様、中欧／東欧での有害事象発現率は低かった。

Pool S1 及び Pool S2 の外因性要因別の部分集団解析の詳細は M2.7.4.5.3 項に示した。

5.5 安全性に関連するその他の観察項目

薬物相互作用

BKZ との薬物相互作用を評価する特定の試験は実施していない。BKZ の作用機序並びに他の IL-17 及び IL-23 阻害薬を用いて実施された薬物相互作用試験の結果を踏まえると、CYP450 で代謝される併用薬の曝露量への影響は最小限と予測された (3.2 項)。

アダリムマブから BKZ への切替え

PS0008 試験で、被験者は試験デザインに従い休薬期間なしでアダリムマブ投与から BKZ 投与に切り替えた (4.3.3.2.1 項)。BKZ 投与を継続した被験者と比較して Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に直接切り替えた被験者において、想定外の安全性に関わる所見は認められなかった (PS0008 Interim CSR Section 11)。

過量投与

臨床開発プログラムでは、これまでに企図的及び偶発的過量投与は報告されていない。臨床試験では、単回投与で最大 640mg の BKZ が静脈内投与 (乾癬患者を対象とした UP0008 試験) 及び皮下投与 (中等度～重度の化膿性汗腺炎患者を対象とした HS0001 試験) されたが、用量制限毒性は認められなかった (M2.7.4.5.6 項)。

薬物乱用

臨床試験では、BKZ の乱用及び依存性の可能性について評価していない。BKZ の特性及び対象集団に基づくと、薬物乱用及び誤用の可能性が示唆されるエビデンスが得られることはないと予測される (M2.7.4.5.7 項)。

治療離脱及びリバウンド

乾癬患者を対象とした臨床試験で、BKZ の投与中止後に治療離脱による影響は認められなかった (M2.7.4.5.8.2 項)。

PS0013 試験では無作為化離脱期間が設定されていたため、リバウンドについて評価した。BKZ 投与から PBO 投与に再割付けされた被験者で、リバウンドは認められなかった (4.3.4 項)。

妊娠及び授乳時の使用

妊娠可能な女性被験者は、極めて有効な避妊法を実施することとし、妊娠した場合は事前に規定した中止基準に従い直ちに治験薬の投与が中止されたため、妊婦でのBKZの使用に関するデータは限定的である。

乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、20██年██月██日までに妊娠中のBKZ曝露が7例報告された。7例中1例は健康な男児を出産、2例は妊娠第1期に自然流産、4例は報告時点で妊娠を継続中であった。先天異常及び母体合併症は報告されなかった。

臨床開発プログラム全体で報告されたごく少数の妊娠からは、安全性シグナルは認められなかった（M2.7.4.5.5項）。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BKZによる自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する目的で特定のデータの収集は行わなかった。BKZが自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすことはないと考えられる（M2.7.4.5.9項）。

5.6 市販後データ

該当せず

5.7 安全性の結論

安全性データの詳細な解析の結果、BKZを投与した時（導入期間16週間のBKZ 320mg Q4W投与、並びに維持期間のBKZ 320mg Q4W及びQ8W投与）の忍容性は良好であり、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者において許容可能な安全性プロファイルが示された（6.4項）。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

本資料は、BKZの初回承認申請に関わるものであり、申請する適応症は尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症である。

6.1.1 疾患又は症状

適応症とする疾患の特徴については、1.1項に示した。

乾癬は、表皮角化細胞の過形成、血管の過形成と拡張、病変部位でのTリンパ球、好中球及び他の白血球の浸潤等、皮膚における一連の細胞変化を特徴とする慢性炎症性疾患である。

乾癬には、尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）、滴状乾癬、inverse乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症等の病型があるが、尋常性乾癬が乾癬全体の約80%～90%を占める最も一般的な病型とされ、本邦でも約90%を占める（飯塚, 2012; Takahashi et al, 2011）。尋常性乾癬患者の約80%は軽度～中等度の症状にとどまるが、残りの20%は体表面積の5%を超える病変や、頭皮、性

器、手や爪といった部位の病変等、より重度の症状を呈する (Boehncke and Schon, 2015; Menter et al, 2008a)。

乾癬の疾患負荷は身体的症状にとどまらず、患者の QOL にも大きな負の影響を及ぼす。様々な研究から、乾癬が心理社会的及び感情的な影響 (自尊心の低下、自意識の過剰な高まり、欲求不満、疲労、うつ、自殺念慮等) を及ぼすことが示されており、結果として、乾癬患者は睡眠障害、仕事上での困難、家族関係の問題、レジャー活動の中断、性的困難等を訴えることが多い

(Dowlatshahi et al, 2014; Gottlieb, 2005; Kimball et al, 2005; Mukhtar et al, 2004; Ortonne, 2004; Krueger et al, 2001)。

乾癬の病態生理は完全には解明されていないものの、T 細胞と炎症性サイトカインの重要性は、これらを標的とする治療法をもたらす臨床的ベネフィットによって実証されている (Nestle et al, 2009; Krueger and Ellis, 2005)。

6.1.2 現行の治療

現行の治療法については、1.2 項に示した。

TNF α 阻害薬や IL 阻害薬 (IL-17 及び IL-23) 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る。乾癬治療における TNF α 阻害薬の有効性は、多くの第 III 相臨床試験で実証されており、中等度～重度の尋常性乾癬を適応症とした複数の TNF α 阻害薬が承認されている。乾癬を適応症として承認されている IL 阻害薬には、IL-12/23 阻害薬のウスチキヌマブ、IL-17A 阻害薬のセクキヌマブとイキセキズマブ、IL-17 受容体拮抗薬のブロダルマブ、IL-23p19 阻害薬のグセルクマブ、チルドラキズマブ及びリサンキズマブがある。

これら生物学的製剤は、多くの中等度～重度の乾癬患者において乾癬の活動性及び重症度指数の 75%以上の改善 (PASI75) をもたらす治療選択肢の一つとなっている一方で、より高い改善 (PASI90) や皮膚症状の消失 (PASI100) が得られる患者は少ない。乾癬は患者の外見に影響を及ぼしており、皮膚症状の消失が達成できないことは患者の QOL に悪影響を及ぼす。また、すべての患者が既存治療で反応性を示すわけではないこと、しばしば時間経過と共に治療効果が低下するといった理由から、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る (Kamata et al, 2020; Kragballe et al, 2014; Piaserico et al, 2014; Menter et al, 2011)。このように、乾癬治療に対しては、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る。

なお、本邦では、JDA により「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル (2011 年版)」が策定されており、最新の当該指針では、生物学的製剤の対象が病型ごと (尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) に示されている (大槻 et al, 2019; 照井 et al, 2015)。膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症については、患者を対象とした生物学的製剤の無作為化二重盲検試験は実施されていないものの、尋常性乾癬と同じく、TNF α 阻害薬や IL 阻害薬の適応症とされている (大槻 et al, 2019; 照井 et al, 2015)。本邦では、これらの薬剤が利用可能ではあるものの、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症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る。

6.2 推奨用量の根拠

6.2.1 尋常性乾癬

2つの第II相臨床試験（PS0010試験及びPS0016試験）から入手したデータ及び第IIb相臨床試験終了時に実施した母集団PK/PD解析のデータを用いて、第III相臨床試験の導入期間及び維持期間の用法・用量を選択した（3.4項）。3つの主要な有効性試験では、導入期間（すなわちWeek 16まで）にBKZ 320mg Q4W投与について評価した。維持期間（Week 16～52又は56）では、BKZ 320mg Q4W及びBKZ 320mg Q8Wの2つの用法・用量について評価した。

第III相臨床試験の併合データ及び母集団PK/PD解析の結果から、Week 16までの治療では、乾癬を有する患者に対する至適用量はBKZ 320mg Q4Wであることが確認された。3つの主要な第III相有効性試験のすべてで、導入期間（Week 0～16）のデータから皮膚症状の改善、乾癬症状の改善及びQOLに対する広範なベネフィットが示された。Pool E1では、BKZを投与された多くの被験者（88.1%）がWeek 16までにPASI90改善を達成した（4.3.1項）。母集団PK/PD解析の結果から、導入期間にBKZ 320mg Q4Wを投与することで、 C_{av} が曝露-反応曲線の最高値若しくはそれに近い値となった。より低い用量（すなわち、BKZ 160mg Q4W）では、 C_{av} も臨床反応も低く、Week 16までの導入期間にBKZ 320mg Q4Wを投与することは適切であることが示された（3.4項）。

3つの主要な第III相有効性試験の維持期間について2つの用法・用量（BKZ 320mg Q4W及びBKZ 320mg Q8W）の有効性は同等であった。Pool E2では、Week 16にPASI90改善を達成した被験者のほとんどで、Week 52にPASI90改善が維持されていた（BKZ 320mg Q4W群89.9%、BKZ 320mg Q8W群90.3%）（4.3.2項）。母集団PK/PD解析では、体重120kg以上の一部の被験者を除き、これらの知見を支持する結果が認められた。

概してBKZ 320mg Q4W群でWeek 16に改善が認められなかった被験者は少なかった。なお、Week 16に改善が認められなかった被験者の多くは、それ以降の評価時点で改善を達成し、Week 52まで改善が維持された。維持期間のWeek 52までの有効性の結果は、維持期間のいずれの用法・用量（BKZ 320mg Q4W及びBKZ 320mg Q8W）でも同程度であった（M2.7.3.3.2.2.2項）。

維持期間のいずれの用法・用量（BKZ 320mg Q4W及びBKZ 320mg Q8W）も忍容性は良好であり、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象の発現率は同程度であった。BKZ 320mg Q8W群の有害事象発現率はわずかに高かったが、様々な事象の発現が発現率の上昇につながっており、明確な傾向はなかった。一方、BKZ 320mg Q4W群では作用機序に関連した有害事象（口腔カンジダ症、皮膚炎/湿疹及び細菌感染）の発現率が高かった（5.2.7項、M2.7.4.2.1.12項）。

母集団PK/PD解析では、体重87kgの典型的な被験者と比較して体重120kgの被験者では C_{av} が30%低く、体重200kgの被験者では40%低くなることが示された。血漿中BKZ濃度のトラフ値でも同様の傾向が認められた。母集団PK/PDモデルのシミュレーションでは、体重120kgを境に、2つの維持用量（BKZ 320mg Q4W及びBKZ 320mg Q8W）の臨床反応に差が認められた。この結果は、PASI100改善率やIGA 0改善率のような、患者にとって望ましく臨床的に意義のある評価項目でより顕著であり、体重120kg以上の一部の被験者では、Week 16以降もBKZ 320mg Q4Wを継続投与することでベネフィットが得られる可能性が示された（3.2項）。

上記に加え、カンジダ感染のリスクと被験者の体重には逆相関関係が認められた。特に、体重が軽い被験者ほど口腔カンジダ症の発現率が高かった。これは、体重が軽い被験者と比較して、体重が重い被験者では血漿中BKZ濃度が低く、BKZ 320mg Q4Wを継続投与してもカンジダ感染の

発現率が高くなると示唆される。維持用量として BKZ 320mg Q4W を投与した体重 120kg 超の被験者に、有害事象に関連する予測不能な知見は認められず、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の全体集団の安全性プロファイルと一致していた。ただし、体重 120kg 超の被験者数は少なかったため、臨床試験データに基づく明確な結論は導きだせなかった (3.2 項)。

UP0042 試験において、日本人及び白人健康被験者の PK はほぼ同様であった。C_{av,ss}、C_{max,ss} 及びその他の PK パラメータに対する共変量 (アジア人/日本人被験者と非アジア人/非日本人被験者) の影響を評価するため、第 II 相及び第 III 相臨床試験を併合したシミュレーション (CL0485 解析) を実施した結果、その影響は臨床的に意味のあるものではなかった。また、臨床反応 (PASI75/90/100 改善率及び IGA 改善率) に対する影響を評価するためシミュレーションを実施した結果、これらの共変量は臨床反応に意味のある影響をもたらさなかった。これらの全データから、人種及び民族による用量調整の必要はないと考えられる (M2.7.2.3.4.3 項)。

PS0009 試験では、解析した主要評価項目及び順位付けした副次評価項目に関して、日本人集団と全体集団で一貫した結果が得られた。PS0014 試験のコホート B の結果は、BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q8W 投与を用いた主要な有効性試験の結果とおおむね一致していた。PS0009 試験の日本人集団を対象とした主要評価項目及び副次評価項目の有効性解析では、PBO 群及びウスステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で臨床的に意義のある差が認められた。PS0014 試験のコホート B で認められた有効性の結果の傾向は、3 つの主要な有効性試験 (PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験) の結果と一致していた (M2.7.3.3.4.1 項)。PS0009 試験及び PS0014 試験の日本人集団で認められた安全性の所見も全体集団の結果とおおむね一致していた。日本人被験者数は、海外で登録された被験者数と比較して相対的に少ないが、評価された尋常性乾癬を有する日本人被験者は合計 153 例であり、様々な安全性評価項目の日本人集団の結果で安全性に関する新たな懸念は認められなかった (M2.7.4.5.1 項)。2 つの BKZ 用法・用量 (BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W) を用いた維持期間の日本人集団の有効性及び安全性の結果も、全体集団の有効性及び安全性の結果と一致していた (M2.7.3.3.4.1 項及び M2.7.4.5.1 項)。

また、第 IIIb 相臨床試験である PS0015 試験の Week 48 までの結果は、3 つの主要な有効性試験 (PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験) の結果と一致し、尋常性乾癬を有する患者に対する BKZ の治療効果について、頑健なエビデンスを更に追加するものであった。

以上のことから、中等度～重度の尋常性乾癬を有する患者において速やかな臨床反応を確保し、すべての患者で臨床反応を最大化させ、それを維持するという全般的な治療目標に沿い、尋常性乾癬を有する成人患者に対する BKZ の推奨用量は、「通常、成人にはビメキズマブ (遺伝子組換え) として、1 回 320mg を初回から 16 週までは 4 週間隔で皮下注射し、以降は 8 週間隔で皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる。」とすることが妥当であると考えた。

6.2.2 膿疱性乾癬/乾癬性紅皮症

PS0014 試験コホート B において、膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者の血漿中 BKZ 濃度は、尋常性乾癬の全体的なプロファイルから予測された範囲内であった (M2.7.2.2.3.4 項)。

PS0014 試験コホート B では被験者数が限られていたものの、BKZ 320mg Q4W を初回投与後、臨床的に意義のある有効性が認められた。Week 16 に BKZ 320mg Q8W 投与へ切り替えた被験者で

は、有効性がおおむね維持された。一方、維持用量として BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者では、症状改善がおおむね持続（膿疱性乾癬）又は更に改善（乾癬性紅皮症）した。

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

結論として、膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者に対し、尋常性乾癬を有する被験者と同じ用法・用量が適用できると考えられる。

6.3 ベネフィット

乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムは、中等度～重度の尋常性乾癬を有する成人患者を対象に、Week 52 まで（PS0009 試験）又は Week 56 まで（PS0008 試験及び PS0013 試験）の BKZ の安全性及び有効性に関するエビデンスを得ることを目的として適切にデザインされた主要な比較対照試験である 3 つの第 III 相臨床試験から構成される。中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした主要な第 III 相臨床試験には、短期（Week 16 までの導入期間）及び長期（Week 52 又は 56 までの維持期間）の BKZ の有効性を詳細かつ包括的に評価するために十分な被験者数が含まれた。これらの臨床試験は、十分な検出力を有し、実臨床において BKZ 治療の対象となる患者集団を適切に反映していた。

乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、3 つの主要な第 III 相臨床試験のすべてにおいて、中等度～重度の尋常性乾癬の治療薬として BKZ の有効性が明確に実証された。PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の結果から、BKZ 投与により乾癬の病変範囲及び重症度並びに患者の QOL に臨床的に意義のある十分な改善が得られ、52 又は 56 週間持続することが確認された。

主要な第 III 相臨床試験において BKZ の有効性は、医師からの報告及び患者報告アウトカムの複数の評価項目に渡って、PBO 対照及び一般的に用いられる 2 つの生物学的製剤（アダリムマブ及びウステキヌマブ）を実薬対照として検討した。乾癬を対象とした BKZ の主要な臨床試験で認められた、ウステキヌマブ及びアダリムマブ投与時の改善率は、乾癬を対象としたウステキヌマブ及びアダリムマブの主要な臨床試験の結果と同程度であり、結果全般の外的妥当性が確認され、更に BKZ の臨床データの頑健性が裏付けられた。

すべての第 III 相臨床試験において、複合主要評価項目及び順位付けした副次評価項目の結果から、PBO 及び実薬対照と比較して BKZ 320mg Q4W の優越性が実証され、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者において頑健かつ臨床的に意義のある改善が認められた。導入期間に BKZ 320mg Q4W を投与した時の有効性は速やか（1 回の投与で PASI75 改善を達成）かつ深く（PASI100 改善及び IGA 0 改善により乾癬症状の完全な消失を確認）、維持用量として BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W のいずれかを 52 又は 56 週間投与した時に高い臨床反応（長期有効性）が持続した。

広範囲に渡る有効性評価項目（総合的な疾患症状及び重症度の指標、患者による自覚症状の評価、健康関連 QOL の指標、大きな影響をもたらす病変領域の指標）において、BKZ 投与により PBO と比較して臨床的に意義のある速やかな改善が認められ、Week 52 又は 56 まで持続した。患者報告アウトカムの結果からは、医師による評価の対象外である疼痛や搔痒等の自覚症状を含む乾癬症状の改善を、患者が極めて早くに認識していることが示された。

維持期間中、維持用量（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）投与時の有効性は同程度であった。尋常性乾癬は慢性疾患であることから、導入期間に BKZ 320mg Q4W 投与により達成された皮膚症状の完全な消失を持続するための維持用量として、より投与回数のない用法・用量

（BKZ 320mg Q8W）の利便性は、乾癬患者にとって価値のあるベネフィットであり、潜在的に長期的な服薬順守の向上が期待される。更に、体重の重い一部の患者で用量調整（例えば、体重 120kg 以上の患者では Week 16 以降も BKZ 320mg Q4W を継続投与すること）が可能であれば、過体重になりやすい患者集団において、忍容性を損なわずに個々の患者にとってのベネフィットを最大化させることが可能である。

生涯にわたる慢性疾患を管理する場合、投薬中の継続した疾患コントロールと治療離脱後の効果の持続の両方を考慮することが重要である。PS0013 試験では、導入期間に BKZ 320mg Q4W を 16 週間投与後、維持用量として BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W のいずれかを継続して投与した時の結果は、治療離脱した場合と比較して良好であった。BKZ 320mg Q4W 又は Q8W を継続投与された被験者では、BKZ 投与から PBO 投与に再割付けされた被験者と比較して、Week 16～56 の PASI90、IGA 0/1、PASI100 及び IGA 0 改善率の臨床的に意義のある改善が維持された。

Week 16 に PASI90 改善を達成後 BKZ の投与を中止した被験者では、効果の消失が認められるまでの時間（中央値）が約 28 週間（BKZ の最終投与から 32 週間後）であった。これらの被験者のうち 85%以上の被験者では、投与中断後に BKZ 投与を再開した際、速やかな臨床反応が再び確認された。したがって、投与中断が必要な患者では、BKZ の投与再開後、投与中断前と同程度の臨床反応が得られることが期待される。リバウンドは認められなかった。

アダリムマブ群では、休薬期間なしでアダリムマブ投与から BKZ 投与へ切り替えた被験者において BKZ の有効性が示され、安全性プロファイルへの影響は認められなかった。PS0008 試験で Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 320mg Q4W 投与へ切り替えた被験者において、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に多くの有効性評価項目に渡って更なる臨床上的改善が認められ、BKZ 群の結果と一貫し、Week 56 まで改善が持続した。

すべての主要な第 III 相臨床試験で、事前に規定したすべての部分集団 [年齢、性別、人種、体重、ベースラインの疾患重症度、抗 BKZ 抗体の発現状況、中和抗体の発現状況、過去の生物学的製剤への曝露の有無（過去の TNF 阻害薬及び IL-17 阻害薬の使用の有無を含む）及び地理的地域等] において、PASI90、PASI100 及び IGA 0/1 改善率に対する BKZ 320mg Q4W の有効性が示された。維持用量の BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W 共に、すべての部分集団における改善率はおおむね同程度であった。すべての部分集団において、BKZ 投与により Week 16 に改善が認められた被験者のほとんどで Week 52 まで改善が維持された。

BKZ を 52 又は 56 週間投与した時、抗 BKZ 抗体の発現による BKZ の有効性への影響を示すエビデンスはなく、安全性プロファイルに変化は認められなかった。

本邦での承認申請に際し、尋常性乾癬を有する日本人被験者における BKZ の有効性は、PS0009 試験の日本人被験者のデータにより裏付けられた。PS0009 試験では、解析した主要評価項目及び順位付けした副次評価項目に関して、日本人集団と全体集団で一貫した臨床反応が得られ、PBO 群及びウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で臨床的に意義のある差が認められた。概して、尋常性乾癬を有する日本人集団と全体集団で一貫した結果が得られた。

また、尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者で得られた有効性データ（PS0014 試験コホート B）により、異なる乾癬病型及び維持用量（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）での BKZ 投与によるベネフィットの更なるエビデンスが示された。尋常性乾癬を有

する被験者では、BKZ 投与後に乾癬症状の病変範囲と重症度並びに Week 48 の医師による評価及び患者による評価の両方の有効性評価項目に渡って、速やかで深い持続的な有効性が認められた。膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者では、被験者数が限られていたものの、BKZ 320mg Q4W を初回投与後、臨床的に意義のある有効性が認められた。Week 16 に BKZ 320mg Q8W 投与に切り替えた被験者では有効性がおおむね維持された。一方、維持用量として BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者では、症状改善がおおむね持続（膿疱性乾癬）又は更に改善（乾癬性紅皮症）した。

主要な第 III 相臨床試験では、他の治療薬である TNF α 阻害薬のアダリムマブ（PS0008 試験）、IL-12/23 阻害薬のウステキヌマブ（PS0009 試験）と比較して BKZ の優越性が明確に示された。海外第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験）では、近年利用可能な生物学的製剤と比較した時の BKZ のベネフィットを支持する更なる情報が得られた。PS0015 試験では、Week 16 及び 48 の両評価時点での皮膚症状の完全な消失（PASI100 改善率）について IL-17 阻害薬のセクキヌマブに対する BKZ の優越性が示された。また、第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験）の結果は、3 つの主要な第 III 相臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）の結果と一致しており、3 つの主要な第 III 相臨床試験で認められた BKZ 投与による速やかで深い臨床反応が持続的に確認された。

自宅での自己注射が可能であることは、患者にとってもう一つのベネフィットであると考えられ、服薬順守を促進する可能性がある。自己注射に伴う様々な作業（例えば、注射針の目視確認、皮膚への針刺し、自己注射のスピード）をより管理したい場合と、自動化された手順が好まれる場合（例えば、注射針を見たくない、自動注射を希望）がある。そのため、UCB は安全かつ効果的に自己注射するための選択肢を患者に提供するために、異なる 2 種類の製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を開発した。BKZ の開発プログラムにおける臨床試験の結果、いずれの製剤を用いた場合でも、被験者は安全かつ効果的に自己注射することが可能であった。

以上のことから、主要な第 III 相臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）の結果、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ を投与した時の BKZ の有効性に関する頑健な結果が得られ、PBO と比較した場合に加えて、乾癬に対する治療薬として確立されている生物学的製剤（ウステキヌマブ及びアダリムマブ）と比較した場合にも BKZ の有効性が実証された。個々の試験のデータ及び併合解析の結果から、16 週間の導入期間に BKZ 320mg Q4W を投与した時、全体集団及びすべての関連する部分集団において、一貫して臨床的に意義のある有効性が認められた。維持用量の BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W は共に、高い臨床反応を維持するために有効であった。PS0015 試験では、セクキヌマブと比較して BKZ の優越性が認められ、主要な第 III 相臨床試験の結果と一致する結果が示された。PS0009 試験及び PS0014 試験コホート B の尋常性乾癬を有する日本人被験者における臨床反応は、全体集団の結果と一致しており、また、PS0014 試験コホート B に組み入れられた膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者の有効性データにより、異なる乾癬病型に対する BKZ のベネフィットに関して更なるエビデンスが示された。

6.4 リスク

乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでは、合計 1789 例の中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ が投与された。この BKZ の曝露状況は、ICH E1 ガイドラインにおける安全性評価に必要な曝露の要件を上回っており、発現率の比較的高い有害事象の特徴を明らかにするために十分かつ適切な被験者数であり、稀な又は長期潜在性の注目すべき有害事象に関して現時点での暫定的な結論を導くことが可能と考えられた。

16週間の導入期間（Pool S1）では、被験者をBKZ 320mg Q4W群及びPBO群に4：1で無作為化したことを反映して、リスク曝露期間はそれぞれ207.7人年及び51.6人年であった。より包括的な併合解析対象集団のPool S2では、BKZの投与を12ヵ月以上受けた被験者は合計1073例であり、第II相／第III相臨床試験の全BKZ群のリスク曝露期間は1830.4人年であった。

試験を完了した被験者の割合が大きく、治験薬の投与中止に至った有害事象、高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が低かったことから、BKZの忍容性は良好で、BKZは許容可能な安全性プロファイルを有していることが示された。全体的にBKZの曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は認められず、報告された有害事象の種類は導入期間及び維持期間を通じて一貫していた。

乾癬を対象とした第III相臨床開発プログラムで検討した維持用量（BKZ 320mg Q4W及びBKZ 320mg Q8W）は、全体的な安全性プロファイルが同様であり、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象の発現率が同程度であった。全体の有害事象発現率はBKZ 320mg Q8W群でわずかに高かったが、発現した有害事象は様々な種類に渡っており、特定の傾向は認められなかった。一方、BKZ 320mg Q4W群では、作用機序に関連していると考えられる有害事象（口腔カンジダ症、皮膚炎／湿疹及び細菌感染）の発現率が高かった。

BKZの投与を受けた被験者の部分集団解析の結果、部分集団間で有害事象発現率に意味のある差は認められず、年齢、性別、人種及び体重別のBKZの安全性プロファイルに違いはないことが示された。BKZに対する免疫原性がBKZの安全性プロファイルに及ぼす臨床的に重要な影響はなく、注射部位反応又は重篤な過敏症反応との関連は認められなかった。

BKZの同種同効薬でも予測されるとおり、最も発現率の高かったSOC別の有害事象は「感染症および寄生虫症」であった。BKZ群で発現率の高かった有害事象は、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症及び上気道感染であった。カンジダ症に対する粘膜防御におけるIL-17の関与と合致して、BKZ群ではPBO群及び実薬対照群と比較して粘膜皮膚真菌感染症（主に口腔カンジダ症）の発現率が高かった。重要な点として、発現した真菌感染症のほとんどは非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。全身性の真菌感染症の報告はなかった。重篤な感染症の発現率は全体的に低く、BKZ群と実薬対照群で同程度であった。重篤な感染症の種類及び発現率は、乾癬患者において想定されるリスクと合致していた。BKZ群で活動性結核の報告はなく、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症を除き、日和見感染症の報告もなかった。

過敏症反応についてSMQを用いて包括的に検索した結果、導入期間（16週間）の皮膚炎及び湿疹に関連する事象の発現率は、PBO群と比較してBKZ群で高かった。BKZ群の全体的な過敏症反応の発現率は、ウステキヌマブ群と比較して同程度、アダリムマブ群と比較してわずかに高く、発現した事象のほとんどは非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。BKZ投与時に、重篤な過敏症に関連する安全性上の懸念及び急性アナフィラキシーは認められなかった。

上記以外の注目すべき有害事象（重大な心血管系事象、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、肝臓系事象、自殺念慮及び自殺行為）の解析結果及び報告された死亡例から、安全性に関わる懸念は確認されなかった。BKZの臨床開発プログラムにおいて、重大な心血管系事象、悪性腫瘍及び炎症性腸疾患等、特定の稀な事象及び／又は長期潜在性の事象の発現数は概して少なく、UCBはこれらのリスクに関して医薬品リスク管理計画の中で引き続き評価する予定である。

血液学的検査及び血液生化学検査のデータを総合的に解析した結果、安全性シグナルは認められず、BKZ 投与時の安全性モニタリングとして臨床検査の特別なモニタリングは不要である。

また、注射部位反応の有害事象発現率も低く、高度又は治験薬の投与中止に至った注射部位反応の有害事象は報告されなかった。BKZ 製剤の臨床使用について検討した PS0014 試験のサブスタディ (DV0002 試験及び DV0006 試験) では、機器による有害作用の報告はなく、市販予定製剤 (BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL) の忍容性も良好であることが示された。

PS0008 試験では、アダリムマブ投与から BKZ 投与に休薬期間なしで切り替えた結果、BKZ の安全性プロファイルに対する影響は認められなかった。また、PS0013 試験では、Week 16 に BKZ 投与で PASI90 改善を達成した被験者のうち、治療離脱 (Week 16 に PBO に再無作為化) 後に再燃して BKZ 投与を再開した被験者の安全性プロファイルは、BKZ を継続投与していた被験者と同様であった。乾癬を対象とした臨床試験で、BKZ の投与中止後に治療離脱による影響は認められなかった。

本邦での承認申請では、PS0014 試験コホート B の 48 週間のデータ及び中間報告書のデータカットオフ日 (20██年██月██日) 時点で利用可能なコホート A のデータを示すため、PS0014 試験中間報告書を作成した。当該中間報告書は、ISS の初回データカットオフ日 (20██年██月██日) までに得られたデータを補完するものであり、コホート B に関しては、BKZ の投与を最長 48 週間受けた尋常性乾癬を有する日本人被験者 45 例、膿疱性乾癬を有する日本人被験者 10 例及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者 11 例の結果が含まれる。また、本邦での承認申請に際し、主要な第 III 相臨床試験である PS0009 試験の尋常性乾癬を有する日本人被験者 108 例のデータも要約した。尋常性乾癬を有する日本人被験者 (PS0009 試験及び PS0014 試験コホート B) の安全性データは全体的に、第 II 相及び第 III 相臨床試験の尋常性乾癬を有する全体集団で認められた安全性プロファイルと合致しており、新たな安全性シグナルは認められなかった。日本人被験者において、BKZ の維持用量 (BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W) はいずれも忍容性が良好であった。

尋常性乾癬を有する被験者の結果と同様に、PS0014 試験コホート B で膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者に BKZ 320mg Q4W を投与した時、及び BKZ 320mg Q4W を投与後 Q8W に切り替えて投与した時の忍容性は良好であり、新たな安全性シグナルは認められなかった。

これまでに収集されたすべての安全性データ及び幅広い対象集団における BKZ の安全性プロファイルの類似性に基づき、日本人集団における BKZ の安全性及び忍容性は十分に明らかとなった。

その他本邦の承認申請には、BKZ 投与を支持する追加情報として、第 IIIb 相臨床試験 (PS0015 試験) の中間解析の結果を添付している (PS0015 Interim CSR : 尋常性乾癬を有する被験者 373 例の BKZ 48 週間投与データ)。PS0015 試験において、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ を投与した時の忍容性は良好であった。安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び試験対象とした患者集団から想定されるものであり、試験期間中、安全性に関わる予想外の懸念は認められなかった (なお、セクキヌマブの安全性プロファイルは、概して、その製品情報と一致していた)。

以上のことから、BKZ の全体的な安全性プロファイルは、目的とする乾癬患者集団での使用に対して適切と考えられる。中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者において、BKZ の忍容性は良好であり、BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有していた。BKZ の安全性プロファイルは、作用機序と合致しており、IL-17A を標的としたヒト化モノクロー

ナル IgG1 抗体として既承認のセクキヌマブ及びイキセキズマブで得られた市販前の安全性データベースのデータとおおむね同様であった。

6.5 ベネフィット・リスク評価

BKZ は、IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F サイトカインに選択的かつ強力に結合及び中和する同一の抗原結合領域を 2 つ有する、IgG1 サブクラススのヒト化完全長モノクローナル抗体であり、既承認の IL-17 標的薬とは明らかに異なる特性をもつ。IL-17A 単独の阻害は乾癬の治療において有益であることが既に示されているが、乾癬の病態生理学において IL-17F が強く関与していることを示すエビデンスも増えている。このことは、乾癬を対象とした BKZ の本初回承認申請資料に示したとおり、中等度～重度の乾癬患者を対象とした臨床開発プログラムにおいて、BKZ 投与により幅広い有効性評価項目に渡って臨床的に意義のある改善が認められたことから裏付けられる。

BKZ は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する成人患者の治療に関して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。BKZ の有効性及び安全性プロファイルは、BKZ が実臨床で用いられる際に対象となる患者集団を反映してデザインされた大規模な臨床開発プログラムにおいて、十分に明らかにされている。

BKZ は、尋常性乾癬の病変範囲や重症度に対して臨床的に意義のある速やかな改善をもたらす、改善を長期間維持すると同時に長期使用が可能な安全性プロファイルを有する治療薬への大きなアンメットニーズに応える。BKZ にみられた速やかな効果発現、深い臨床反応及び皮膚症状の完全な消失の維持を合わせ持つベネフィットは、中等度～重度の乾癬を有する患者にとって近年まで現実的な治療目標ではなかった。

BKZ のベネフィット・リスクを十分に評価する一環として、併合データ及び個々の主要な試験データを用いて、有効性及び安全性の主要なアウトカムをフォレストプロットに図示し、PBO、アダリムマブ及びウステキヌマブと比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価をそれぞれ [図 6-1](#)、[図 6-2](#) 及び [図 6-3](#) に示した。また、維持用量の BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W 投与時のベネフィット・リスク評価を [図 6-4](#) に示した。これらの図から、乾癬患者集団において、BKZ には管理可能な安全性リスクを上回る十分なベネフィットが確認された。

複合主要評価項目及びすべての順位付けした副次評価項目の結果から、PBO と比較した場合 ([図 6-1](#)) 及び中等度～重度の尋常性乾癬患者に広く用いられている 2 つの生物学的製剤と比較した場合 [[図 6-2](#) (アダリムマブとの比較)、[図 6-3](#) (ウステキヌマブとの比較)] に、BKZ の優越性が一貫して示された。BKZ 投与により、速やかな効果発現 (1 回の投与で PASI75 改善を達成) が得られ、達成困難な評価項目である PASI90、PASI100、IGA 0/1 及び IGA 0 改善率により評価した皮膚症状の消失／ほぼ消失のベネフィットが認められた。被験者への影響が大きい他の身体部位 (頭皮、爪、掌蹠) の乾癬症状に対しても BKZ は高い有効性を示し、BKZ 投与による改善は被験者の QOL (DLQI 等) にも良い影響を及ぼして乾癬の自覚症状を緩和した。重要な点として、BKZ 320mg Q4W 投与により早期に達成された高い臨床反応は、BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W のいずれの維持用量でも 52 又は 56 週間持続し、長期有効性が示された ([図 6-4](#))。Pool E1 (Week 0～16) 及び Pool E2 (Week 16～52) で解析したすべての部分集団で、BKZ の優れた有効性はおおむね同程度であった。

臨床試験で認められた BKZ の安全性プロファイルは、BKZ の作用機序、実薬対照 (アダリムマブ及びウステキヌマブ) の作用機序及び試験対象集団において想定されるものに合致した。口腔カンジダ症の発現率は、PBO 群及び実薬対照群と比較して BKZ 群で高かった ([図 6-1](#)、[図 6-2](#) 及び

図 6-3)。SMQ を用いて検索した過敏症の有害事象発現率は、PBO 群と比較して BKZ 群で高く、主に HLT の「皮膚炎および湿疹」の有害事象が多く報告された (図 6-1)。BKZ 群で報告されたこれらの有害事象 (口腔カンジダ症及び HLT の「皮膚炎および湿疹」) のほとんどは非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。肝臓系の有害事象発現率は、アダリムマブ群と比較して BKZ 群で低かった。その他の安全性評価項目では全体的に、BKZ 群の結果は PBO 群及び実薬対照群の結果と一貫していた (図 6-1、図 6-2 及び図 6-3)。事前に定義した注目すべき有害事象については、稀な又は長期潜在性の特定の種類の事象に関してより明らかにするために更なる長期データが必要であるものの、乾癬患者に関する文献で想定された発現率と臨床試験で得られた発現率を比較した結果、BKZ 投与時にリスク上昇は認められなかった。

BKZ の投与を受けた被験者の部分集団解析の結果、部分集団間で有害事象発現率に意味のある差は認められず、年齢、性別、人種及び体重別の BKZ の安全性プロファイルに違いはないことが示された。BKZ に対する免疫原性が BKZ の安全性プロファイルに及ぼす臨床的に重要な影響はなく、注射部位反応又は重篤な過敏症反応との関連は認められなかった。尋常性乾癬に対して用いられる他の生物学的製剤と比較して、BKZ に新たな安全性上のリスクは認められなかった。入手可能なデータから、BKZ の曝露期間の延長に伴う更なるリスクは特定されなかった (主要な第 III 相臨床試験の Week 52/56 まで)。

PS0008 試験では、アダリムマブ投与から BKZ 投与に休薬期間なしで切り替えた結果、BKZ の安全性プロファイルに対する影響は認められなかった。また、PS0013 試験では、Week 16 に BKZ 投与で PASI90 改善を達成した被験者のうち、治療離脱 (Week 16 に PBO に再無作為化) 後に BKZ 投与を再開した被験者の安全性プロファイルは、BKZ を継続投与していた被験者と同様であった。乾癬を対象とした臨床試験で、治療離脱による明らかな影響及びリバウンドは認められなかった。

また、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者に対する治療薬として、BKZ の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。BKZ の有効性及び安全性プロファイルは、PS0014 試験コホート B 及び PS0009 試験の日本人被験者において十分に明らかとなった。日本人集団で認められた安全性の所見は全体集団の結果とおおむね一致していた (PS0009 試験及び PS0014 試験)。日本人被験者数は、海外で登録された被験者数と比較して相対的に少ないが、様々な安全性評価項目の日本人集団の結果で安全性に関する新たな懸念は認められなかった。2つの BKZ 用法・用量 (BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W) を用いた維持期間の日本人集団の有効性及び安全性の結果も、全体集団の有効性及び安全性の結果と一致していた。

PS0015 試験 (第 IIIb 相臨床試験) の結果は、3つの主要な第 III 相臨床試験の結果と一致していた。本試験の有効性及び安全性の結果から、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ 320mg を Q4W で 16 週間投与後、Q4W 又は Q8W で 48 週まで投与した時のベネフィット・リスクバランスが良好であることが示された。

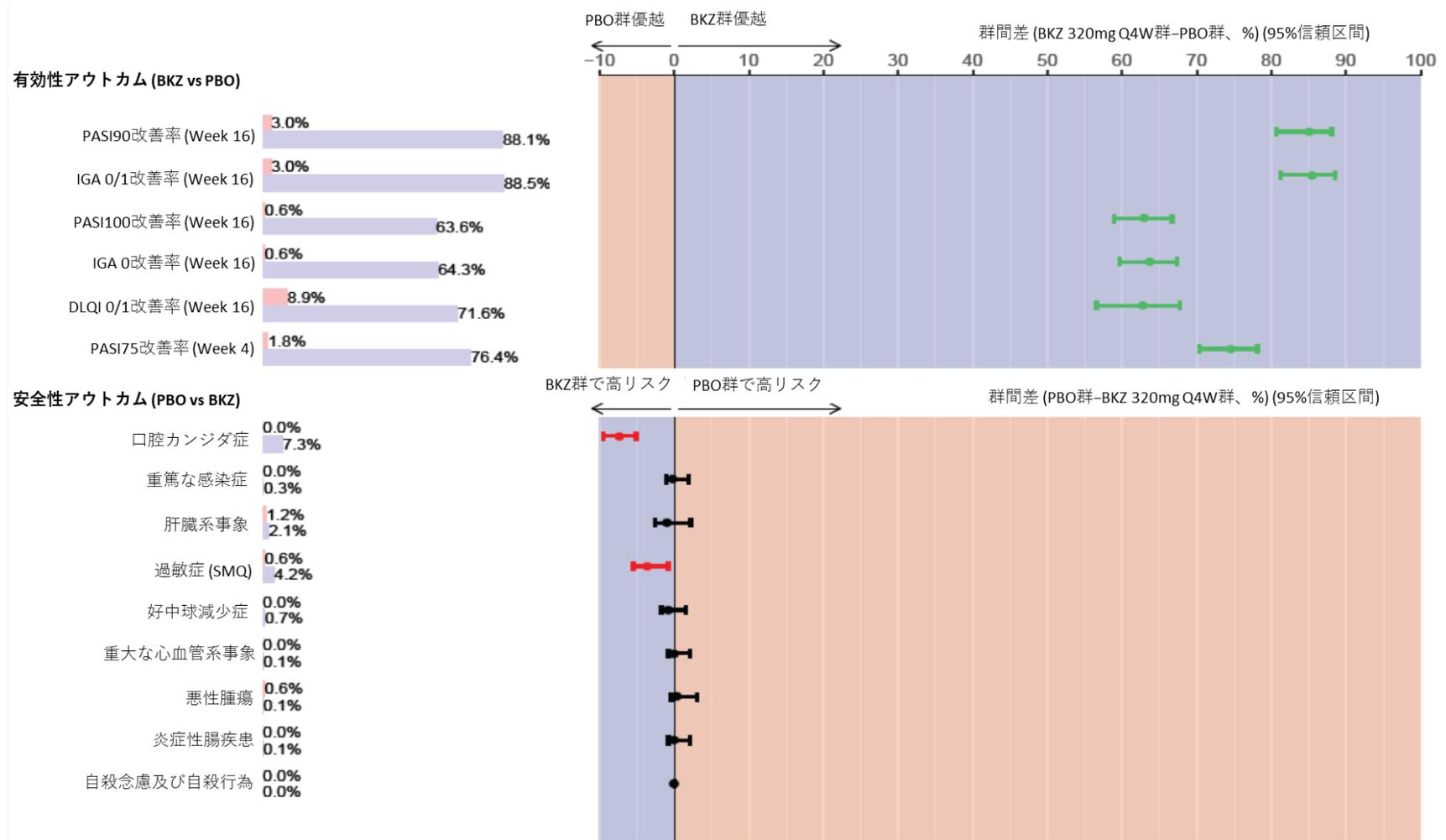
乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ の自己注射及び医療従事者による注射について検討し、いずれの場合も良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められた。自宅での自己注射の利便性は、患者にとって価値のあるベネフィットとして期待される。

BKZ の特徴として、速やかかつ深い持続的な有効性、対処可能な安全性プロファイル、簡便な用法・用量 (導入期間の 16 週間に BKZ 320mg Q4W を投与後、維持用量として BKZ 320mg Q8W を投与)、患者の都合及び希望に合わせて自宅で自己注射により皮下投与するための複数の市販予定製剤が利用可能であることのすべてを総合すると、BKZ は現在の乾癬治療における選択肢とし

て、患者及び医療従事者の両方からの高い期待に応える治療薬であると考えられる (Sain et al, 2020)。

入手可能なデータの包括的なレビューによって、申請した用法・用量の BKZ による治療は、良好なベネフィット・リスクバランスを有し、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する患者にとって有意義な治療選択肢となることを確認した。本承認申請資料に示したデータは、IL-17A 及び IL-17F の両方を選択的に標的とする BKZ による治療が、乾癬の皮膚病変の治療において良好なベネフィット・リスクプロファイルを有するとされる既存治療を超えるベネフィットを提供できるという結論を裏付けるものであった。

図 6-1 Week 4 及び 16 に PBO と比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価 (PS0009 試験、PS0013 試験)

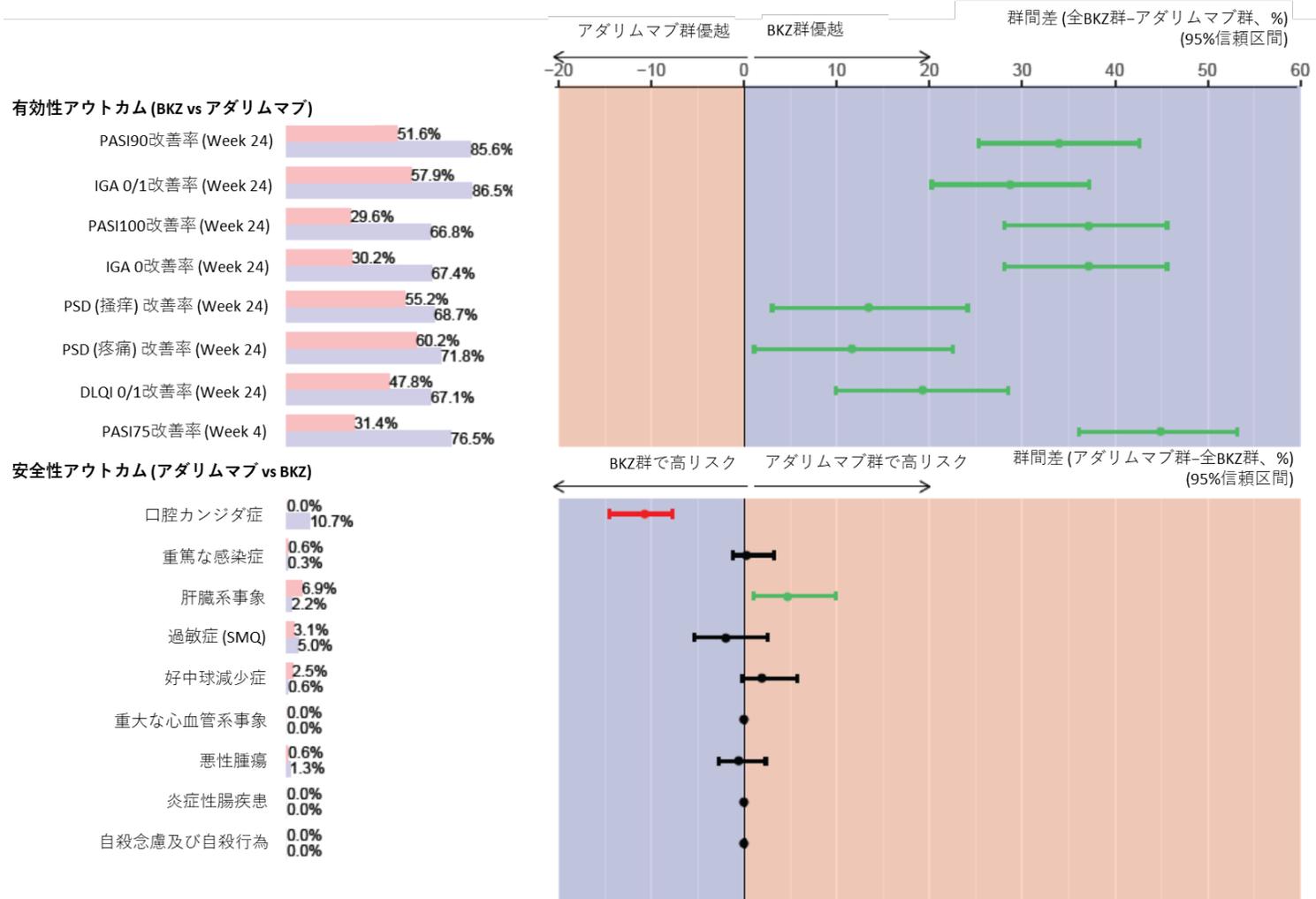


BKZ : ビメキズマブ、CI : 信頼区間、PBO : プラセボ

Notes: Percent differences are based on the difference in proportions between bimekizumab and placebo. The 95% CI is based on the Miettinen-Nurminen method for a difference in proportions. Safety data are reported through Week 16.

Data source: Clinical Overview post hoc Figure 2 (ISE Table 6.4.1 [Pool E1], ISS Table 14.1 [Pool S1])

図 6-2 Week 4 及び 24 にアダリムマブと比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価 (PS0008 試験)

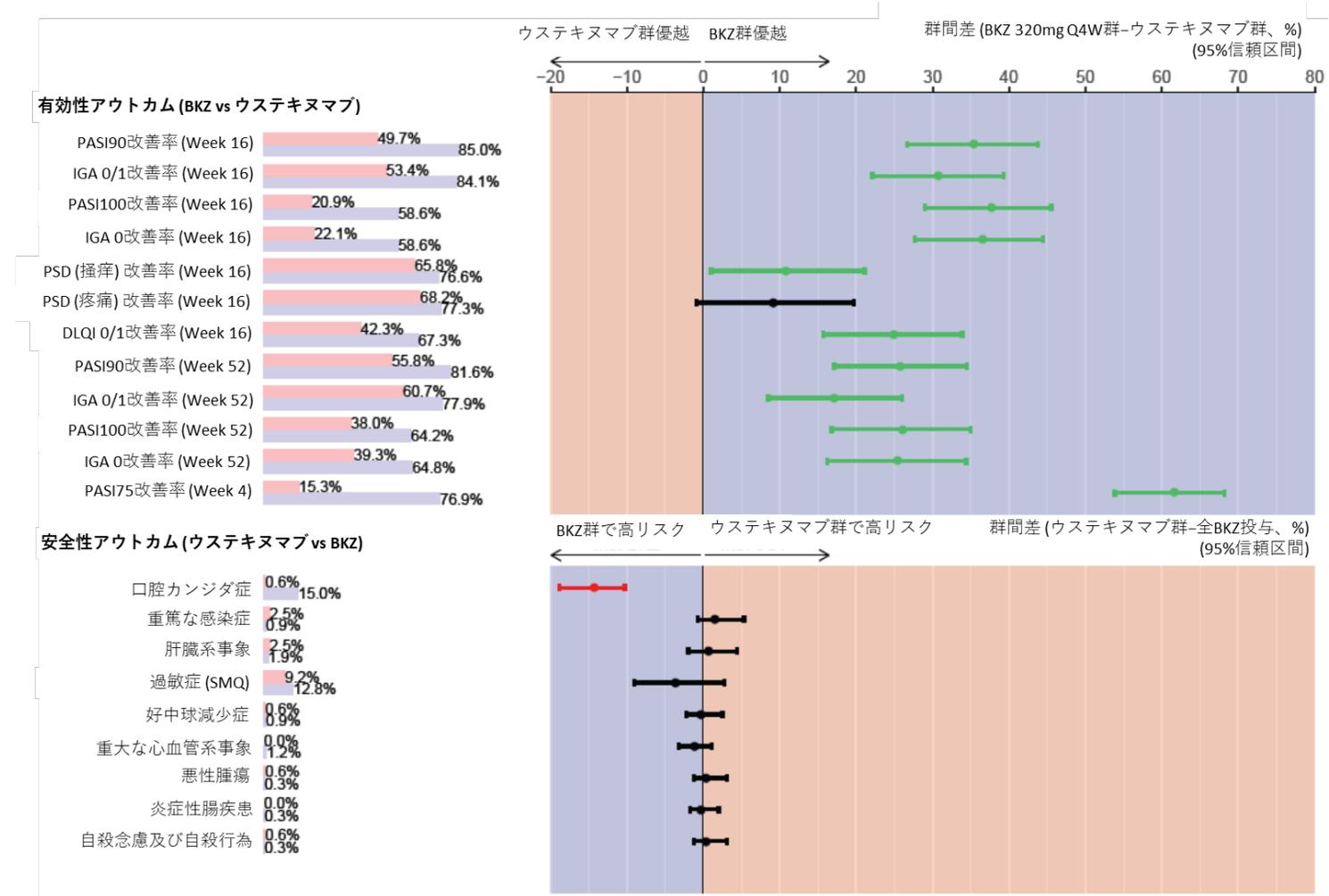


BKZ : ビメキズマブ、CI : 信頼区間

Notes: Percent differences are based on the difference in proportions between bimekizumab and adalimumab. The 95% CI is based on the Miettinen–Nurminen method for a difference in proportions. Safety data are reported through Week 24.

Data source: Clinical Overview post hoc Figure 1 (ISE Table 6.4.3, ISS Table 14.3)

図 6-3 Week 4、16 及び 52 にウステキヌマブと比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価 (PS0009 試験)

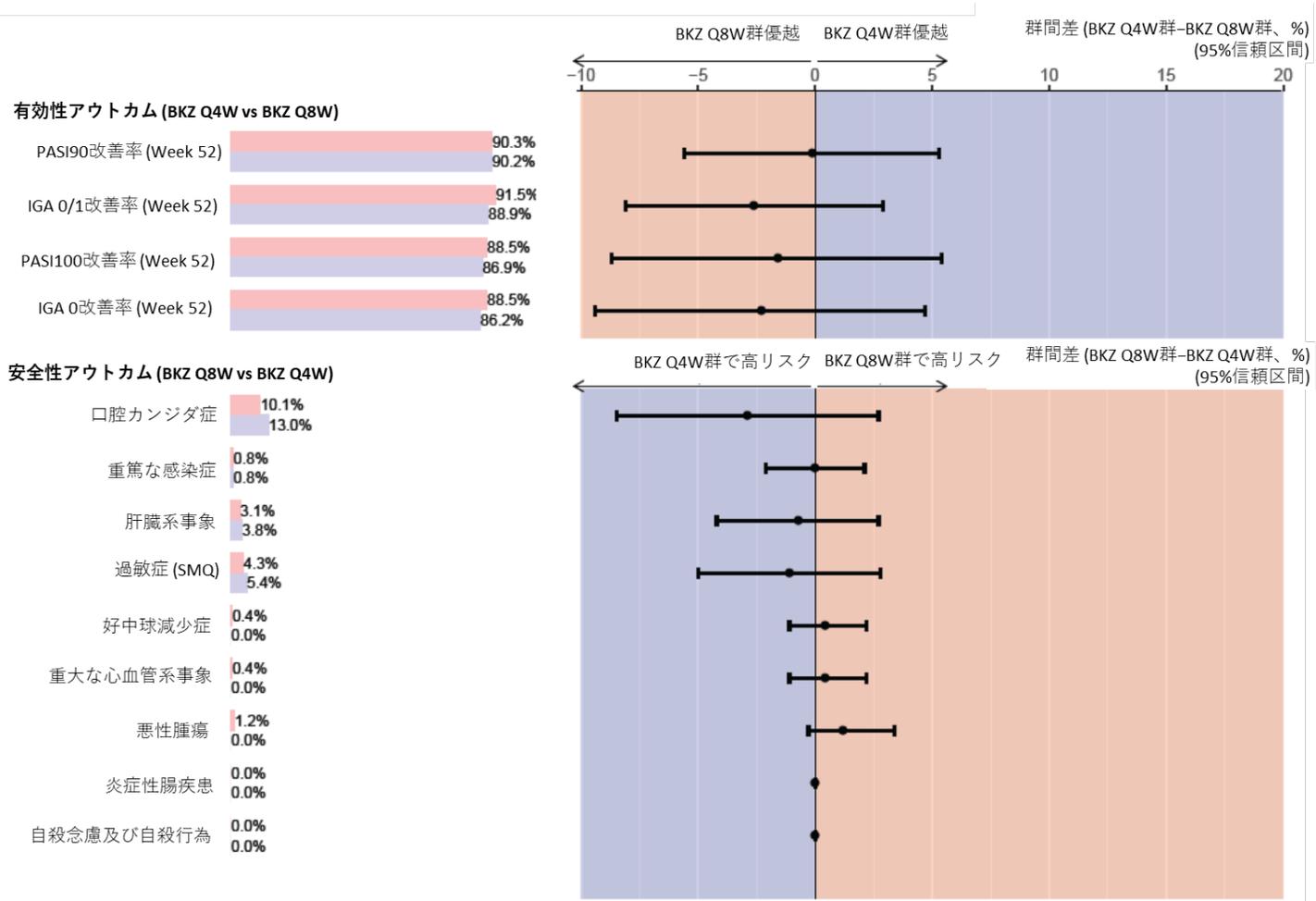


BKZ : ビメキズマブ、CI : 信頼区間

Notes: Percent differences are based on the difference in proportions between bimekizumab and ustekinumab. The 95% CI is based on the Miettinen–Nurminen method for a difference in proportions. Safety data are reported through Week 52 and include study participants randomized to bimekizumab 320mg Q4W only; study participants who switched from placebo to bimekizumab at Week 16 are excluded.

Data source: Clinical Overview post hoc Figure 4 (ISE Table 6.4.5, ISS Table 14.5)

図 6-4 BKZ 320mg Q4W 及び Q8W 投与のベネフィット・リスク評価 (PS0008 試験、PS0013 試験)



BKZ : ビメキズマブ、CI : 信頼区間

Notes: Percent differences are based on the difference in proportions between bimekizumab 320mg Q4W and Q8W. The 95% CI is based on the Miettinen-Nurminen method for a difference in proportions. Pool E2 comprises Pool E2 data for study participants from PS0008 and PS0013 only; Pool S2C includes all study participants who entered the PS0008 or PS0013 Maintenance Treatment Period on either bimekizumab 320mg Q4W or Q8W. Safety data are reported for Weeks 16 through 52.

Data source: Clinical Overview post hoc Figure 3 (ISE Table 6.4.4 Pool E2, ISS Table 14.4 Pool S2C)

7. 参考文献

- 飯塚一. I 疫学・病因・病態・病理, 1 乾癬の疫学. In:大槻マミ太郎, 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012.p.2-5.
- 大槻マミ太郎, 佐伯秀久, 照井正, 森田 明理, 佐野 栄紀, 今福 信一, et al. ;日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会. 乾癬における生物学的製剤の使用ガイドランス (2019年版) . 日皮会誌. 2019;129(9):1845-64.
- 佐伯秀久. II 症状・診断・鑑別診断, 22 乾癬性紅皮症とその鑑別疾患. In:大槻マミ太郎, 古江増隆, editors. 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012.p.108-12.
- 照井正, 秋山真志, 池田志孝, 小澤明, 金蔵拓郎, 黒澤美智子, et al. ;日本皮膚科学会膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン作成委員会. 膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン 2014 年度版. 日皮会誌. 2015;125(12):2211-57.
- Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270(2):147-57.
- Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):290-8.
- Blauvelt A, Lebwohl MG, Bissonnette R. IL-23/IL-17A dysfunction phenotypes inform possible clinical effects from anti-IL-17A therapies. *J Invest Dermatol*. 2015;135(8):1946-53.
- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
- Busger Op Vollenbroek FTM, Doggen CJM, Janssens RWA, Bernelot Moens HJ. Dermatological guidelines for monitoring methotrexate treatment reduce drug-survival compared to rheumatological guidelines. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194401.
- Center for Drug Evaluation and Research. Background Package for BLA 761032 Siliq (brodalumab) injection, 210mg/1.5mL, FDA Briefing Document. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee Meeting. 19 Jul 2016.
- Center for Drug Evaluation and Research. BLA multi-discipline review and evaluation - BLA761061 TREMFYA (guselkumab) injection, for subcutaneous use. 2017.
- Center for Drug Evaluation and Research. BLA - Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s). BLA761061 TREMFYA (guselkumab) injection, for subcutaneous use. 2017.
- Center for Drug Evaluation and Research. FDA Briefing Document for Ustekinumab (CNTO 1275). Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee. 17 Jun 2008.
- Center for Drug Evaluation and Research. Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s). BLA 761067 Tildrakizumab Ilumya. 7 Mar 2018.
- Christophers E, Barker JNWN, Griffiths CEM, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):548-54.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. EMA. 2004.

Curtis MM, Way SS, Wilson CB. IL-23 promotes the production of IL-17 by antigen-specific CD8 T cells in the absence of IL-12 and type-I interferons. *J Immunol*. 2009;183(1):381-7.

Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1303-10.

de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology*. 1996;193(4): 300-3.

Department of Health. Australian Public Assessment Report for Ixekizumab.

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ixekizumab-170508.pdf>. Published 08 May 2017. Accessed 23 May 2020.

Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1542-51.

Egeberg A, Skov L, Gislasen GH, Thyssen JP, Mallbris L. Incidence and prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(7):808-12.

EMA/191996/2019 CHMP assessment report. Skyrizi (Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]) 28 Feb 2019.

Eppinga H, Poortinga S, Thio HB, Nijsten TEC, Nuij VJAA, van der Woude CJ, et al. Prevalence and phenotype of concurrent psoriasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1783-9.

Feldman SR, Hur P, Zhao Y, Tian H, Wei Z, Wang X, et al. Incidence rates of comorbidities among patients with psoriasis in the United States. *Dermatol Online J*. 2018;24(10):13030/qt2m18n6vj.

Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran MH. Economic and comorbidity burden among patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(10):874-88.

Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, Khanna R, O'Toole A, Gooderham MJ. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. *Drugs Context*. 2020;9:2020-2-1.

Finet A, Viguier M, Chazouilleres O, Amatore F, Paul C, Richard MA, et al. Liver test abnormalities in patients admitted for severe psoriasis: prevalence and associated risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):1742-8.

Food and Drug Administration. Guidance for industry. patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products-Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. 2019.

Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735-41.

- Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M, et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):e30-41.
- Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment approaches to moderate to severe psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2427.
- Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21-8.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7.
- Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):523-32.
- Gottlieb AB. Psoriasis: Emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(1):19-34.
- Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:345803.
- Haneke E. Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:51-63.
- Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean?. *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):659-64.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline E1. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1994.
- Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity*. 2009;30(1):108-19.
- Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(1):1-27.
- Kamata M, Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1690.
- Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(6):383-92.
- Kragballe K, van de Kerkhof PC, Gordon KB. Unmet needs in the treatment of psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2014;24(5):523-32.
- Krueger G, Ellis CN. Psoriasis—recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1 Suppl 1):S94-100.

- Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: Results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001;137(3):280-4.
- Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006450.
- Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):218-24.
- Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010;146(8):891-5.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76 week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371(9625):1665-74.
- Li S, Yu M, Li H, Zhang H, Jiang Y. IL-17 and IL-22 in cerebrospinal fluid and plasma are elevated in Guillain-Barré syndrome. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:260473.
- Li W-Q, Han J-L, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1200-5.
- Llamas-Velasco M, Concha-Garzon MJ, Garcia-Diez A, Daudén E. Liver injury in psoriasis patients receiving ustekinumab: a retrospective study of 44 patients treated in the clinical practice setting. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(6):470-6.
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007;445(7130):866-73.
- Mahil SK, Wilson N, Dand N, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Emsley R, et al. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1158-66.
- Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature.* 2007;449(7164):819-26.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section I. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008a;58(5):826-50.
- Menter A, Sofen H, Smith S, Papp K, Kempers S, Hudson CP, et al. An open-label, multicenter study of the efficacy and safety of an AM/PM treatment regimen with clobetasol propionate spray 0.05% and calcitriol ointment 3 microg/g in the management of plaque psoriasis. *Cutis.* 2011;88(1):46-51.
- Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008b;58(1):106-15.

- Menter A, Warren RB, Langley RG, Merola JF, Kerr LN, Dennehy EB, et al. Efficacy of ixekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1686-92.
- Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther*. 2018;31(3):e12589.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.
- Mukhtar R, Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *Dermatol Clin*. 2004;22(4):389-95.
- Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2277-94.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
- Ortonne JP. Redefining clinical response in psoriasis: targeting the pathological basis of disease. *J Drugs Dermatol*. 2004;3(1):13-20.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371(9625):1675-84.
- Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the clinical practice research datalink. *J Invest Dermatol*. 2015;135(9):2189-97.
- Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen E, et al. Content validity-establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force report: part 2-assessing respondent understanding. *Value Health*. 2011;14(8):978-88.
- Piaserico S, Conti A, Lo Console F, De Simone C, Prestinari F, Mazzotta A, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in elderly patients. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(3):293-7.
- Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, Barnetche T, Misery L, Richard MA, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(Suppl 3):36-46.
- Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):512-6.
- Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418-31.

- Sain N, Willems D, Charokopou M, Hiligsmann M. The Importance of Understanding Patient and Physician Preferences for Psoriasis Treatment Characteristics: A Systematic Review of Discrete-Choice Experiments. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(8):1257-75.
- Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.
- Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(3):153-66.
- Singh S, Taylor C, Kornmehl H, Armstrong AW. Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(3):425-40.
- Stark MA, Huo Y, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity.* 2005;22(3):285-94.
- Stiff KM, Glines KR, Porter CL, Cline A, Feldman SR. Current pharmacological treatment guidelines for psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(12):1209-18.
- Takahashi H, Nakamura K, Kaneko F, Nakagawa H, Iizuka H; JAPANESE SOCIETY FOR PSORIASIS RESEARCH. Analysis of psoriasis patients registered with the Japanese Society for Psoriasis Research from 2002-2008. *J Dermatol.* 2011;38(12):1125-9.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377-90.
- Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(6):455-62.
- van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai TF, et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 Phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):83-98.
- Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:821-52.
- World Health Organization. Global report on psoriasis. Geneva: World Health Organization. 2016. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/global-report-on-psoriasis>. Accessed on: 24 Nov 2019.
- Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1173-9.