目次

1. 背景及び概観 5
1.1 製剤及び製造工程の開発 6
1.2 臨床試験で用いた生体試料分析法 8
1.2.1 血漿中 BKZ 濃度分析法 9
1.2.1.1 PK 分析法のライフサイクルマネジメント 9
1.2.1.2 PK 分析法 #1 9
1.2.1.3 PK 分析法 #2 10
1.2.1.4 PK 分析法 #3 10
1.2.2 抗 BKZ 抗体分析法 10
1.2.3 中和抗体分析法 11
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1 *In vivo* バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験 12
2.1.1 RA0124 試験［RA0124 CSR］ 12
2.1.1.1 試験デザイン 12
2.1.1.2 結果 13
2.1.1.3 結論 13
2.1.2 UP0031 試験［UP0031 CSR］ 13
2.1.2.1 試験デザイン 13
2.1.2.2 結果 13
2.1.2.3 結論 14
2.1.3 UP0033 試験［UP0033 CSR］ 14
2.1.3.1 試験デザイン 14
2.1.3.2 結果 15
2.1.3.3 結論 17
2.2 DV0002 試験及び DV0006 試験（PS0014 試験のサブスタディ）［DV0002 CSR; DV0006 CSR］ 18
2.2.1 DV0002 試験結果 19
2.2.2 DV0006 試験結果 19
2.3 母集団薬物動態解析 20
2.3.1 絶対的バイオアベイラビリティの評価 20
2.3.1.1 結果 21
2.3.1.2 結論 21
2.3.2 製造工程の評価 21
2.3.2.1 結論 22
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 22
3.1 バイオアベイラビリティ試験 22
3.2 生物学的同等性試験 22
3.3 製剤処方の変更に関するデータ 23
3.4 製造工程の変更に関するデータ 23
3.5 製剤及び包装形態の変更に関するデータ 23
3.6 DV0002 試験及び DV0006 試験の併合（Pool S4） 24
3.6.1 自己注射に関するデータ 24
3.6.2 注射部位に関するデータ 27

3.6.3　異なる BMI 三分位カテゴリの被験者における使用に関するデータ 29
3.6.4　抗 BKZ 抗体の評価 34
3.6.5　結論 35
4. 付録 36
4.1　生体試料中 PK 分析法の要約 36
4.2　薬物動態結果の要約 57

表

表 1-1　BKZ の製剤開発の概要 8
表 1-2　生体試料分析法の概要 9
表 1-3　抗 BKZ 抗体分析法の概要 11
表 1-4　中和抗体分析法の概要 12
表 2-1　BKZ の PK パラメータ－UP0033 試験（PK-PPS） 17
表 2-2　生物学的同等性の解析結果－UP0033 試験（PK-PPS） 17
表 3-1　BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q8W 群の各来院時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）－Pool S4 25
表 3-2　各来院時点における投与から血漿中 BKZ 濃度測定用検体採取までの時間（日数）－Pool S4 26
表 3-3　医療従事者による注射後又は BKZ-SS-1mL の自己注射後の BMI 三分位カテゴリ及び投与方法別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）－Pool S4 32
表 3-4　医療従事者による注射後又は BKZ-AI-1mL の自己注射後の BMI 三分位カテゴリ及び投与方法別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）－Pool S4 34
表 4-1　生体試料中 PK 分析法のライフサイクル情報 36
表 4-2　PK 分析法 #1 のバリデーションの概要 38
表 4-3　PK 分析法 #2 のバリデーションの概要 45
表 4-4　PK 分析法 #3 のバリデーションの概要 52
表 4-5　PK 分析法の変更及びクロスバリデーションの概要 56
表 4-6　生物薬剤学的試験の PK パラメータの要約 57

図

図 1-1　BKZ の製剤開発の概要 7
図 2-1　幾何平均血漿中 BKZ 濃度（95%信頼区間）時間推移－UP0033 試験（PK-PPS） 16
図 3-1　BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q8W 群の Week 16 の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度（μg/mL）－Pool S4 28
図 3-2　BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群の Week 12 の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度（μg/mL）－Pool S4 29
図 3-3　BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q8W 群の Week 16 の BMI 三分位カテゴリ別の血漿中 BKZ 濃度（μg/mL）－Pool S4 30
図 3-4　BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群の Week 12 の BMI 三分位カテゴリ別の血漿中 BKZ 濃度（μg/mL）－Pool S4 31

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADAb	anti-drug antibody(ies)	抗薬物抗体
AI	auto-injector	オートインジェクター
ANOVA	analysis of variance	分散分析
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
$AUC_{(0-14)}$	area under the plasma concentration time curve over the first 14 days	0 から治験薬投与後 14 日目までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	area under the plasma concentration time curve from time zero to the last measurable concentration	0 から最終濃度測定可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BKZ (UCB4940、BIMAB)	bimekizumab	ビメキズマブ
BLQ	below the limit of quantification	定量限界下限値未満
BMI	body mass index	体格指数
CCD	charge coupled device	電荷結合素子
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CLBA	competitive ligand binding assay	競合リガンド結合法
CRO	contract research organization	医薬品開発業務受託機関
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTD	common technical document	コモンテクニカルドキュメント
CV	coefficient of variation	変動係数
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光法
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
F/T	Freeze/Thaw	凍結／融解
GOF	goodness-of-fit	適合度
HQC	high quality control	高濃度 QC
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL	interleukin	インターロイキン
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
ISR	incurred sample reanalysis	初回定量値の再現性評価
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
iv	intravenous	静脈内投与
LLOQ	lower limit of quantification	定量限界下限値
LQC	low quality control	低濃度 QC
LTS	long term stability	長期安定性
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MQC	medium quality control	中濃度 QC
MRD	minimum required dilution	最低希釈倍率
NA (N/A)	not applicable	該当せず
NAb	neutralizing antibody	中和抗体

略語（略称）	内容	
ND	not determined	未定
NY	New York	ニューヨーク
OFV	objective function values	目的関数値
P	process	工程
PASI	Psoriasis Area Severity Index	乾癬面積・重症度指標
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK-PPS	Pharmacokinetic Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PS80	Polysorbate 80	ポリソルベート 80
PSO	psoriasis	乾癬
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
Q8W	every 8 weeks	8 週間隔
QC	quality control	品質管理
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RE	relative error	相対誤差
RLU	relative light unit	発光量
sc (SC)	subcutaneous	皮下投与
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
$t_{1/2}$	apparent terminal half-life	終末相の半減期
TE	total error	全誤差
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TN	[redacted] syringe	[redacted] シリンジ
UK	United Kingdom	英国
ULOQ	upper limit of quantitation	定量限界上限値
V	volume of distribution	分布容積
V/F	apparent volume of distribution	見かけの終末相の分布容積
VPC	visual predictive checks	視覚的事後予測性能評価
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
w/v	weight/volume	容積重量

1. 背景及び概観

本概要では、ビメキズマブ（BKZ）の「尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症」の適応症の申請に用いた生物薬剤学試験及び関連する分析法について記載した。BKZ の臨床開発プログラムでは、複数の製剤処方、製造工程及び包装形態が用いられた。要約を 1.1 項に示した。臨床開発プログラム全体で用いた異なる製剤間及び製造工程間の橋渡しを裏付けるため、健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 試験）を実施し（2.1.1 項、2.1.2 項及び 2.1.3 項）、母集団薬物動態（PK）解析（2.3 項）を行った。BKZ の市販予定製剤を自己注射により投与した 2 試験（DV0002 試験及び DV0006 試験）では、乾癬患者は安全かつ効果的に自己注射が可能であった。DV0002 試験及び DV0006 試験の各試験については 2.2 項に、併合データについては 3.6 項に示した。BKZ の PK、PD、安全性及び曝露反応特性を明らかにした臨床薬理プログラムについては、M2.7.2 項に記載した。

臨床試験で得られた PK、抗 BKZ 抗体及び中和抗体のデータは、各バリデーション時に公表されている最新の関連ガイドラインに基づきバリデーションされた生体試料分析法を用いた。生体試料分析法の開発について、要約を 1.2 項に記載した。生体試料分析法は、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州ヒト用医薬品委員会の生体試料分析法のバリデーションに関するガイドラインに従いバリデーションされた。線形範囲、感度、特異性及び品質管理（真度及び精度）に関する分析法のバリデーションの概要は 4 項に記載した。各試験で用いた中和抗体アッセイを含む免疫原性アッセイに関する説明は、免疫原性に関する統合概要（ISI Section 6）に記載した。

これまでに実施された臨床試験及び母集団 PK 解析の結果から、以下の結論が確認された。

- 健康被験者及び中等度～重度の尋常性乾癬患者に BKZ を皮下投与した時の母集団 PK 解析で推定した絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%であった（2.3.1 項）
- 臨床開発プログラム全体で、皮下投与後の相対的バイオアベイラビリティは、2 種類の製剤処方（ヒスチジンベース製剤と第 II/III 相臨床試験で用いたアセテートベース製剤）で差は認められなかった（2.1.2 項：UP0031 試験）
- Process 1、2 及び 3 で製造した原薬を封入した製剤を用いた臨床試験データの母集団 PK 解析（2.3 項）、Process 4 及び 5 で製造した原薬を封入した製剤を用いた UP0033 試験（2.1.3 項）並びに Process 3 及び 4 で製造した原薬を封入した製剤を用いた臨床試験データの母集団 PK 解析（2.3 項及び M2.7.2.2.2.5 項）に示されるように、原薬製造工程の違いによる PK の差は認められなかった
- 申請する市販用原薬製造工程（Process 5）と第 III 相臨床試験で用いた原薬製造工程（Process 4）で製造した原薬を封入した製剤間で生物学的同等性が示された（2.1.3 項：UP0033 試験）
- 申請する市販予定製剤［安全機能付シリンジ（SS）製剤（BKZ-SS-1mL）[注 1)]及びオートインジェクター（AI）製剤（BKZ-AI-1mL）］と第 III 相臨床試験で用いた製剤［機能的二次包装形態が [redacted] であるプレフィルドシリンジ製剤（BKZ-TN）］の生物学的同等性が示された（2.1.3 項：UP0033 試験）
- 2 つの市販予定製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）の血漿中 BKZ 濃度範囲は、自己注射後又は BKZ-TN を用いた医療従事者による注射後に関わらず同程度であった。

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

- 投与部位別（大腿部又は腹部）の血漿中 BKZ 濃度範囲は同程度であった。DV0002 試験及び DV0006 試験で検討した大腿部及び腹部に加え、第 III 相臨床試験では医療従事者による上腕部への投与が可能であり、いずれの投与部位に投与した場合でも血漿中 BKZ 濃度範囲は同程度であった
- BMI 三分位カテゴリ別では、直近の投与が医療従事者による注射か自己注射かに関係なく、血漿中濃度トラフ値はおおむね同程度であった。予想されたとおり、BMI の三分位のより高いカテゴリで、血漿中 BKZ 濃度が低い傾向が認められた

1.1　製剤及び製造工程の開発

BKZ の市販予定製剤は、製剤処方として[redacted]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。BKZ 製剤の定性的及び定量的組成の詳細は M3.2.P.1 に記載した。非臨床及び臨床開発プログラムで 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。Process 5 を市販用の原薬製造工程として申請する。

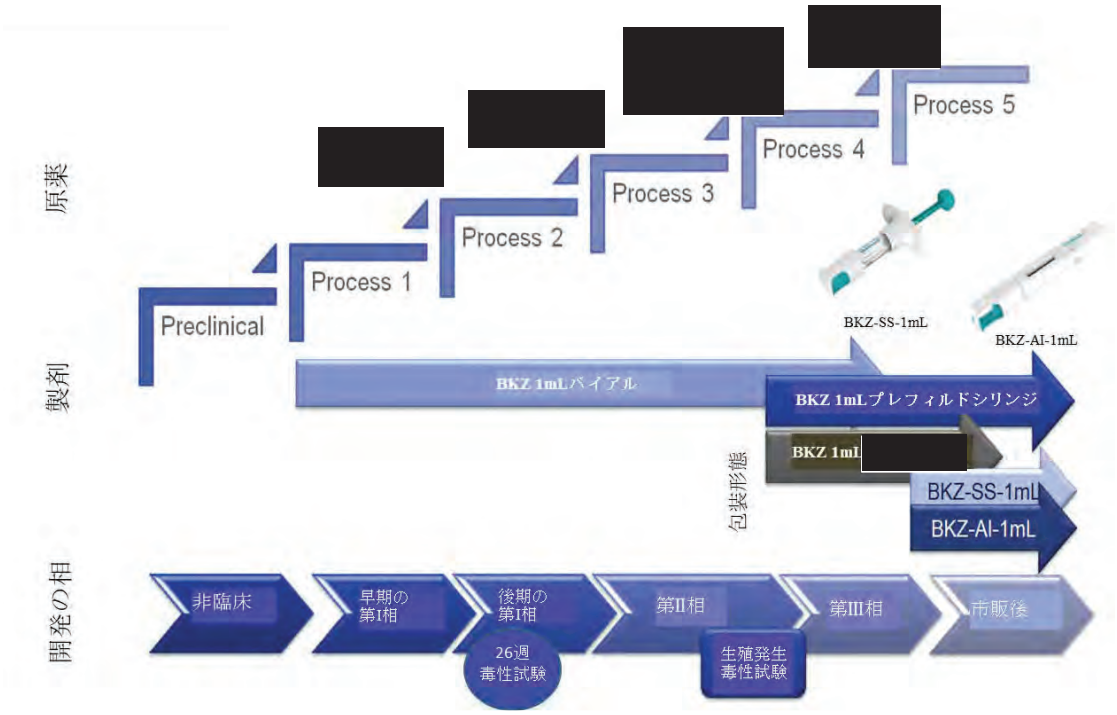
非臨床及び臨床開発プログラムでこれまでに用いた BKZ 原薬及び製剤製造工程の開発経緯の概要を以下に要約し、図 1-1 及び表 1-1 に示した。詳細な説明は M3.2 に記載した。

- Preclinical：早期非臨床／毒性試験のためのヒスチジンベース［[redacted]mM[redacted]、[redacted]mM[redacted]、[redacted]%（w/v）ポリソルベート 80、pH[redacted]］の BKZ 160mg/mL 製剤に含有された原薬は、英国 Slough の UCB Celltech（以降、UCB Slough）で[redacted]L の[redacted]で製造した。
- Process 1：[redacted]を[redacted]の[redacted]に[redacted]し、[redacted]を[redacted]L に[redacted]、濃度を 80mg/mL に変更した。この Process 1 原薬は、[redacted]の[redacted]でバイアルに充填され、早期の第 I 相臨床試験で使用された。
- Process 2：[redacted]の[redacted]及び[redacted]の[redacted]（[redacted]L）により Process 1 を更に[redacted]し、[redacted]をベルギーBraine-l'Alleud の UCB Pharma S.A.（以降、UCB Braine）に[redacted]した。バイアルへの充填は[redacted]で行った。この Process 2 原薬は、後期の第 I 相臨床試験及び 26 週間反復投与毒性試験（NCD2450 試験）で使用された。
- Process 3：第 II 相臨床試験で皮下投与できるように、ヒスチジンベースの BKZ 80mg/mL 製剤からアセテートベース［[redacted]mM 酢酸ナトリウム、220mM グリシン、0.04%（w/v）ポリソルベート 80、pH 5.0］の BKZ 160mg/mL 製剤へと更なる[redacted]を行い、Process 3 原薬としてバイアルに充填した。
- Process 4：[redacted]の[redacted]及び[redacted]の[redacted]のため、[redacted]及び[redacted]の[redacted]により Process 3 を更に改良した。[redacted]した原薬製造工程（Process 4）で製造した原薬は、[redacted]でバイアルに充填され、第 II 相臨床試験及び生殖発生毒性試験（NCD2676 試験）で使用された。
- Process 4（プレフィルドシリンジ製剤）：第 III 相臨床試験で使用するため、[redacted]を UCB Braine に[redacted]し、Process 4 で製造した原薬をプレフィルドシリンジに充填した。

- Process 5：以降の第 III 相臨床試験で使用するため、[redacted]の[redacted]を[redacted]L に[redacted]した。[redacted]を[redacted]の[redacted]に[redacted]し、[redacted]に伴って[redacted]の[redacted]及び[redacted]の[redacted]並びに[redacted]の[redacted]な[redacted]を行い、この原薬製造工程を Process 5 とした。Process 5 で製造した原薬は、UCB Braine でプレフィルドシリンジに充填された。
- 第 III 相ピボタル試験におけるプレフィルドシリンジの包装形態は、UCB の他の市販薬でも用いている TN 製剤とした。市販予定製剤におけるプレフィルドシリンジの包装形態は BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL とした（いずれの製剤も単一の一体型ユニットであり、再利用はできない）。BKZ-AI-1mL は[redacted]を、BKZ-SS-1mL は[redacted]を[redacted]したものである。

原薬製造工程及び包装形態を開発する各段階で、ICH Q5E の規定に従い同等性／同質性試験を行い（原薬製造工程の開発については M3.2.S.2.6、製剤開発については M3.2.P.2.3 を参照）、非臨床及び臨床試験における BKZ の品質、安全性及び有効性を担保した。

図 1-1　BKZ の製剤開発の概要



AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、PFS：プレフィルドシリンジ、SC：皮下投与、SS：安全機能付シリンジ
Note: In Phase 3 clinical studies, the 1mL bimekizumab-[redacted] device presentation, which supplies bimekizumab in a 1mL PFS for SC injection, was used. For commercial use, UCB has developed 2 different single-use device presentations to provide patients with flexible dosing options: a 1mL SS and a 1mL AI.

表 1-1　BKZ の製剤開発の概要

原薬製造工程	Cell line	[redacted]	原薬製造所/製造スケール	原薬/製剤処方	製剤製造所	製剤包装形態	原薬/製剤を用いた非臨床/臨床試験
Preclinical	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Slough / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM [redacted], [redacted] mM [redacted], [redacted] % PS80/pH[redacted])	[redacted]	N/A	非臨床試験 NCD2259 NCD2260 NCD2384 NCD2258 NCD2257
Process 1	CHO [redacted]	[redacted]	[redacted] / [redacted] L	80mg/mL ([redacted] mM [redacted], [redacted] mM [redacted], [redacted] % PS80/pH[redacted])	[redacted]	Vial	臨床試験 UP0008 PA0007
Process 2	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted] L	80mg/mL ([redacted] mM [redacted], [redacted] mM [redacted], [redacted] % PS80/pH[redacted])	[redacted]	Vial	非臨床試験 NCD2450 臨床試験 RA0124 UP0031
Process 3	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	[redacted]	Vial	臨床試験 UP0031 UP0042 PS0010 PS0011 PS0016
Process 4	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	[redacted]	Vial	非臨床試験 NCD2676 臨床試験 PS0018
Process 4	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	UCB, Braine	PFS	臨床試験 UP0033 UP0034 PS0008 PS0009 PS0013 PS0014 PS0015 (3b)
Process 5	CHO [redacted]	[redacted]	[redacted], [redacted] / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	UCB, Braine	PFS	臨床試験 PS0014 UP0033 DV0002 DV0006

CHO：チャイニーズハムスター卵巣細胞、MCB：マスターセルバンク、N/A：該当せず、PFS：プレフィルドシリンジ［容量 1mL の長尺ガラスプレフィルドシリンジ（27G 1/2 インチの薄壁針付）］、PS80：ポリソルベート 80、Vial：容量 2mL のガラス製バイアル（採取容量 1.0mL）、WCB：ワーキングセルバンク

1.2　臨床試験で用いた生体試料分析法

本承認申請に用いた臨床試験で血漿中 BKZ 濃度（3 つの分析法）、抗 BKZ 抗体（5 つの分析法）及び中和抗体［インターロイキン（IL）-17A ホモダイマー特異的アッセイ及び IL-17F ホモダイマー特異的アッセイの 2 パートから成る分析法］の分析に用いた生体試料分析法の概要を表 1-2 に示した。抗 BKZ 抗体及び中和抗体の分析法、BKZ の免疫原性の概要並びに PK、有効性及び安全性への影響に関する詳細については ISI に示した。また、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の分析法バリデーションについては、ISI Appendices（Appendix 1、Appendix 2、Appendix 3、Appendix 4、Appendix 5、Appendix 6 及び Appendix 7）に示した。

各 PK 分析法のバリデーションの概要は 4 項（表 4-2、表 4-3 及び表 4-4）に示した。

表 1-2　生体試料分析法の概要

試験番号	開発の相	生体試料分析法		
		血漿中 BKZ 濃度分析法	抗 BKZ 抗体分析法	中和抗体分析法
UP0008	1	PK 分析法 #1	ADAb-1	評価せず
PA0007		PK 分析法 #1	ADAb-1	
RA0124	1	PK 分析法 #1	ADAb-1	評価せず
UP0031		PK 分析法 #1	ADAb-2	
UP0033		PK 分析法 #2	ADAb-4	
UP0034		PK 分析法 #3	ADAb-5	
UP0042		PK 分析法 #1	ADAb-3	
PS0010 (2b)	2	PK 分析法 #1	ADAb-3	評価せず
PS0011 (2b)		PK 分析法 #1	ADAb-3	
PS0016 (2a)		PK 分析法 #1	ADAb-3	
PS0018		PK 分析法 #1	ADAb-3	
PS0008	3	PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
PS0009		PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
PS0013		PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
PS0014		PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
DV0002[a]		PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA
DV0006[a]		PK 分析法 #2	ADAb-5	CLBA

ADAb：抗薬物抗体、BKZ：ビメキズマブ、CLBA：競合リガンド結合法
a DV0002 and DV0006 are device presentation substudies of PS0014 and bioanalytical reports are part of the PS0014 bioanalytical report (see Section 2.2).

1.2.1　血漿中 BKZ 濃度分析法

血漿中 BKZ 濃度の測定に用いた生体試料分析法のバリデーション報告書を含む詳細な説明は 4 項（表 4-2、表 4-3 及び表 4-4）に示した。各バリデーション報告書に記載のとおり、すべての生体試料分析法のバリデーションは、それぞれの実施時に公表されている最新の関連ガイドラインに基づき実施した。

1.2.1.1　PK 分析法のライフサイクルマネジメント

3 つの PK 分析法の各ライフサイクル情報については表 4-1 に示した。PK 分析法 #1 は、すべての第 I 相臨床試験（UP0033 試験及び UP0034 試験を除く）及び第 II 相臨床試験で健康被験者及び乾癬患者から採取した検体を分析する目的で開発され、用いられた。PK 分析法 #1 は、ウサギ抗イディオタイプ BKZ モノクローナル抗体を BKZ の捕捉に、ヒツジ抗ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）抗体を検出に用いる方法である。その後、第 III 相臨床試験の前に頑健性を向上させるために、PK 分析法 #1 を PK 分析法 #2 に更新した。PK 分析法 #2 の主な改善点は、捕捉と検出の両方に抗イディオタイプ BKZ 抗体を用いており、定量限界下限値が 250ng/mL に上がったことである。更に、今後の測定のため PK 分析法 #2 を別の分析機関に移転し、PK 分析法 #3 としてバリデーションを実施した。PK 分析法 #3 は、UP0034 試験でのみ使用した（UP0034 試験の詳細は M2.7.2.2.2.1.4 項）。

第 II 相及び第 III 相臨床試験で得られたデータを併合して母集団 PK 解析を行うため、PK 分析法 #1 及び PK 分析法 #2 をクロスバリデーションした。

1.2.1.2　PK 分析法 #1

PK 分析法 #1 は、Meso Scale Discovery（以降、MSD）の Sector Imager 6000 のプラットフォームを用いた二重抗体サンドイッチ法リガンド結合法に基づく電気化学発光免疫測定法（ECLIA）であ

る。ウサギ抗イディオタイプ BKZ モノクローナル抗体がコートされたプレートにヒト血漿中 BKZ を捕捉し、結合した BKZ を SULPHO-TAG 標識ヒツジ抗ヒト IgG1 抗体を用いて検出した。本分析法は、英国[redacted]の[redacted]でバリデーションした。

PK 分析法 #1 は、尋常性乾癬、関節症性乾癬及び潰瘍性大腸炎を有する被験者の血漿を含めるため、[redacted]で一部再バリデーションした（表 4-2）。

1.2.1.3 PK 分析法 #2

より高い検出率を達成するために、PK 分析法 #1（1.2.1.2 項）をより頑健なアッセイ法になるよう再開発し、PK 分析法 #2 とした。PK 分析法 #2 は、MSD のプラットフォームを用いた同様の ECLIA であるが、Sector Imager 600 を用いている。また、PK 分析法 #1 では検出にヒツジ抗ヒト IgG1 抗体を用いていたが、PK 分析法 #2 では捕捉及び検出に 2 つの異なる抗イディオタイプ BKZ 抗体を用いることとし、定量限界下限値の上昇がみられた。この結果、より高い検出率を達成し、分析法の頑健性向上につながった。得られた検体を用いてクロスバリデーションした結果、両分析法（PK 分析法 #1 及び #2）で同様の結果が得られることが示された。したがって、両分析法により得られた結果を組み合わせて PK を評価することに対して影響はないと考えられる。

長期安定性について、これまでに入手した長期安定性の結果を 4 項（表 4-3）に要約した（詳細は、長期安定性バリデーション報告書を参照）。

1.2.1.4 PK 分析法 #3

PK 分析法 #3 は PK 分析法 #2（1.2.1.3 項）と同一であり、医薬品開発業務受託機関（CRO）の[redacted]（英国[redacted]）から CRO の[redacted]（米国[redacted]）へ移転された。表 4-4 に要約したように、PK 分析法 #3 のバリデーション結果は 2 施設間で同様であった。PK 分析法 #3 を用いた長期安定性については、PK 分析法 #3 のバリデーション報告書補遺に結果を記載した。PK 分析法 #3 は UP0034 試験でのみ使用した。

1.2.2 抗 BKZ 抗体分析法

ヒト血漿中の抗 BKZ 抗体は、MSD のプラットフォームを用いた溶液・リガンド結合法を用いて分析した。スクリーニングアッセイ及び確認アッセイを含む、段階的アッセイ法を用いた。確認アッセイで陽性と判定された検体に対して、抗体価アッセイで抗体価を測定した。すべてのアッセイ（スクリーニング、確認及び抗体価アッセイ）は抗体ブリッジングアッセイである。スクリーニングアッセイで陽性と判定された検体のみ確認アッセイを行った。

アッセイのライフサイクルにおいて、開発中に臨床試験から得られた所見に基づき抗 BKZ 抗体分析法を改良した。第 I 相及び第 II 相臨床試験で得られた検体は、ADAb-1、ADAb-2 及び ADAb-3 分析法（表 1-3）で分析した。ADAb-1、ADAb-2 及び ADAb-3 分析法の詳細な説明は ISI Section 6.1.2 に示した。この結果、適切な薬物／標的濃度測定可能範囲を有する頑健な抗 BKZ 抗体分析法（ADAb-4 及び ADAb-5 分析法）が得られた。ADAb-4 及び ADAb-5 分析法は第 III 相臨床試験（第 III 相臨床試験と同時に実施された第 I 相臨床試験の UP0033 試験も含む）の抗 BKZ 抗体の分析に用いられた。ADAb-4 分析法と ADAb-5 分析法の違いは、ADAb-4 分析法は[redacted]で用いられ、[redacted]へ移転されてバリデーションされた分析法が ADAb-5 分析法であった。

PK のアッセイ方法は、活性のある成分を評価する形式である。抗 BKZ 抗体の PK への影響は、PK のアッセイで活性のある成分の検出に影響を及ぼす抗 BKZ 抗体を除去かつ中和させることにより説明可能である。

最新のホワイトペーパー（Devanarayan et al, 2017）に基づき、カットポイントの統計学的評価を行い、スクリーニング、確認及び抗体価アッセイのカットポイントを決定した。すべてのカットポイントを ISI Appendices（Appendix 1、Appendix 2、Appendix 3、Appendix 4 及び Appendix 5）に示した。試験固有の擬陽性率を評価するため、また、バリデーションされたカットポイントと試験中に評価されたカットポイントを比較するために統計学的評価を実施した。

試験前及び試験中のバリデーション結果の概要を含む抗 BKZ 抗体分析法の詳細については、ISI Table 6-1 に示した。抗 BKZ 抗体分析法（使用した臨床試験の一覧を含む）の概要を表 1-3 に示した。

表 1-3　抗 BKZ 抗体分析法の概要

分析法	バリデーション報告書	マトリックス	資料番号	使用した臨床試験
ADAb-1	QBR113786QB02rep val	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0008 PA0007 RA0124
ADAb-2	NCD2781rep val	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0031
ADAb-3	NCD3064rep val	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0042 PS0010 PS0011 PS0016 PS0018
ADAb-4	NCD3095rep	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0033
ADAb-5	NCD3207rep NCD3207rep add1	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0034 PS0008 PS0009 PS0013 PS0014 DV0002 DV0006

ADAb：抗薬物抗体

1.2.3　中和抗体分析法

第 III 相臨床試験で乾癬患者から検出された抗 BKZ 抗体によって BKZ の標的である IL-17 との結合が中和されるか否かを判定するため、IL-17A 及び IL-17F の両方に対する競合リガンド結合法（CLBA）を開発した。BKZ の作用機序、セルベースアッセイよりも優れた CLBA の感度、抗 BKZ 抗体分析法との高い相関、並びに FDA（[redacted] dated [redacted] 20[redacted]）及び欧州医薬品庁（[redacted], dated [redacted] 20[redacted]）の両方で確認されていることから、現段階で中和抗体の分析に CLBA を使用することは適切と考えられた。

CLBA は 2 つの中和抗体アッセイ（IL-17A ホモダイマー特異的アッセイ及び IL-17F ホモダイマー特異的アッセイ）から成る分析法である。これらの中和抗体アッセイでは、抗 BKZ 抗体は、標識化したターゲットと競合して BKZ に結合する。IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーの BKZ との結合の中和を、それぞれのアッセイで個別に評価した。中和抗体アッセイはいずれも、前処理試料の酸解離による固相抽出を用いた電気化学発光法（ECL）ベースのアッセイである。

分析法のバリデーション及び試験固有のカットポイントの両方を確認するため、統計学的評価を実施した。すべてのカットポイントを ISI Appendices（Appendix 6 及び Appendix 7）に示した。

試験前及び試験中のバリデーション結果の概要を含む中和抗体分析法の詳細については、ISI Section 6.1.3 に示した。中和抗体分析法（使用した臨床試験の一覧を含む）の概要を表 1-4 に示した。

表 1-4　中和抗体分析法の概要

分析法	バリデーション報告書	マトリックス	資料番号	使用した臨床試験
CLBA (IL-17A ホモダイマー特異的アッセイ /IL-17F ホモダイマー特異的アッセイ)	NCD3120-BAEU-18-554-011rep (IL-17A ホモダイマー特異的アッセイ) NCD3120-BAEU-18-554-012rep (IL-17F ホモダイマー特異的アッセイ)	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	PS0008 PS0009 PS0013 PS0014 (DV0002 及び DV0006 を含む)
	NCD3443 (IL-17F ホモダイマー特異的アッセイの一部追加バリデーション)	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	PS0014 (DV0002 及び DV0006 を含む)

CLBA：競合リガンド結合法

2.　個々の試験結果の要約

2.1　*In vivo* バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験

バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験の概要表を 4.2 項に、試験ごとの詳細を以下の各項に示した。また、各試験の免疫原性の結果を ISI Section 6 に示した。

2.1.1　RA0124 試験［RA0124 CSR］

2.1.1.1　試験デザイン

本試験は、外国人健康被験者を対象に BKZ を皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティを評価する非盲検、並行群間、単回投与試験（Process 2 原薬を使用）であった。主要目的は、BKZ 80 及び 160mg を単回皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティを評価することであった。

副次目的は、BKZ 80 及び 160mg を皮下投与した時の BKZ の PK の用量比例性を評価すること、BKZ 80 及び 160mg を皮下投与並びに 160mg を静脈内投与した時の BKZ の安全性及び忍容性を評価することであった。

被験者は以下のいずれかの投与群に割り付けられ、治験薬を単回投与された。治験薬を投与されたすべての被験者が治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）に含まれた。

- BKZ 160mg を 1 時間かけて静脈内投与（BKZ 160mg 静脈内投与群、10 例）
- BKZ 80mg を大腿部に皮下投与（BKZ 80mg 皮下投与群、10 例）
- BKZ 160mg を大腿部に皮下投与（BKZ 160mg 皮下投与群、10 例）

治験薬はバイアルで供給され、シリンジを用いて投与された。

治験薬投与後 140 日間の血漿中 BKZ 濃度時間推移を評価した。また、ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC、CL、CL/F、V、V/F、t_{max} 及び $t_{1/2}$）及び絶対的バイオアベイラビリティを算出した。

2.1.1.2　結果

BKZ 皮下投与群の AUC 及び C_{max} は用量の増加に伴い増加し、BKZ 160mg 皮下投与群では BKZ 80mg 皮下投与群と比較していずれも 2 倍に増加した。AUC の幾何平均値は、BKZ 80mg 皮下投与群で 7.431h*mg/mL（309.6day*μg/mL）、BKZ 160mg 皮下投与群で 14.31h*mg/mL（596.3day*μg/mL）で、C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 7.273μg/mL 及び 13.23μg/mL であった。いずれの皮下投与群でも t_{max} は 6.0 日であり、$t_{1/2}$ は 3 投与群で同程度（中央値：25～28 日）であった。これらの結果を 4.2 項（表 4-6）に示した。

BKZ 80 及び 160mg を皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは同程度であった。BKZ 160mg 静脈内投与時と比較した場合の絶対的バイオアベイラビリティ（95%信頼区間）は、BKZ 80mg 皮下投与時に 0.656（0.539～0.798）、BKZ 160mg 皮下投与時に 0.631（0.511～0.780）であった。

2.1.1.3　結論

BKZ 160mg 静脈内投与時と比較した場合の絶対的バイオアベイラビリティは、BKZ 80mg 皮下投与時に 0.656、160mg 皮下投与時に 0.631 で、いずれの用量でも同程度であった。検討した用量範囲（80 及び 160mg）で皮下投与した時の BKZ の PK は用量比例的であった。

2.1.2　UP0031 試験［UP0031 CSR］

2.1.2.1　試験デザイン

本試験は、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（Process 2）、6 例］を 2 本又は 160mg 製剤［アセテートベース製剤（Process 3）、6 例］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する非盲検、並行群間、単回投与試験であった。本試験の副次目的は、安全性及び忍容性を評価することであった。

被験者は、80mg 製剤（ヒスチジンベース製剤）を 2 本（1mL を 2 本）又は 160mg 製剤（アセテートベース製剤）を 1 本（1mL を 1 本）のいずれかの方法で、BKZ 160mg を約 20 秒かけて単回皮下投与された。治験薬はバイアルで供給され、シリンジを用いて投与された。

治験薬投与後 84 日間の血漿中 BKZ 濃度時間推移を評価した。また、ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0-14)}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC、CL/F、V/F、t_{max} 及び $t_{1/2}$）及び相対的バイオアベイラビリティ（%）を算出した。

2.1.2.2　結果

AUC 及び C_{max} の幾何平均値はいずれの製剤でも同程度であった。80mg 製剤（ヒスチジンベース製剤）を 2 本投与した時の AUC は 653.8day*μg/mL 及び C_{max} は 21.29μg/mL、160mg 製剤（アセテートベース製剤）を 1 本投与した時の AUC は 628.3day*μg/mL 及び C_{max} は 18.20μg/mL であった。これらの結果を 4.2 項（表 4-6）に示した。

80mg 製剤（ヒスチジンベース製剤）に対する 160mg 製剤（アセテートベース製剤）の相対的バイオアベイラビリティ（95%信頼区間）は 96.1%（72.7%～127.0%）であり、BKZ 80mg を 2 本投与した時と BKZ 160mg を 1 本投与した時、及び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。なお、本試験では生物学的同等性の検討は目的としなかった。

2.1.2.3　結論

80mg 製剤（ヒスチジンベース製剤）に対する 160mg 製剤（アセテートベース製剤）の相対的バイオアベイラビリティは 96.1%で、BKZ 80mg を 2 本投与した時と BKZ 160mg を 1 本投与した時、及び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。

2.1.3　UP0033 試験［UP0033 CSR］

2.1.3.1　試験デザイン

本試験は、外国人男性及び女性健康被験者を対象に BKZ を単回投与した時の生物学的同等性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験（Process 4 及び 5 の原薬を使用）であった。主要目的は、BKZ 320mg を BKZ-TN（対照薬、63 例）、BKZ-SS-1mL（被験薬 1、63 例）又は BKZ-AI-1mL（被験薬 2、63 例）を用いて単回皮下投与した時の生物学的同等性を検討することであった。副次目的は、安全性、忍容性及び免疫原性を評価することであった。

被験者は、以下のいずれかの製剤を用いて BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本注射）を皮下投与された。

- BKZ-TN：Process 4 で製造された BKZ 原薬 1mL を封入した TN 製剤
- BKZ-SS-1mL：Process 5 で製造された BKZ 原薬 1mL を封入した SS 製剤
- BKZ-AI-1mL：Process 5 で製造された BKZ 原薬 1mL を封入した AI 製剤

治験薬投与後 140 日間の血漿中 BKZ 濃度時間推移を評価した。

単変量分散分析（ANOVA）モデルを用いて、主要 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC）を解析した。本モデルには、投与群を固定効果として含めた。また、有意水準 0.1 で有意であった場合に実施医療機関及び実施医療機関と投与の交互作用も含めることとしたが、いずれも有意ではなかったため含めなかった。解析前に従属変数を対数変換［自然対数（ln）］した。BKZ-TN（対照薬）に対する BKZ-SS-1mL（被験薬 1）及び BKZ-AI-1mL（被験薬 2）の幾何平均比及びその 95%信頼区間を算出するために、最小二乗平均値の差を推定し、逆対数変換した。

ANOVA による対照薬と各被験薬の生物学的同等性の評価は、複数の決定規則を用いて、個別に評価した。各被験薬と対照薬の比較には、それぞれ異なる ANOVA モデルを用いた。

また、以下の感度分析を実施した。

- 抗 BKZ 抗体陰性の被験者を対象とした解析
- 90%信頼区間を算出した解析
- 共変量として Day −1 の体重を含めた解析

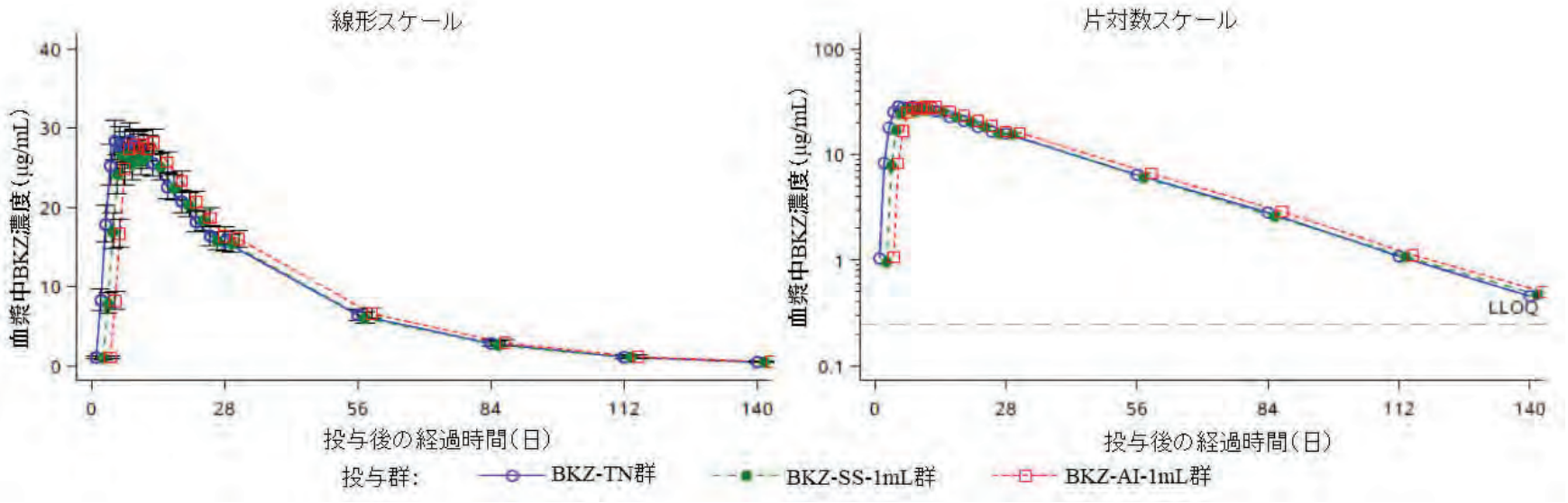
- 多重比較のため Dunnett-Hsu 検定又は SMM/GT2 検定を用いた解析
- 蛋白量による補正を行った解析

投与群間の消失特性を比較するため、対数変換した $t_{1/2}$ を用いて ANOVA を実施した。対照薬に対する各被験薬の t_{max} の中央値の差の点推定値及びその 95%信頼区間を Hodges-Lehmann 法により算出した。

2.1.3.2 結果

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（線形スケール及び片対数スケール）を図 2-1 に、PK パラメータを表 2-1 に示した。また、生物学的同等性の解析結果を表 2-2 に示した。

図 2-1　幾何平均血漿中 BKZ 濃度（95%信頼区間）時間推移– UP0033 試験（PK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、TN：[redacted] シリンジ
Note: LLOQ=0.25ug/mL.
Note: Time points: Day 4, 8, 84, 112, and 140 contain one or more BLQ.
Note: Geometric mean and 95% CI are only calculated if at least two-thirds of the data are above LLOQ at the respective time point and if n>4.
Data source: UP0033 CSR Figure 8-1

表 2-1　BKZ の PK パラメーター– UP0033 試験（PK-PPS）

パラメータ (単位)	統計量	BKZ-TN 群 N=63	BKZ-SS-1mL 群 N=63[a]	BKZ-AI-1mL 群 N=63
$AUC_{(0-t)}$ (day*μg/mL)	幾何平均値	1080	1055	1098
	幾何変動係数 (%)	32.0	30.6	28.8
AUC (day*μg/mL)	幾何平均値	1107	1083	1129
	幾何変動係数 (%)	32.1	31.1	29.9
C_{max} (μg/mL)	幾何平均値	31.18	30.10	30.63
	幾何変動係数 (%)	30.5	28.0	22.9
t_{max} (day)	中央値	5.031	5.999	6.963
	最小値, 最大値	1.97, 12.1	2.95, 15.0	2.99, 13.0
$t_{1/2}$ (day)	平均値	22.76	23.70	24.02
	標準偏差	4.187	5.737	5.765

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、TN：[redacted] シリンジ
a Data from 1 study participant in this group was excluded from the AUC, $AUC_{(0-t)}$, and $t_{1/2}$ calculations due to missing data after Day 28.
Data source: UP0033 CSR Table 8-1

表 2-2　生物学的同等性の解析結果– UP0033 試験（PK-PPS）

パラメータ (単位)	被験薬 幾何最小二乗平均値	対照薬 BKZ-TN (n=63) 幾何最小二乗平均値	被験薬 vs 対照薬 幾何最小二乗平均比 (%)	95%信頼区間
BKZ-SS-1mL (n=62)				
$AUC_{(0-t)}$ (day*μg/mL)	1055	1080	97.70	87.7, 108.9
AUC (day*μg/mL)	1083	1107	97.82	87.7, 109.1
C_{max} (μg/mL)	30.10	31.18	96.53	87.3, 106.8
BKZ-AI-1mL (n=63)				
$AUC_{(0-t)}$ (day*μg/mL)	1098	1080	101.7	91.6, 113.0
AUC (day*μg/mL)	1129	1107	102.0	91.6, 113.5
C_{max} (μg/mL)	30.63	31.18	98.25	89.5, 107.9

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、TN：[redacted] シリンジ
Data source: UP0033 CSR Table 8-2

BKZ-SS-1mL（Process 5）及び BKZ-AI-1mL（Process 5）共に BKZ-TN（Process 4）に対する生物学的同等性が示された。PK パラメータ（AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max}）の幾何最小二乗平均比の 95%信頼区間は、いずれも事前に規定した許容範囲（80%～125%）に完全に含まれた。BKZ-TN に対する BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL のいずれの PK パラメータの幾何最小二乗平均比も 100%に近い値であった（表 2-2）。

すべての感度分析の結果でも、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL 共に BKZ-TN に対する生物学的同等性が示され、$t_{1/2}$ 及び t_{max} にも差は認められなかった。

また、免疫原性の評価は本試験の副次目的であった。抗 BKZ 抗体陽性の被験者は 29 例（15.3%）であった。抗 BKZ 抗体発現率は投与群間で同程度であり、抗 BKZ 抗体の発現に対して BKZ 製剤の包装形態又は原薬製造工程の違いによる影響はないことが示され、PK への影響もなかった（詳細は ISI Section 6.2.1.2）。

2.1.3.3　結論

3 種類の包装形態及び 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、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示された。更に、

抗 BKZ 抗体の発現及び PK に対して BKZ 製剤の包装形態及び原薬製造工程の違いによる影響はなかった。

2.2 DV0002 試験及び DV0006 試験（PS0014 試験のサブスタディ） [DV0002 CSR; DV0006 CSR]

DV0002 試験及び DV0006 試験は、第 III 相、非盲検、無作為化、非対照の PS0014 試験のサブスタディ（Process 5 原薬を使用）であった。PS0014 試験は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する、進行中の 144 週非盲検試験である。

DV0002 試験及び DV0006 試験の主要目的は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて、自己注射方法のトレーニング 8 週後に安全かつ効果的に自己注射することが可能であるかを評価することであった。

DV0002 試験及び DV0006 試験の副次目的は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて、自己注射方法のトレーニング直後に安全かつ効果的に自己注射することが可能であるかを評価することであった。

DV0002 試験は北米で実施され、DV0006 試験は欧州（ドイツ、ハンガリー及びポーランド）及び本邦（DV0006 試験の PK 及び抗 BKZ 抗体測定用の検体は、欧州で登録した被験者からのみ収集）で実施された。

先行する第 III 相臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）のいずれか 1 試験を完了した被験者は PS0014 試験に参加可能であった。先行試験の最終来院時に、PS0014 試験に移行する適格被験者は、最終来院評価及び PS0014 試験のベースライン評価を完了後、PS0014 試験の治験薬の初回投与を非盲検下で受けた。被験者は、先行試験の投与及び PASI 改善率に基づき、BKZ 320mg を 4 週間隔（Q4W）又は 8 週間隔（Q8W）で投与された。

DV0002 試験及び DV0006 試験は 16 週間の治療期間[注 2)]から成り、治療期間中に被験者は以下のいずれかの投与を受けた。各試験の PK-PPS に含まれた被験者数を括弧内に示した。

- BKZ 320mg の Q4W 投与で、ベースライン及び Week 8 に BKZ-SS-1mL を自己注射し、Week 4、12 及び 16 に BKZ-TN を用いて医療従事者により注射（DV0002 試験：35 例、DV0006 試験：20 例）
- BKZ 320mg の Q8W 投与で、ベースライン及び Week 8 に BKZ-SS-1mL を自己注射し、Week 16 に BKZ-TN を用いて医療従事者により注射（DV0002 試験：14 例、DV0006 試験：1 例）
- BKZ 320mg の Q4W 投与で、ベースライン及び Week 8 に BKZ-AI-1mL を自己注射し、Week 4、12 及び 16 に BKZ-TN を用いて医療従事者により注射（DV0002 試験：34 例、DV0006 試験：16 例）
- BKZ 320mg の Q8W 投与で、ベースライン及び Week 8 に BKZ-AI-1mL を自己注射し、Week 16 に BKZ-TN を用いて医療従事者により注射（DV0002 試験：9 例、DV0006 試験：0 例）

注2) DV0006試験において本邦で登録された被験者の治療期間は9週間

割り付けられた投与（Q4W 又は Q8W 投与）に関わらず、被験者は割り付けられた製剤を用いてベースライン及び Week 8 に自己注射を行い、その他の投与時点では BKZ-TN を用いて医療従事者が注射した。いずれの投与でも、BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本注射）を大腿部又は腹部に注射した。注射の度に異なる注射部位に投与し、来院日ごとに注射部位を順に変更することとした。

DV0002 試験及び DV0006 試験の登録では、PK が定常状態である被験者を適格とした。BKZ を Q4W で投与された被験者ではベースライン、Week 4、8 及び 12 に、BKZ を Q8W で投与された被験者ではベースライン、Week 8 及び 16 に血漿中 BKZ 濃度のトラフ値を評価した。投与方法別（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射と BKZ-TN を用いた医療従事者による注射）、投与部位別（大腿部又は腹部）及び BMI の三分位カテゴリ別にそれぞれ血漿中 BKZ 濃度を比較した。

DV0002 試験及び DV0006 試験では、投与方法別（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射と BKZ-TN を用いた医療従事者による注射）に血漿中 BKZ 濃度を評価したが、血漿中濃度データを統計学的に比較するための検出力はなかった。DV0006 試験では、欧州で登録された被験者のみを対象に血漿中 BKZ 濃度を評価した。

自己注射、BMI 及び注射部位が血漿中 BKZ 濃度のトラフ値に及ぼす影響について、図表に要約し評価した。各試験のすべての詳細な結果及び PK の結果は、各 CSR で検討した（DV0002 CSR Section 9、DV0006 CSR Section 9）。各試験の被験者数が限定的であることから、データを併合して解析し、結果を 3 項に示した。DV0002 試験及び DV0006 試験の結果の要約をそれぞれ 2.2.1 項及び 2.2.2 項に示した。

2.2.1　DV0002 試験結果

自己注射用製剤を用いた自己注射後の来院又は BKZ-TN 製剤を用いた医療従事者による注射後の来院であるかに関わらず、血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、いずれの自己注射用製剤でもすべての評価時点でおおむね同程度であった（DV0002 CSR Figure 9-1 及び Figure 9-2）。

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q8W 群における投与部位別（大腿部又は腹部）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の差は、全体的なばらつきの範囲内であった（DV0002 CSR Table 9-2 及び Table 9-3）。ただし、各来院時点の各投与部位と製剤の組み合わせに含まれる被験者数は一部少なく限定的であった。

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q8W 群共に、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、予想されたとおり、おおむね BMI の三分位の最も高いカテゴリで最も低かった（DV0002 CSR Table 9-4 及び Table 9-5）。ただし、各来院時点の各 BMI 三分位カテゴリと製剤の組み合わせに含まれる被験者数は少なく限定的であった。

全体的に、製剤別、投与方法別及び投与部位別の血漿中 BKZ 濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.2.2　DV0006 試験結果

本試験では、BKZ 320mg Q8W 群の被験者は BKZ-SS-1mL では 1 例のみ、BKZ-AI-1mL では 0 例であった（DV0006 CSR Table 5.1a 及び Table 5.1b）。そのため、結果の記載は BKZ 320mg Q4W 群を中心に示した。

なお、本試験における PK の評価は、治験実施計画書改訂後（0.1 版）に欧州で登録された被験者のみを対象に計画され、結果的に被験者数が少なかった（日本人被験者での PK 評価は実施していない）。

自己注射用製剤を用いた自己注射後の来院又は BKZ-TN を用いた医療従事者による注射後の来院であるかに関わらず、血漿中 BKZ 濃度トラフ値はいずれの自己注射用製剤でもすべての評価時点でおおむね同程度であった（DV0006 CSR Figure 9-1 及び Figure 9-2）。

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群における投与部位別（大腿部又は腹部）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の差は、全体的なばらつきの範囲内であった（DV0006 CSR Table 9-2 及び Table 9-3）。ただし、各来院時点の各投与部位と製剤の組み合わせに含まれる被験者数は一部少なく限定的であった。

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群における血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、予想されたとおり、BMI の三分位の最も高いカテゴリで最も低かった（DV0006 CSR Table 9-4 及び Table 9-5）。ただし、各来院時点の各 BMI 三分位カテゴリと製剤の組み合わせに含まれる被験者数は少なく限定的であった。

全体的に、製剤別、投与方法別及び投与部位別の血漿中 BKZ 濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.3 母集団薬物動態解析

2.3.1 絶対的バイオアベイラビリティの評価

BKZ を皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティを推定するため、母集団 PK 解析を実施した（CL0453 解析）。絶対的バイオアベイラビリティの推定精度の向上及び潜在的共変量を特定するため、母集団 PK 解析には、絶対的バイオアベイラビリティを評価した RA0124 試験（2.1.1 項）で得たデータに加え、BKZ を単回投与した他の 3 試験（UP0008 試験、UP0031 試験及び UP0042 試験）で得たデータを含めた。UP0031 試験、UP0042 試験及び RA0124 試験は健康被験者を対象とし、UP0008 試験は軽度～中等度の尋常性乾癬患者を対象として実施した。UP0008 試験及び UP0042 試験の詳細をそれぞれ M2.7.2.2.2.1.1 項及び M2.7.2.2.2.1.3 項に示した。

これらの試験データから、母集団 PK 解析では、BKZ 8mg 静脈内投与、40mg 静脈内投与、80mg 皮下投与、160mg 静脈内投与、160mg 皮下投与、320mg 皮下投与、480mg 静脈内投与及び 640mg 静脈内投与の各用法用量について評価が可能であった。104 例から得た合計 1721 検体の血漿中 BKZ 濃度データを用いて解析を実施した（CL0453 解析 Section 5.1.2.1）。

血漿中 BKZ 濃度時間推移を図示し、NONMEM ソフトウェアの非線形混合効果モデルを用いてすべての固定効果及びランダム効果並びに対応する標準誤差を推定した。解析モデルは、目的関数値（OFV：objective function values）、適合度（GOF：goodness-of-fit）プロット及び視覚的事後予測性能評価（VPC：visual predictive checks）に基づいて選択した。

クリアランス、中央コンパートメントの分布容積、皮下投与時のバイオアベイラビリティ及び皮下投与時の吸収率の潜在的共変量として、被験者の体格（体重、体表面積及び BMI）、性別及び人種、並びに BKZ の製剤処方及び原薬製造工程を検討した。η 個体間変量効果の分布（すなわち、パラメータの個体間変動）で観察可能な傾向を示した共変量を対象として、Perl-speaks-NONMEM においてステップワイズ法を用いて共変量の選択を行った（すなわち、有意水準 $p<0.01$

で変数増加法を実施し、次いで、有意水準 p<0.001 で変数減少法を用いて共変量の選択を行った）。

2.3.1.1 結果

クリアランス及び中央コンパートメントの分布容積の共変量として体重を含めた 2-コンパートメントモデルにより、静脈内及び皮下投与後の血漿中 BKZ 濃度が適切に示されることが確認された。

各パラメータの推定値（個体間変動）は、消失クリアランスが 0.179L/日（21.4%）、コンパートメント間クリアランスが 0.296L/日、中央コンパートメントの分布容積が 3.03L（23.9%）、末梢コンパートメントの分布容積が 2.13L、皮下投与時の吸収率が 0.172L/日（25.5%）であり、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%（45.9%）であった。残差モデルには比例誤差及び加法誤差の両方を採用し、推定値はそれぞれ 0.13 及び 0.173μg/mL であった。体重は消失クリアランス及び中央コンパートメントの分布容積の共変量として特定され、指数値はそれぞれ 0.54 及び 0.60 と推定された。BKZ の製剤処方（ヒスチジンベース及びアセテートベース）及び原薬製造工程（Process 1、2 及び 3）について解析した結果、皮下投与時のバイオアベイラビリティ又は吸収率に差は認められなかった。

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（70.1%）は、RA0124 試験（2.1.1 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。

2.3.1.2 結論

健康被験者及び軽度～中等度の尋常性乾癬患者から得たデータに基づき、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%と推定された。皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ及び吸収率に、BKZ の製剤処方（ヒスチジンベース及びアセテートベース）及び原薬製造工程（Process 1、2 及び 3）の違いによる差は認められなかった。

2.3.2 製造工程の評価

臨床開発プログラムでは、5 種類の原薬製造工程（Process 1、2、3、4 及び 5）が用いられており、これらの原薬製造工程の変更が及ぼす PK への潜在的な影響について、母集団 PK 解析を用いて評価した。

2.3.1 項に示したとおり、BKZ 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを推定するために実施した母集団 PK 解析（CL0453 解析）では、原薬製造工程（Process 1、2 及び 3）の違いによるバイオアベイラビリティ／吸収率への影響を評価した。

第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータを併合した母集団 PK 解析（CL0485 解析）には、Process 3 及び 4 の原薬を用いた製剤を使用した試験のデータを含めた。この解析結果を M2.7.2.2.2.5 項に示した。本解析では共変量として原薬製造工程の違いを検討しなかったが、第 IIb 相及び第 III 相臨床試験で BKZ 320mg を投与した被験者で認められた PK は同程度であった。同様に、個々の PK パラメータに二峰性の分布は認められず、第 IIb 相及び第 III 相臨床試験における PK パラメータの類似性が示された。そのため、原薬製造工程（Process 3 及び 4）の違いが BKZ の PK に影響を及ぼすことはほとんどないと考えられる。

生物学的同等性を評価した UP0033 試験（2.1.3 項）では、Process 4 及び 5 の原薬を用いた製剤を比較した。この試験で両製剤の生物学的同等性が確認されたため、母集団 PK 解析では Process 4 及び 5 の比較を実施しなかった。また、DV0002 試験及び DV0006 試験で、Process 5 原薬を用いた製剤（自己注射）と Process 4 原薬を用いた製剤（PS0014 試験で医療従事者による注射）を比較した（2.2 項）。

2.3.1 項に詳述したとおり、BKZ の絶対的バイオアベイラビリティ及び吸収率に原薬製造工程（Process 1、2、3 及び 4）の違いによる差は認められなかった。

母集団 PK 解析（CL0485 解析）では共変量として原薬製造工程の違いを検討しなかったが、第 IIb 相及び第 III 相臨床試験で認められた PK は同程度であった。そのため、原薬製造工程（Process 3 及び 4）の違いが BKZ の PK に影響を及ぼすことはほとんどないと考えられる。

2.3.2.1　結論

母集団 PK 解析では、BKZ の原薬製造工程（Process 1、2、3、4 及び 5）の違いによる PK の差は認められなかった。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　バイオアベイラビリティ試験

RA0124 試験では、BKZ 80 及び 160mg 皮下投与時を BKZ 160mg 静脈内投与時と比較した絶対的バイオアベイラビリティを評価した（2.1.1 項）。本試験の結果は、BKZ 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを確認するため、第 I 相単回投与試験の 4 試験（UP0008、UP0031、UP0042 及び RA0124 試験）の結果を併合した母集団 PK 解析に主要データとして含めた（2.3.1 項）。これら 4 試験の結果を含めることにより、母集団 PK 解析では、BKZ 8mg 静脈内投与、40mg 静脈内投与、80mg 皮下投与、160mg 静脈内投与、160mg 皮下投与、320mg 皮下投与、480mg 静脈内投与及び 640mg 静脈内投与の各用法用量について評価が可能であった。母集団 PK 解析の結果、BKZ の絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%と推定された。

UP0031 試験（2.1.2 項）では、臨床開発プログラムで用いた 2 種類の製剤処方［アセテートベース製剤（Process 3）及びヒスチジンベース製剤（Process 2）］の PK の類似性が確認された。BKZ 80mg×2 本投与時（ヒスチジンベース製剤）に対する BKZ 160mg×1 本投与時（アセテートベース製剤）の相対的バイオアベイラビリティは 96.1%であった。また、本試験では、1 本投与時（160mg×1 本）と分割投与時（80mg×2 本）の BKZ の PK が同様であったことが示された。

3.2　生物学的同等性試験

UP0033 試験では、第 III 相臨床試験で用いた製剤間で、BKZ-SS-1mL（Process 5）及び BKZ-AI-1mL（Process 5）は共に BKZ-TN（Process 4）対する生物学的同等性が示された（2.1.3 項）。本試験の結果から、市販予定製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）及び市販用原薬製造工程（Process 5）の使用が可能であることが確認された。

3.3　製剤処方の変更に関するデータ

臨床開発プログラムでは、ヒスチジン及びアセテートをそれぞれベースとした 2 種類の異なる製剤処方を用いた（表 1-1）。市販予定製剤として、アセテートをベースとした製剤処方を申請する。

3.1 項に示したとおり、UP0031 試験では、この 2 製剤処方間の PK の類似性が確認され、2 種類の異なる製剤処方を用いて得た PK データの比較が可能であることが確認された。したがって、本試験ではヒスチジンベース製剤を用いた臨床試験で得たデータの妥当性が確認された。

3.4　製造工程の変更に関するデータ

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（表 1-1）。市販用原薬の製造工程として、Process 5 を申請する。

原薬製造工程の違いによる PK の差は認められていない。市販用に申請する原薬製造工程（Process 5）に関するデータを以下に示した。

- 母集団 PK 解析（2.3 項）では、Process 1、2、3 及び 4 の原薬製造工程の違いによる PK の差を評価した［CL0453 解析では Process 1、2 及び 3 の原薬を用いた製剤のバイオアベイラビリティ及び吸収率は同程度であり、CL0485 解析では Process 3 及び 4 の原薬を用いた製剤の PK は同程度であった（M2.7.2.3.1 項）］。解析の結果、これらの各製造工程で製造した原薬を用いた製剤間で PK データの比較が可能であることが確認された。第 III 相臨床試験には、Process 4 を用いた。
- UP0033 試験（3.2 項）では、Process 4（第 III 相臨床試験で使用）と Process 5（市販用の原薬製造工程として申請）の原薬を用いた製剤間で生物学的同等性が確認された。また、DV0002 試験及び DV0006 試験（2.2 項）は、Process 4（PS0014 試験）と Process 5（DV0002 試験及び DV0006 試験）の比較が可能な第 III 相臨床試験のサブスタディであり、両試験で得られた血漿中 BKZ 濃度は第 III 相臨床試験で測定された範囲内であることが示された。

3.5　製剤及び包装形態の変更に関するデータ

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（表 1-1）。

第 III 相臨床試験及び生物学的同等性試験（UP0033 試験）では、治験薬は 1mL のプレフィルドシリンジで供給された。第 III 相臨床試験では、プレフィルドシリンジは、TN 製剤（BKZ-TN）の包装形態で供給され、BKZ-TN は生物学的同等性試験（UP0033 試験）でも使用された。

申請する製剤は、SS 製剤（BKZ-SS-1mL）及び AI 製剤（BKZ-AI-1mL）であり、いずれも 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。この 2 種類の市販予定製剤を乾癬患者に使用することが可能であることを確認したデータを以下に示した。

- UP0033 試験で、2 種類の市販予定製剤は共に BKZ-TN に対する生物学的同等性が示された（3.2 項）。
- 第 III 相臨床試験のサブスタディである DV0002 試験及び DV0006 試験では、2 種類の市販予定製剤が自己注射に使用され、BKZ-TN 使用時と同様の PK が示された。

3.6 DV0002 試験及び DV0006 試験の併合（Pool S4）

DV0002 試験及び DV0006 試験の PK 及び免疫原性の結果を要約するため、Pool S4 としてデータを併合した。Pool S4 は、DV0002 試験及び DV0006 試験の治療期間に BKZ 320mg Q4W 又は 320mg Q8W の投与を受けた被験者で構成された（Integrated Statistical Analysis Plan Section 3.1.2.4）。DV0002 試験及び DV0006 試験は、乾癬を適応症とした BKZ の臨床開発プログラムで、2 種類の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を評価した試験であることから併合解析することとした。

3.6.1 自己注射に関するデータ

第 III 相臨床試験で BKZ 320mg を Q4W 及び Q8W で投与した時の定常状態（Week 56）の血漿中 BKZ 濃度のトラフ値（幾何平均値）は、BKZ 320mg Q4W を継続投与した被験者で 18.749μg/mL、Week 16 に BKZ 320mg Q4W から Q8W へ切り替えた被験者で 5.600μg/mL であった［安全性に関する統合概要（ISS Table 11.2a.1）］。臨床データや母集団 PK/PD 解析で示されたとおり、ほとんどの被験者では上記の血漿中 BKZ 濃度は臨床反応を維持するのに十分であった。

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q8W 群の各来院時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（Pool S4）を表 3-1 に示した。

BKZ-SS-1mL の BKZ 320mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（幾何平均値）は、DV0002 試験及び DV0006 試験の Week 4（Week 0 の自己注射 4 週後）で 17.337μg/mL 及び Week 12（Week 8 の自己注射 4 週後）で 17.839μg/mL であったのに対し、ベースライン（先行試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による注射後）で 16.321μg/mL、Week 8（Week 4 の BKZ-TN を用いた医療従事者による注射 4 週後）で 18.592μg/mL 及び Week 16（Week 12 の BKZ-TN を用いた医療従事者による注射 4 週後）で 17.343μg/mL であり、各来院時点の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の差は小さかった。なお、DV0002 試験及び DV0006 試験のベースライン（Week 0）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、先行試験である第 III 相臨床試験で BKZ-TN を用いて医療従事者が注射した後の最終来院時の測定値であった。UP0033 試験では、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL 共に BKZ-TN に対する生物学的同等性が示されている（3.2 項）。

表 3-1　BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q8W 群の各来院時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）－ Pool S4

来院	統計量	BKZ-SS-1mL		BKZ-AI-1mL	
		BKZ 320mg Q8W 群 N=28	BKZ 320mg Q4W 群 N=74	BKZ 320mg Q8W 群 N=30	BKZ 320mg Q4W 群 N=72
ベースライン	n	22	61	24	55
	幾何平均値	8.739	16.321	11.197	12.909
	幾何変動係数 (%)	77.0	70.7	78.7	87.6
Week 4 [a]	n	—	59	—	58
	幾何平均値	—	17.337	—	15.741
	幾何変動係数 (%)	—	65.2	—	63.3
Week 8 [b]	n	25	61	23	56
	幾何平均値	8.086	18.592	7.536	19.412
	幾何変動係数 (%)	61.8	57.7	47.6	44.2
Week 12 [a]	n	—	50	—	56
	幾何平均値	—	17.839	—	17.944
	幾何変動係数 (%)	—	56.5	—	54.5
Week 16 [b]	n	25	48	25	51
	幾何平均値	6.679	17.343	7.135	17.983
	幾何変動係数 (%)	63.1	61.4	49.7	50.1

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means and CVs.
Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at the remaining visits for both treatment arms.
a Pharmacokinetic trough samples at Week 4 and Week 12 reflect self-injection using the assigned investigational device presentation at the previous administration 4 weeks prior.
b Pharmacokinetic trough samples at Week 8 and Week 16 reflect administration by study personnel using the assigned investigational device presentation at the previous administration 4 weeks prior for the Q4W regimen.
Data source: ISS Table 11.4.1

ベースラインの血漿中 BKZ 濃度トラフ値が比較的低値である理由として、投与から血漿中 BKZ 濃度測定用検体採取までの時間のばらつきが大きいためと考えられた（表 3-2）。例えば、BKZ-SS-1mL の BKZ 320mg Q4W 群における投与から血漿中 BKZ 濃度測定用検体採取までの時間の標準偏差は、ベースラインでは 7.048 日であったのに対し Week 4 では 2.364 日であった。血漿中 BKZ 濃度は時間経過とともに変化することから、BKZ 320mg Q4W 群では、投与から血漿中 BKZ 濃度測定用検体採取までの時間にばらつきがあったため、ベースラインの血漿中 BKZ 濃度トラフ値が比較的低値であった可能性があり、ベースラインの幾何変動係数も他の評価時点と比較して高値であった（表 3-1）。

BKZ-SS-1mL の BKZ 320mg Q8W 群でも同様に、血漿中 BKZ 濃度トラフ値（幾何平均値）は、DV0002 試験及び DV0006 試験のベースライン（先行試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による注射後）で 8.739μg/mL 及び Week 8（DV0002 試験及び DV0006 試験の Week 0 の自己注射 8 週後）で 8.086μg/mL であった（表 3-1）。これらのデータから、BKZ-SS-1mL を用いた自己注射後の血漿中 BKZ 濃度は、BKZ-TN を用いた医療従事者による注射後及び第 III 相臨床試験で認められた濃度範囲内であることが示された。

BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（幾何平均値）は、Week 4（Week 0 の自己注射 4 週後）で 15.741μg/mL 及び Week 12（Week 8 の自己注射 4 週後）で 17.944μg/mL であったのに対し、ベースライン（先行試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による注射後）で 12.909μg/mL、Week 8（Week 4 の BKZ-TN を用いた医療従事者による注射 4 週後）で 19.412μg/mL 及び Week 16（Week 12 の BKZ-TN を用いた医療従事者による注射 4 週後）で

17.983µg/mL であり、各来院時点の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の差は小さかった。上述したとおり、ベースラインの血漿中 BKZ 濃度トラフ値が低値である理由は、投与から血漿中 BKZ 濃度測定用検体採取までの時間のばらつきが大きかったためと考えられた（表 3-2）。

血漿中 BKZ 濃度は全体的に、乾癬を有する被験者に BKZ を投与した第 III 相臨床試験で認められた有効濃度範囲内であり、市販予定製剤である BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL はいずれも自己注射用に使用可能であることが確認された。

表 3-2　各来院時点における投与から血漿中 BKZ 濃度測定用検体採取までの時間（日数）– Pool S4

来院	統計量	BKZ-SS-1mL		BKZ-AI-1mL	
		BKZ 320mg Q8W 群 N=28	BKZ 320mg Q4W 群 N=74	BKZ 320mg Q8W 群 N=30	BKZ 320mg Q4W 群 N=72
先行試験の最終投与	n	22	62	24	54
	平均値 (標準偏差)	47.273 (12.958)	28.774 (5.877)	38.458 (14.491)	30.796 (7.727)
	中央値 (最小値, 最大値)	55.500 (26.000, 61.000)	28.000 (19.000, 55.000)	29.500 (17.000, 58.000)	28.000 (21.000, 60.000)
ベースライン	n	22	61	24	55
	平均値 (標準偏差)	46.773 (13.198)	28.770 (7.048)	39.750 (15.011)	30.382 (7.873)
	中央値 (最小値, 最大値)	55.000 (23.000, 61.000)	28.000 (18.000, 57.000)	32.000 (21.000, 64.000)	28.000 (17.000, 57.000)
Week 4	n	—	59	—	58
	平均値 (標準偏差)	—	28.593 (2.364)	—	28.569 (3.974)
	中央値 (最小値, 最大値)	—	28.000 (23.000, 36.000)	—	28.000 (21.0000, 41.000)
Week 8	n	25	61	23	56
	平均値 (標準偏差)	57.160 (2.954)	28.689 (3.686)	56.478 (4.021)	29.125 (3.558)
	中央値 (最小値, 最大値)	57.000 (52.000, 67.000)	28.000 (21.000, 40.000)	56.000 (49.000, 68.000)	28.000 (17.000, 35.000)
Week 12	n	—	50	—	56
	平均値 (標準偏差)	—	29.220 (2.582)	—	28.679 (3.683)
	中央値 (最小値, 最大値)	—	28.000 (24.000, 35.000)	—	28.000 (19.000, 38.000)
Week 16	n	25	48	25	51
	平均値 (標準偏差)	55.880 (2.619)	28.250 (3.028)	56.680 (2.982)	27.314 (3.409)
	中央値 (最小値, 最大値)	56.000 (50.000, 63.000)	28.000 (21.000, 35.000)	56.000 (50.000, 63.000)	28.000 (18.000, 35.000)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、SS：安全機能付シリンジ
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at the remaining visits for both treatment arms.
Data source: ISS Table 11.4.5

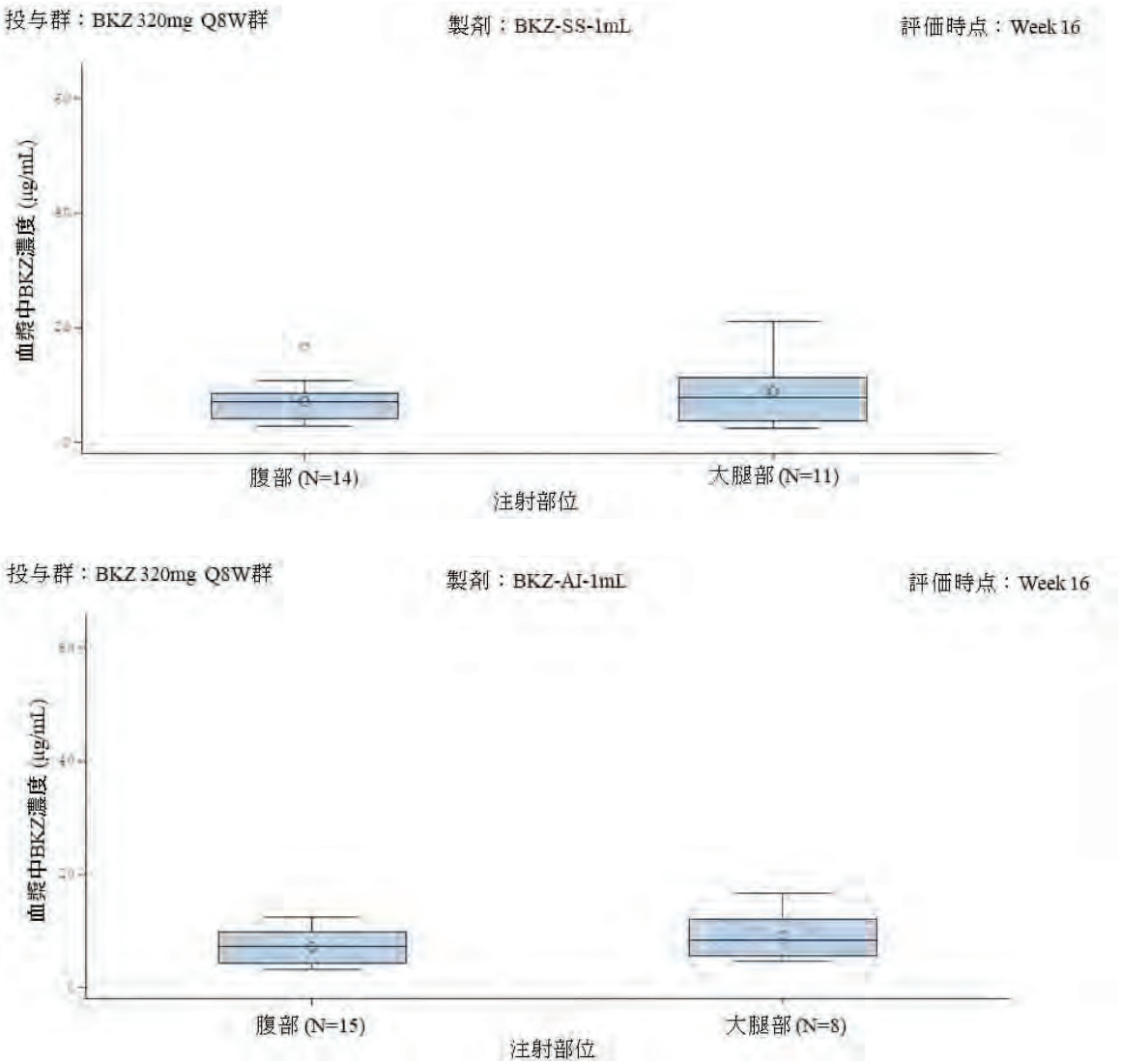
3.6.2 注射部位に関するデータ

DV0002 試験及び DV0006 試験（Pool S4）では、大腿部又は腹部への自己注射が可能であった。自己注射に適切な注射部位として大腿部及び腹部のみ可とし、上腕部への自己注射は不可とした。注射の度に異なる注射部位に投与し、来院日ごとに注射部位を順に変更した。

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL で BKZ 320mg Q8W 及び BKZ 320mg Q4W を投与した時の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度を図 3-1（BKZ 320mg Q8W 群）及び図 3-2（BKZ 320mg Q4W 群）に示した（詳細は ISS Table 11.4.4）。大腿部又は腹部のいずれかに自己注射した時の血漿中 BKZ 濃度を箱ひげ図に示した。

BKZ を大腿部及び腹部に投与した時の血漿中 BKZ 濃度（中央値及び四分位範囲）は同程度であり、注射部位による BKZ の PK への影響はないことが示唆された。Pool S4 の併合解析で得られた血漿中 BKZ 濃度は、第 III 相臨床試験で認められた濃度範囲内であった。血漿中 BKZ 濃度のばらつきは、被験者数が少なかったためと考えられた。なお、第 I 相及び第 II 相臨床試験での注射部位は大腿部であり、第 III 相臨床試験（DV0002 試験及び DV0006 試験を除く）での注射部位は大腿部、腹部及び上腕部であった。第 II 相及び第 III 相臨床試験で PK プロファイルは同様であったことから、第 III 相臨床試験で注射部位（腹部及び上腕部）を追加したことによる血漿中 BKZ 濃度への影響はないことが示された。DV0002 試験及び DV0006 試験のデータと第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータを組み合わせると、3 ヵ所の異なる注射部位（大腿部、腹部及び上腕部）はいずれも適用可能であることが確認された。

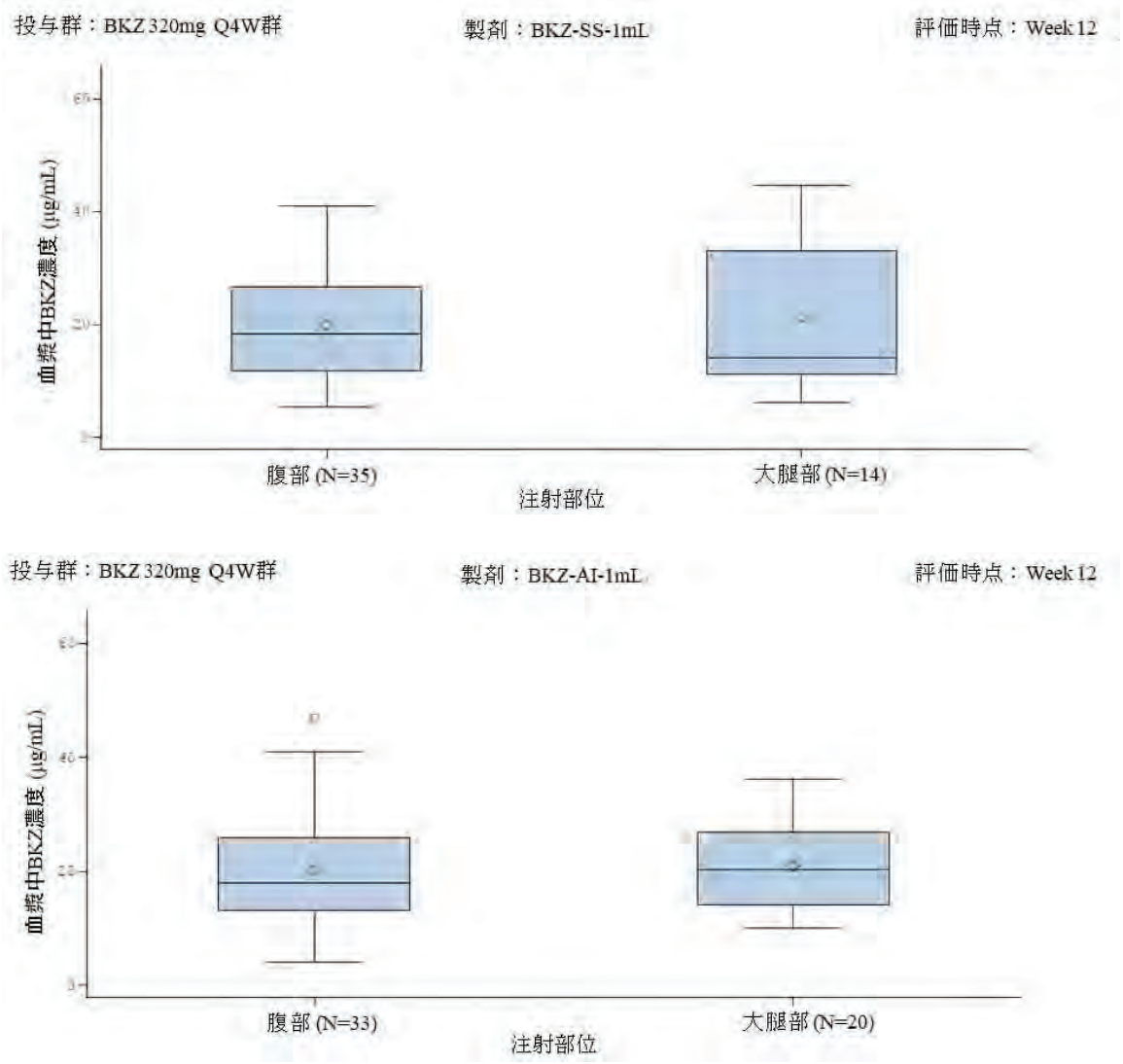
図 3-1　BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q8W 群の Week 16 の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度（μg/mL）− Pool S4



AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全機能付シリンジ

Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations.
Note: Boxplot drawn if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Different injection sites at 1 visit or injection site equal to “arm” were not considered for the injection groups.
Data source: ISS Figure 8.4.3

図 3-2　BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群の Week 12 の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度（μg/mL）－ Pool S4



AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations.
Note: Boxplot drawn if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Different injection sites at 1 visit or injection site equal to “arm” were not considered for the injection groups.
Data source: ISS Figure 8.4.3

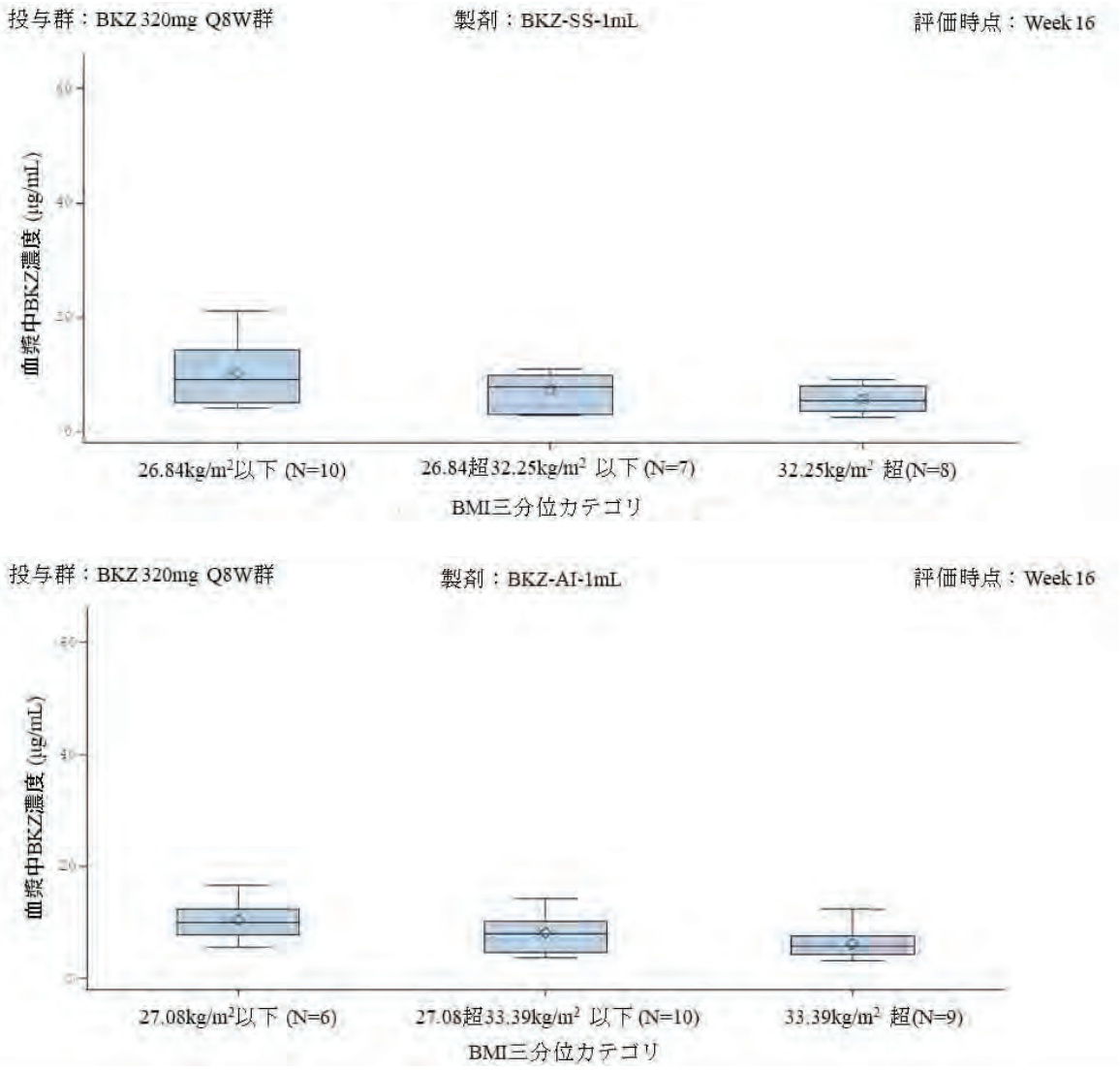
3.6.3　異なる BMI 三分位カテゴリの被験者における使用に関するデータ

Pool S4 の異なる BMI 三分位カテゴリの被験者別の血漿中 BKZ 濃度を投与群別に図 3-3（BKZ 320mg Q8W 群）及び図 3-4（BKZ 320mg Q4W 群）に示した。

医療従事者による注射後又は BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の自己注射後の Pool S4 の PK データを被験者の BMI 三分位カテゴリ別に解析した。本解析は異なる BMI カテゴリの被験者が BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL を用いて、BKZ を安全かつ効果的に投与できるか否かを評価するため実施した。

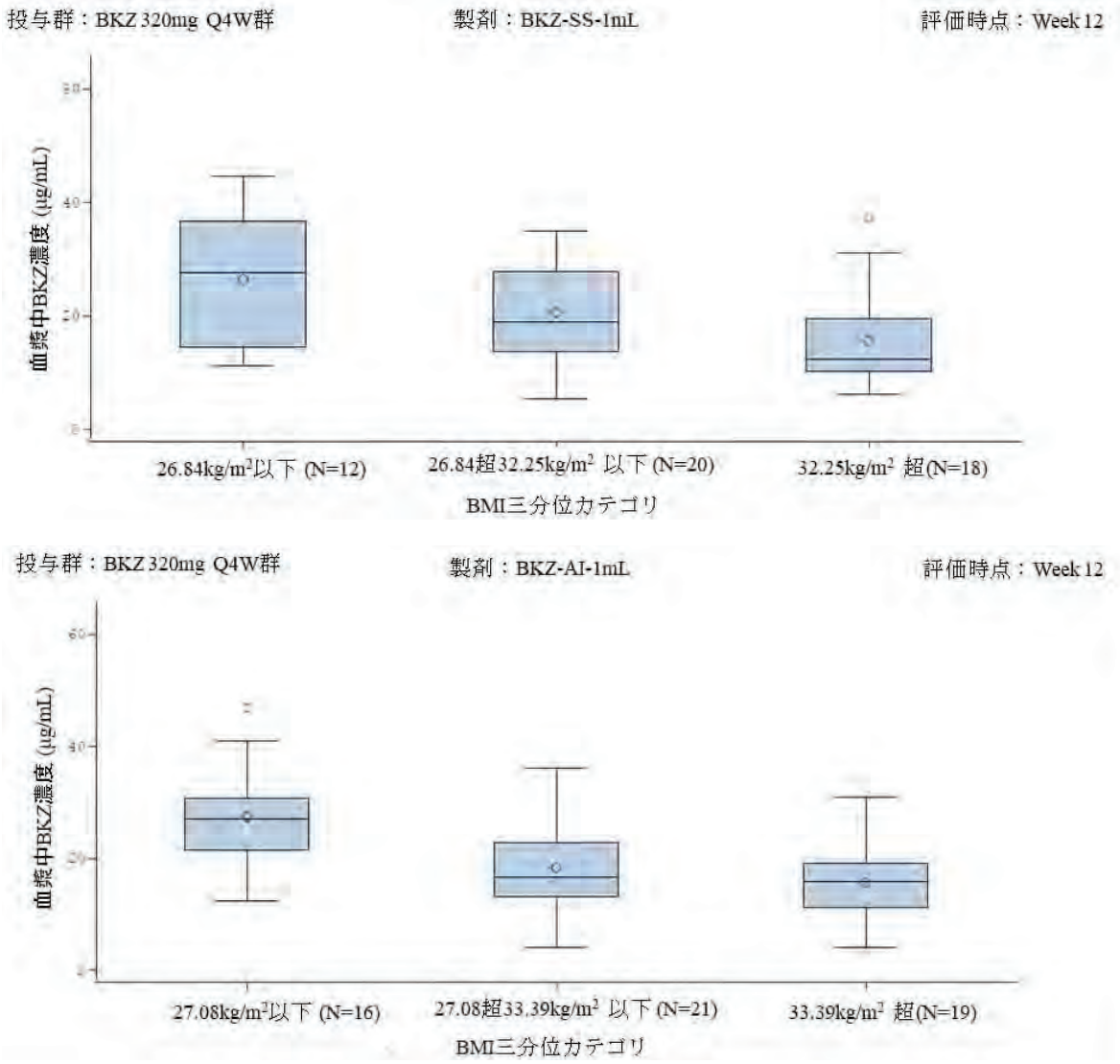
図 3-3 及び図 3-4 にみられるように、BMI が高いほど血漿中 BKZ 濃度が低くなることが示された。本解析の結果は、第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータに基づく母集団 PK 解析の結果と一致した。母集団 PK 解析で、体重は CL/F 及び V/F の統計学的に有意な共変量であり、体重の増加に伴い血漿中 BKZ 濃度が低下することが示された。本解析で用いられた BMI は、体重に大いに関連した変数であり、そのため体重と同様の結果が認められた。

図 3-3　BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q8W 群の Week 16 の BMI 三分位カテゴリ別の血漿中 BKZ 濃度（μg/mL）－Pool S4



AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations.
Note: Boxplot drawn if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: BMI tertile was based on the Baseline value recorded for study participants for each device presentation in Pool S4.
Data source: ISS Figure 8.4.1

図 3-4　BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の BKZ 320mg Q4W 群の Week 12 の BMI 三分位カテゴリ別の血漿中 BKZ 濃度（μg/mL）－Pool S4



AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations.
Note: Boxplot drawn if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: BMI tertile was based on the Baseline value recorded for study participants for each device presentation in Pool S4.
Data source: ISS Figure 8.4.1

医療従事者による注射後又は BKZ-SS-1mL の自己注射後の BMI 三分位カテゴリ及び投与方法別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（Pool S4）を表 3-3 に示した。

BKZ 320mg Q8W 群における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（幾何平均値）は、BMI 26.84kg/m^2 以下のカテゴリでは、医療従事者による注射後で 10.780μg/mL 及び自己注射後で 8.741μg/mL であった（以下同順）。BMI 26.84kg/m^2 超 32.25kg/m^2 以下のカテゴリでは、それぞれ 8.815μg/mL 及び 6.317μg/mL、BMI 32.25kg/m^2 超のカテゴリでは、それぞれ 6.531μg/mL 及び 5.009μg/mL であった。このことから、異なる BMI 三分位カテゴリにおける投与方法別の血漿中 BKZ 濃度は同程度であることが示唆された。

BKZ 320mg Q4W 群における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（幾何平均値）は、BMI 26.84kg/m^2 以下のカテゴリでは、医療従事者による注射後で 22.468μg/mL 及び自己注射後で 23.620μg/mL であった（以下同順）。BMI 26.84kg/m^2 超 32.25kg/m^2 以下のカテゴリでは、それぞれ 19.972μg/mL 及び 18.730μg/mL、BMI 32.25kg/m^2 超のカテゴリでは、それぞれ 15.376μg/mL 及び 14.014μg/mL であった。このことから、異なる BMI 三分位カテゴリにおける投与方法別の血漿中 BKZ 濃度は同程度であることが示唆された。

表 3-3　医療従事者による注射後又は BKZ-SS-1mL の自己注射後の BMI 三分位カテゴリ及び投与方法別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）－ Pool S4

来院	BMI (kg/m^2)	統計量	BKZ-SS-1mL
BKZ 320mg Q8W 群			
ベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	BMI≤26.84	n	8
		幾何平均値	10.780
		幾何変動係数 (%)	99.3
	26.84<BMI≤32.25	n	8
		幾何平均値	8.815
		幾何変動係数 (%)	57.4
	BMI>32.25	n	6
		幾何平均値	6.531
		幾何変動係数 (%)	72.6
Week 16 (Week 8 に自己注射後)	BMI≤26.84	n	10
		幾何平均値	8.741
		幾何変動係数 (%)	62.5
	26.84<BMI≤32.25	n	7
		幾何平均値	6.317
		幾何変動係数 (%)	61.6
	BMI>32.25	n	8
		幾何平均値	5.009
		幾何変動係数 (%)	53.1
BKZ 320mg Q4W 群			
Week 8 (Week 4 に医療従事者による注射後)	BMI≤26.84	n	14
		幾何平均値	22.468
		幾何変動係数 (%)	62.0
	26.84<BMI≤32.25	n	24
		幾何平均値	19.972
		幾何変動係数 (%)	40.4
	BMI>32.25	n	23
		幾何平均値	15.376
		幾何変動係数 (%)	66.6
Week 12 (Week 8 に自己注射後)	BMI≤26.84	n	12
		幾何平均値	23.620
		幾何変動係数 (%)	55.7
	26.84<BMI≤32.25	n	20
		幾何平均値	18.730
		幾何変動係数 (%)	51.9
	BMI>32.25	n	18
		幾何平均値	14.014
		幾何変動係数 (%)	51.6

BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means and CVs.
Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: BMI tertile was based on the Baseline value recorded for study participants for each device presentation in Pool S4.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at the remaining visits for both treatment arms.
Data source: ISS Table 11.4.2

医療従事者による注射後又は BKZ-AI-1mL の自己注射後の BMI 三分位カテゴリ及び投与方法別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（Pool S4）を表 3-4 に示した。

BKZ 320mg Q8W 群における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（幾何平均値）は、BMI 27.08kg/m^2 以下のカテゴリでは、医療従事者による注射後で 15.295μg/mL 及び自己注射後で 9.726μg/mL であった（以下同順）。BMI 27.08kg/m^2 超 33.39kg/m^2 以下のカテゴリでは、それぞれ 11.752μg/mL 及び 7.441μg/mL であり、BMI 33.39kg/m^2 超のカテゴリでは、それぞれ 8.701μg/mL 及び 5.538μg/mL であった。このことから、異なる BMI 三分位カテゴリにおける投与方法別の血漿中 BKZ 濃度は同程度であることが示唆された。

BKZ 320mg Q4W 群における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（幾何平均値）は、BMI 27.08kg/m^2 以下のカテゴリでは、医療従事者による注射後で 26.629μg/mL 及び自己注射後で 26.085μg/mL であった（以下同順）。BMI 27.08kg/m^2 超 33.39kg/m^2 以下のカテゴリでは、それぞれ 19.199μg/mL 及び 16.509μg/mL であり、BMI 33.39kg/m^2 超のカテゴリでは、それぞれ 14.589μg/mL 及び 14.359μg/mL であった。このことから、異なる BMI 三分位カテゴリにおける投与方法別の血漿中 BKZ 濃度は同程度であることが示唆された。

記述統計の結果であり、各 BMI 三分位カテゴリの被験者数が少なかったため血漿中 BKZ 濃度の中央値にはわずかな差が認められたが（ISS Table 11.4.2）、血漿中 BKZ 濃度は、全体的に第 III 相臨床試験で認められた濃度範囲内であり、異なる BMI 三分位カテゴリの集団において自己注射用製剤が使用可能であることが確認された。

表 3-4　医療従事者による注射後又は BKZ-AI-1mL の自己注射後の BMI 三分位カテゴリ及び投与方法別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（µg/mL）－Pool S4

来院	BMI (kg/m^2)	統計量	BKZ-AI-1mL
BKZ 320mg Q8W 群			
ベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	BMI≤27.08	n	7
		幾何平均	15.295
		幾何変動係数 (%)	72.4
	27.08<BMI≤33.39	n	7
		幾何平均	11.752
		幾何変動係数 (%)	70.0
	BMI>33.39	n	10
		幾何平均	8.701
		幾何変動係数 (%)	84.3
Week 16 (Week 8 に自己注射後)	BMI≤27.08	n	6
		幾何平均	9.726
		幾何変動係数 (%)	40.3
	27.08<BMI≤33.39	n	10
		幾何平均	7.441
		幾何変動係数 (%)	46.7
	BMI>33.39	n	9
		幾何平均	5.538
		幾何変動係数 (%)	47.0
BKZ 320mg Q4W 群			
Week 8 (Week 4 に医療従事者による注射後)	BMI≤27.08	n	17
		幾何平均	26.629
		幾何変動係数 (%)	37.5
	27.08<BMI≤33.39	n	21
		幾何平均	19.199
		幾何変動係数 (%)	37.5
	BMI>33.39	n	18
		幾何平均	14.589
		幾何変動係数 (%)	34.6
Week 12 (Week 8 に自己注射後)	BMI≤27.08	n	16
		幾何平均	26.085
		幾何変動係数 (%)	35.8
	27.08<BMI≤33.39	n	21
		幾何平均	16.509
		幾何変動係数 (%)	53.5
	BMI>33.39	n	19
		幾何平均	14.359
		幾何変動係数 (%)	50.9

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of means and CVs.
Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: BMI tertile was based on the Baseline value recorded for study participants for each device presentation in Pool S4.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and administered by study personnel at Week 16 for both treatment arms.
Data source: ISS Table 11.4.2

3.6.4　抗 BKZ 抗体の評価

Pool S4 の抗 BKZ 抗体発現率は全体で 10.4%と低く、ベースライン及び最終来院（Week 16）で同程度であった（ISI Table 6-31）。詳細については、ISI Section 6.3.2.3 に示した。Pool S4 全体の抗 BKZ 抗体発現率は低かったが、DV0002 試験及び DV0006 試験で抗 BKZ 抗体陽性であった被験者数が少なかったため、結果の解釈には注意が必要である。

3.6.5 結論

Pool S4 の全体的な結果から、投与方法別（自己注射又は医療従事者による注射）又は投与部位別（大腿部又は腹部）の血漿中 BKZ 濃度に臨床的に意味のある差は認められなかった。

予想されたとおり、BMI による血漿中 BKZ 濃度の変化が認められ、BMI が高い被験者では血漿中 BKZ 濃度が低くなる傾向が認められた。

4. 付録

4.1 生体試料中 PK 分析法の要約

表 4-1 生体試料中 PK 分析法のライフサイクル情報

	Method validation #1 (PK Method #1)	Method validation #2 (PK Method #2)	Method validation #3 (PK Method #3)
Analyte	Bimekizumab (UCB4940)	Bimekizumab	Bimekizumab
Validation type	Full validation	Full validation	Full validation
eCTD reference number	QBR113785QB02-UP0008rep	NCD3091rep val	NCD3248-RJQL2rep
Method ID	MWI4676 and MWI3958	MWI4741	ICD 730
Duration of time method is in use	Feb 2013 - Present	Mar 2019 - Present	Sep 2019 - Present
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Lithium Heparin Plasma		
Platform	Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) (MSD)		
Format	A validated sandwich format using an anti-idiotypic Bimekizumab rabbit monoclonal antibody as capture and a sheep anti-human IgG1 antibody for detection.	A validated sandwich format using an anti-idiotypic Bimekizumab rabbit monoclonal antibody as capture and an anti-idiotypic rabbit IgG1 antibody for detection.	A validated sandwich format using an anti-idiotypic Bimekizumab rabbit monoclonal antibody as capture and an anti-idiotypic rabbit IgG1 antibody for detection.
Stock reference, lot number, expiration date	Reference drug UCB4940, lot CELz009, expiration date 15 Feb 2014, lot CELa001, expiration date 31 Oct 2015, lot 272527 ARS, expiration date 05 April 2017, UCB4940 reference UCB4940-RS-003, lot 160542 expiration date 24 May 2020	Reference drug UCB4940, lot 160542, expiration date 24 May 2020	Reference drug UCB4940, lot 160542, expiration date 24 May 2020
Calibration range from LLOQ to ULOQ	150ng/mL to 18,000ng/mL	250ng/mL to 20,000ng/mL	250ng/mL to 20,000ng/mL
Matrix study population	Healthy individuals and Subjects with psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, axial spondylarthritis or ulcerative colitis.	Healthy individuals and individuals with psoriasis.	Healthy individuals and individuals with psoriasis, psoriatic arthritis or Ankylosing Spondylitis.
Link to reports and applicable amendments	The PK assay validation was amended with a partial validation to include psoriatic, psoriatic arthritis and ulcerative colitis (MWI3958, report code: NCD2857rep [QBR113785QB10])	The PK assay validation was amended with a Long Term Stability (LTS) study. An interim report is available (report code: NCD3091rep stab [redacted]314867QB40]). Further LTS studies are ongoing.	The PK assay validation was amended with an LTS study ([redacted] study code RJQL3), study ongoing.
Synopsis of amendment history	Assessment of UCB4940 frozen stability at −80°C and −20°C (up to 629 days)	Assessment of UCB4940 Freeze/Thaw (6 cycles), Room Temperature up to 336 hours (see report NCD3091rep stab [redacted]314867QB40]), Long-term stability (up to 351 days)	Assessment of UCB4940 Freeze/Thaw (6 cycles), Room Temperature up to 72 hours, Working stock and Frozen stability at −25° and −80° C and LTS (study ongoing under [redacted] code RJQL3).

生体試料中 PK 分析法のバリデーションで得たデータを表 4-2（PK 分析法 #1）、表 4-3（PK 分析法 #2）及び表 4-4（PK 分析法 #3）に示した。

表 4-2　PK 分析法 #1 のバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of an electrochemiluminescence immunoassay method for the determination of CDP4940[1] in human plasma; Report code: QBR113785QB02-UP0008rep		
Method description	Method validation #1 is an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) (MSD platform) based on a double-antibody sandwich ligand binding assay to determine UCB4940 in human plasma. MSD plates were directly coated with a primary antibody (anti-idiotypic for UCB4940). Plates were incubated with sample or calibration standard. UCB4940 in the sample or standard binds to the immobilized antibody on the plate. After removing excess sample or standard by washing, wells were incubated with a SULFO-TAG labelled sheep anti-human IgG1 antibody. During the second incubation the labelled antibody binds to the immobilized UCB4940. Excess secondary antibody was removed by washing. Read Buffer was added to the plate and the plate was analyzed on the Sector Imager 6000. Current passing through the electrodes on the plate initiates the chemiluminescence conferred by the ruthenium SULFO-TAG label and light is emitted that is measured by a CCD camera in the instrument. The amount of light generated is directly proportional to the amount of secondary antibody bound to the UCB4940 antibody complex, which, in turn, is directly proportional to the amount of UCB4940 in the specimen or standard. The UCB4940 concentration of the unknown specimen was determined by comparing the emitted light from the specimen to the standard curve.		
Materials used for standard calibration curve	UCB4940 reference standard, lot number CELz009, lot number CELa001, lot number 272527ARS and lot number 160542		
Validated assay range	150 - 18,000ng/mL		
Material used for QCs and concentration	UCB4940 reference standard, levels: 150, 1000,10,000 and 18,000ng/mL spiked in Lithium Heparin normal human plasma		
MRD	1:100		
Source and lot of reagents	· Coating antibody: anti-UCB4940 idiotypic antibody CA182_01878.0_P42; Source: UCB Celltech, Slough, UK · Detection antibody: Sheep anti-human IgG1 antibody (product number AU006); Source: The Binding Site, UK · Matrix: Lithium Heparin Human Plasma (obtained from commercial suppliers and in-house volunteers) · Target: IL-17A: product number 14-8179-62, Source: eBioscience (UK) IL-17F: product number 14-8479-62, Source: eBioscience (UK)		
Regression model and weighting	5-parameter Marquardt with 1/Y2 weighting		
Validation parameters	Method validation summary	Source location	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	QBR113785QB02-UP0008rep Table 2 (Page 57)
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ (inter run)	−1.3% to 3.0%	QBR113785QB02-UP0008rep Page 39
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ (inter run)	≤16.4%	QBR113785QB02-UP0008rep Page 39

表 4-2　PK 分析法 #1 のバリデーションの概要（続き）

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of an electrochemiluminescence immunoassay method for the determination of CDP4940[1] in human plasma; Report code: QBR113785QB02-UP0008rep		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5 QCs (inter batch): LLOQ (1), 50ng/mL LLOQ (2), 100ng/mL LQC, 150ng/mL MQC, 1000ng/mL HQC, 10,000ng/mL ULOQ, 18,000ng/mL	 24.2% 2.0% 3.3% −10.0% 13.0% 5.6%	QBR113785QB02-UP0008rep Table 14 (Page 85)
	Inter-batch %CV: LLOQ (1), 50ng/mL LLOQ (2), 100ng/mL LQC, 150ng/mL MQC, 1000ng/mL HQC, 10,000ng/mL ULOQ, 18,000ng/mL	 34.0% 47.0% 14.2% 8.7% 8.9% 6.6%	QBR113785QB02-UP0008rep Table 14 (Page 85)
	Inter-batch %TE: LLOQ (1), 50ng/mL LLOQ (2), 100ng/mL LQC, 150ng/mL MQC, 1000ng/mL HQC, 10,000ng/mL ULOQ, 18,000ng/mL	 58.3% 49.0% 17.5% 18.7% 21.9% 12.2%	QBR113785QB02-UP0008rep Table 14 (Page 85)
Selectivity and matrix effect	Selectivity assessed in plasma of healthy subjects (12 individuals), spiked at the 200, 300, and 400ng/mL drug level. Range of observed bias: −15.0% to 38.5% RE. Overall 78% (28 out of 36 samples [12 individual plasma samples at 3 different spike levels]) met the pre-set criteria (≤20% RE). Selectivity assessed in plasma of Rheumatoid Arthritis (RA) patients, spiked at the 150 and 10,000 ng/mL drug level. Range of observed bias: −8.8% to 773.3%. Overall 65% (13 out of 20 samples [10 individual plasma samples at 2 different spike levels]) met the pre-set criteria (≤20% RE).	QBR113785QB02-UP0008rep Table 22, Table 23, Table 24 (healthy subjects) Page 96 to 98, and Table 25, Table 26, Table 27 (RA subjects) Page 99 and 100	

表 4-2　PK 分析法 #1 のバリデーションの概要（続き）

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of an electrochemiluminescence immunoassay method for the determination of CDP4940[1] in human plasma; Report code: QBR113785QB02-UP0008rep	
Interference and specificity	Target interference determined by incubating 25, 250, and 750pg/mL IL-17A and 150, 1500, and 15,000pg/mL IL-17F alone or in combination with different spike levels of drug. No target interference observed for IL-17A (up to 750ng/mL) and IL-17F (up to 15,000pg/mL) in presence of 10,000 ng/mL UCB4940. Target interference observed at a low UCB4940 level: At 168ng/mL UCB4940, in the presence of 15,000pg/mL IL-17F, the bias observed was −46.2% and −45.1% (2 observations) At 114ng/mL UCB4940, in the combined presence of 15,000pg/mL IL-17F and 750pg/mL IL-17A, the bias observed was −59.9% and −63.9% (2 observations) Both bias levels exceeded the allowed ±20% (±25% at the LLOQ and ULOQ level)	QBR113785QB02-UP0008rep Table 28 and Table 30 (Page 101 and Page 103)
Hemolysis effect	The effect of hemolysis was determined in a pooled healthy subject plasma sample prepared at 3% hemolyzed plasma and spiked at drug levels of 200ng/mL (LLOQ) and 10,000ng/mL. 100% of the spiked samples were within 25% (200ng/mL) and 20% (10,000ng/mL) RE. Observed bias: 200ng/mL drug: 3.5%; 10,000ng/mL drug: 4.0% RE	QBR113785QB02-UP0008rep Page 44 and Table 62 (Page 134)
Lipemic effect	The effect of hyperlipemia was determined in a pooled healthy subject plasma sample containing approximately 4.00mmol/L of triglycerides and spiked at drug levels of 200ng/mL (LLOQ) and 10,000ng/mL. The sample spiked at the 200ng/mL level returned with a bias of 39.5% RE and the sample spiked at the 10,000ng/mL level returned with a bias of 4.0% RE.	QBR113785QB02-UP0008rep Page 44 and Table 62 (Page 134)
Dilution linearity and hook effect	Dilution linearity: Demonstrated using a starting dilution of 25µg/mL and 120µg/mL. Samples were diluted up to a factor of 12,000. Observed range of bias for the 25µg/mL level was 2.0% to 23.6% RE and for the 120µg/mL level −3.3% to −15.8% RE. Hook effect (prozone): Not evident up to 400µg/mL	QBR113785QB02-UP0008rep Page 40 and Table 4, Table 5, Table 6 (Page 73, 74, and 75) QBR113785QB02-UP0008rep Page 49, Page 50, and Table 56 (Page 129)
Bench-top/process stability	Plasma samples spiked with drug levels from 50ng/mL to 18,000ng/mL and incubated up to 24h. At 24h incubation spiked samples met the pre-set criteria. Bias range observed upon 24h incubation: −18.1% to 15%RE	QBR113785QB02-UP0008rep Page 46 and Table 36 (Page 109) and Table 37 (Page 110)
Freeze-thaw stability	Tested up to 5 Freeze/Thaw (F/T) cycles. At 5 F/T cycles all samples met the pre-set criteria (within 20% RE and CV). Bias range observed upon 5 F/T cycles: −2.0 to 3.1% RE (levels ≥LLOQ)	QBR113785QB02-UP0008rep Page 45, Page 46, and Table 35 (Page 108)

表 4-2　PK 分析法 #1 のバリデーションの概要（続き）

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of an electrochemiluminescence immunoassay method for the determination of CDP4940[1] in human plasma; Report code: QBR113785QB02-UP0008rep	
Long-term storage	Tested up to 756 days using plasma samples spiked at different levels (50 to 18,000ng/mL). Stability confirmed up to 629 days storage at −80°C nominal. Bias range observed upon 629 days of storage: −16.0% to 0.4% RE	QBR113785QB02-UP0008rep Page 46, Page 47, and Table 43 (Page 116)
Parallelism	Not Determined	N/A
Carry over	Not tested, considered not applicable for ligand binding assays	
Method performance in study UP0008: Determination of UCB4940 in human plasma samples from clinical study UP0008 by electrochemiluminescent immunoassay; Report code: QBR113785QB03-UP0008repa1		
Assay performed according to method validation # 1; Phase 1 study		
Assay passing rate	31 out of 36 runs accepted: passing rate = 86.1%	QBR113785QB03-UP0008repa1 Table 1 (Page 18)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −2.7% to 4.2% RE; Cumulative precision observed ≤ 12.8%	QBR113785QB03-UP0008repa1 Table 2 (Page 20)
QC performance	Cumulative bias range observed: −6.0% to 10.0% RE; Cumulative precision observed: ≤ 8.0%; Cumulative %TE observed: ND	QBR113785QB03-UP0008repa1 Table 3 (Page 27)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10% of study samples and 98% of samples met the pre-specified criteria.	QBR113785QB03-UP0008repa1 Page 17 and Table 6 (Page 58)
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	QBR113785QB03-UP0008repa1 Page 17
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 9. Performance: see above.	QBR113785QB03-UP0008repa1 Table 2 (Page 20)
Method performance in study UP0031: Determination of UCB4940 (BIMAB) in human plasma samples from Clinical Study UP0031 by electrochemiluminescent immunoassay; Report code: [redacted]282303QB01-UP0031repa1		
Assay performed according to method validation # 1; Phase 1 study		
Assay passing rate	11 out of 13 runs accepted: passing rate = 84.6%	[redacted]282303QB01-UP0031repa1 Table 1 (Page 19)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −8.0% to 7.0% RE; Cumulative precision observed ≤ 23.1%	[redacted]282303QB01-UP0031repa1 Table 3 (Page 23)
QC performance	Cumulative bias range observed: −7.7% to 4.3% RE; Cumulative precision observed: ≤ 7.3%; Cumulative %TE observed: ND	[redacted]282303QB01-UP0031repa1 Table 4 (Page 26)
Method reproducibility	Not performed for this study (performed for the current matrix in the UP0008 study)	NA
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	[redacted]282303QB01-UP0031repa1 Page 18
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 9. Performance: see above.	[redacted]282303QB01-UP0031repa1 Table 3 (Page 23)

表 4-2　PK 分析法 #1 のバリデーションの概要（続き）

Method performance in study RA0124: Determination of UCB4940 in human plasma samples from clinical study RA0124 by electrochemiluminescent immunoassay; Report code: [redacted]271996QB01-RA0124repa1		
Assay performed according to method validation # 1; Phase 1 study		
Assay passing rate	First runs: 2 out of 8 runs accepted: passing rate = 25% after optimization (change of capture and detection antibody concentration): 18 out of 20 runs accepted: passing rate = 90%	[redacted]271996QB01-RA0124repa1 Page 20
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −8.3% to 7.0% RE; Cumulative precision observed ≤ 8.8%	[redacted]271996QB01-RA0124repa1 Table 2 (Page 23)
QC performance	Cumulative bias range observed: −1.4% to 4.0% RE; Cumulative precision observed: ≤ 11.0%; Cumulative %TE observed: ND	[redacted]271996QB01-RA0124repa1 Table 3 (Page 27)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 9.6% of study samples and 70% of samples met the pre-specified criteria.	[redacted]271996QB01-RA0124repa1 Page 18
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	[redacted]271996QB01-RA0124repa1 Page 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 9. Performance: see above.	[redacted]271996QB01-RA0124repa1 Table 2 (Page 23)
Method performance in study PA0007: Determination of UCB4940 in human plasma samples from Clinical Study PA0007 by electrochemiluminescent immunoassay; Report code: [redacted]267106QB01-PA0007repa1		
Assay performed according to method validation # 1; Phase 1 study		
Assay passing rate	55 out of 58 runs accepted: passing rate = 94.8%	[redacted]267106QB01-PA0007repa1 Table 1 (Page 19)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −4.4% to 6.7% RE; Cumulative precision observed ≤ 13.4%	[redacted]267106QB01-PA0007repa1 Table 2 (Page 21)
QC performance	Cumulative bias range observed: −3.8% to 2.0% RE; Cumulative precision observed: ≤ 11.2%; Cumulative %TE observed: ND	[redacted]267106QB01-PA0007repa1 Page 14 and Table 3 (Page 32)
Method reproducibility	Not performed for this study	NA
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	[redacted]267106QB01-PA0007repa1 Table 4 (Page 34)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 9. Performance: see above.	[redacted]267106QB01-PA0007repa1 Table 2 (Page 21)
Method performance in study UP0042: Determination of UCB4940 in Human Plasma Samples from Clinical Study UP0042 by electrochemiluminescent immunoassay; Report code: NCD3029-UP0042repa1 ([redacted]297988QB20)		
Assay performed according to method validation #1; Phase 1 study		
Assay passing rate	20 out of 34 runs accepted: passing rate = 58.8%	NCD3029-UP0042repa1 Page 20 and Table 1 (Page 21)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −1.6% to 3.8% RE; Cumulative precision observed ≤ 14.9%	NCD3029-UP0042repa1 Table 3 (Page 25)
QC performance	Cumulative bias range observed: −2.0% to 0.2% RE; Cumulative precision observed: ≤ 13.7%; Cumulative %TE observed: ND	NCD3029-UP0042repa1 Table 5 (Page 33)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.3% of study samples and 91.5% of samples met the pre-specified criteria	NCD3029-UP0042repa1 Page 20 and Table 8 (Page 58)
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3029-UP0042repa1 Page 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 10. Performance: see above.	NCD3029-UP0042repa1 Table 3 (Page 25)

表 4-2　PK 分析法 #1 のバリデーションの概要（続き）

Method performance in study PS0010: Determination of UCB4940 in Human Plasma Samples from Clinical Study PS0010 by electrochemiluminescent Immunoassay; Report code: NCD3032-PS0010repa1 ([redacted]283264QB20)		
Assay performed according to method validation #1; Phase 2 study		
Assay passing rate	57 out of 62 runs accepted: passing rate = 91.9%	NCD3032-PS0010repa1 Table 1 (Page 22)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −3.0 to 4.9% RE; Cumulative precision observed ≤ 12.7%	NCD3032-PS0010repa1 Table 2 (Page 25)
QC performance	Cumulative bias range observed: −8.3 to −0.9% RE; Cumulative precision observed: ≤ 13.1%; Cumulative %TE observed: ND	NCD3032-PS0010repa1 Table 4 (Page 42)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 9.3% of study samples and 92% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3032-PS0010repa1 Page 20 and Table 7 (Page 87)
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3032-PS0010repa1 Page 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 10. Performance: see above.	NCD3032-PS0010repa1 Table 2 (Page 25)
Method performance in study PS0011: Determination of UCB4940 in Human Plasma Samples from Clinical Study PS0011 by Electrochemiluminescent Immunoassay; Report code: NCD3027-PS0011repa1 ([redacted]284683QB20)		
Assay performed according to method validation #1; Phase 2 study		
Assay passing rate	62 out of 79 runs accepted: passing rate = 78.5%	NCD3027-PS0011repa1 Table 1 (Page 22)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −2.4% to 4.0% RE; Cumulative precision observed ≤ 21.1%	NCD3027-PS0011repa1 Table 2 (Page 24)
QC performance	Cumulative bias range observed: −4.2% to 2.0% RE; Cumulative precision observed: ≤ 14.1%; Cumulative %TE observed: ND	NCD3027-PS0011repa1 Table 4 (Page 42)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in study PS0010 and was not repeated here.	NA
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3027-PS0011repa1 Page 21
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 10. Performance: see above.	NCD3027-PS0011repa1 Table 2 (Page 24)

表 4-2　PK 分析法 #1 のバリデーションの概要（続き）

Method performance in study PS0016: Determination of UCB4940 in Human Plasma Samples from Clinical Study PS0016 by Electrochemiluminescent Immunoassay; Report code: NCD3070-PS0016repa1 ([redacted]286717QB20)		
Assay performed according to method validation #1; Phase 2 study		
Assay passing rate	21 out of 34 runs accepted: passing rate = 61.8%	NCD3070-PS0016repa1 Table 1 (Page 20)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −2.8% to 4.3% RE; Cumulative precision observed ≤ 20.2%	NCD3070-PS0016repa1 Table 2 (Page 21)
QC performance	Cumulative bias range observed: −3.1% to 12.7% RE; Cumulative precision observed: ≤ 60.1% Cumulative %TE observed: ND	NCD3070-PS0016repa1 Table 4 (Page 28)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in study PS0010 and was not repeated here.	NA
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3070-PS0016repa1 Page 19
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 10. Performance: see above.	NCD3070-PS0016repa1 Table 2 (Page 21)
Method performance in study PS0018: Determination of UCB4940 in Human Plasma Samples from Clinical Study PS0018 by Electrochemiluminescent Immunoassay; Report code: NCD3054-PS0018rep ([redacted]294091QB20)		
Assay performed according to method validation #1; Phase 2 study		
Assay passing rate	15 out of 18 runs accepted: passing rate = 83.3%	NCD3054-PS0018rep Table 1 (Page 23)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −5.9% to 20.4% RE; Cumulative precision observed ≤ 35.9%	NCD3054-PS0018rep Table 2 (Page 24)
QC performance	Cumulative bias range observed: −6.2% to 4.8% RE; Cumulative precision observed: ≤ 18.9% Cumulative %TE observed: ND	NCD3054-PS0018rep Page 11 and Table 5 (Page 30)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in study PS0010 and was not repeated here.	NA
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3054-PS0018rep Page 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 10. Performance: see above.	NCD3054-PS0018rep Table 2 (Page 24)

1 CDP4940 is the former name of UCB4940. At the time of this validation this old name was still used.
2 From study UP0042 onwards an extra calibrator at the level of 150ng/mL was added thus the number of calibrators was now 10 instead of 9. This has no impact on the validation data.
CV=coefficient of variation; IL-17A=interleukin-17A homodimer (also referred to as IL-17AA); IL-17F=interleukin-17F homodimer (also referred to as IL-17FF); LLOQ=lower limit of quantitation; MRD=minimum required dilution; N/A=not applicable; ND=not determined; QCs=quality controls; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation

表 4-3　PK 分析法 #2 のバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform; Report code: NCD3091rep val ([redacted]314867QB10)		
Method description	The assay for the determination of UCB4940 in human plasma is an Electro-chemiluminescence Immunoassay ECLIA (MSD platform) based on a double antibody sandwich method. MSD streptavidin plates are initially blocked with superblock and then coated with biotinylated anti-idiotypic antibody for UCB4940. Plates are incubated with sample or standard. UCB4940 in the sample or standard binds to the immobilized antibody on the plate. After removing excess sample or standard by washing, wells are incubated with a SULFO-TAG labelled anti-idiotypic antibody for UCB4940. During this incubation, the labelled antibody binds to the immobilized UCB4940. Excess secondary antibody is removed by washing. Read Buffer is added to the plate and the plate is analyzed on the MSD Sector Imager 600. Current passing through the electrodes on the plate initiates the chemi-luminescence conferred by the ruthenium SULFO-TAG label and light is emitted that is measured by a CCD camera in the instrument. The amount of light generated is directly proportional to the amount of SULFO-TAG labelled antibody bound to the UCB4940 antibody complex which, in turn is directly proportional to the amount of UCB4940 in the sample or standard. The UCB4940 concentration of the unknown sample is determined by comparing the emitted light from the sample to the standard curve.		
Materials used for standard calibration curve	UCB4940, lot number 160542		
Validated assay range	250 - 20,000ng/mL		
Material used for QCs and concentration	UCB4940, lot number 160542; levels: 250, 750, 3000, 15,000 and 20,000ng/mL spiked in Lithium Heparin normal human plasma		
MRD	1:100		
Source and lot of reagents	· Coating antibody: anti-UCB4940 idiotypic antibody CA182_01884.0_P42, Lot# PB0005519, Source: UCB Celltech (UK) · Detection antibody: anti-UCB4940 idiotypic CA182_01878.0_P42, Lot# 10024294/115 (PB0001755), Source: UCB Celltech (UK) · Matrix: Human plasma containing Li-Hep, Source: CTLS (UK) and BIOIVT (UK) · Disease state matrix: (psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and ulcerative colitis), Source: Quest Biomedical (UK) · Target: IL-17A, lot number DCVA0819061, Source: R&D Systems (UK) IL-17F lot number 19/02/2016/5.7, Source: UCB (UK)		
Regression model and weighting	5PL (auto-estimate); 1/Y		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	NCD3091rep val Page 13 and Table 11 (Page 46)
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ (inter run)	−2.0% to 2.2%	NCD3091rep val Table 11 (Page 46)
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ (inter run)	≤3.3%	NCD3091rep val Table 11 (Page 46)

表 4-3　PK 分析法 #2 のバリデーションの概要（続き）

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform; Report code: NCD3091rep val ([redacted]314867QB10)		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5 QCs (inter batch): LLOQ, 250ng/mL LQC, 750ng/mL MQC, 3000ng/mL HQC, 15,000ng/mL ULOQ, 20,000ng/mL	 −2.4% 4.4% 1.0% 6.7% 13.0%	NCD3091rep val Page 14 and Table 13 (Page 59)
	Inter-batch %CV (ANOVA): LLOQ, 250ng/mL LQC, 750ng/mL MQC, 3000ng/mL HQC, 15,000ng/mL ULOQ, 20,000ng/mL	 10.6% 6.9% 5.3% 7.8% 12.7%	NCD3091rep val Page 14 and Table 13 (Page 59)
	Total Error (TE) LLOQ, 250ng/mL LQC, 750ng/mL MQC, 3000ng/mL HQC, 15,000ng/mL ULOQ, 20,000ng/mL	 16.7% 14.9% 8.2% 15.4% 27.0%	NCD3091rep val Page 14 and Table 14 (Page 59)
Selectivity and matrix effect	Healthy subjects: Selectivity determined in 10 individual plasma samples at 250 and 15,000 ng/mL level. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: −8.0% to 1.6% RE; 15,000ng/mL drug: −2.7% to 16.7% RE. Psoriatic subjects: Selectivity determined in 10 individual plasma samples at 250ng/mL and 15,000ng/mL level. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: −3.6% to 10.8% RE; 15,000ng/mL drug: −11.3% to 9.3% RE.	NCD3091rep val Page 14 and Table 23 (Page 81) NCD3091rep val Page 14, Table 24 (Page 82) (15,000ng/mL) and Table 25 (Page 83) (250ng/mL)	
Interference and specificity	Interference of IL-17A and IL-17F was tested at target levels of 4 and 8ng/mL in combination with 250ng/mL and 20,000ng/mL drug. Target interference observed at 4 and 8ng/mL target at the 250ng/mL level (bias: −34.4% [4ng/mL target] and −35.6% [8ng/mL target]). No interference observed at the 20,000ng/mL level (bias: −14.0% [4ng/mL target] and −16.0% [8ng/mL target]).	NCD3091rep val Page 15, Table 42, Table 43, and Table 44 (Page 95 and Page 96)	
Hemolysis effect	The effect of hemolysis was determined in 5 individual healthy subject plasma samples prepared at 3% hemolyzed plasma and spiked at drug levels of 250ng/mL (LLOQ) and 15,000ng/mL. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: −6.8% to 5.6% RE; 15,000ng/mL drug: −5.3% to 4.7% RE.	NCD3091rep val Page 14, Table 28, and Table 29 (Page 86 and Page 87)	

表 4-3　PK 分析法 #2 のバリデーションの概要（続き）

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform; Report code: NCD3091rep val ([redacted]314867QB10)	
Lipemic effect	The effect of hyperlipemia was determined in 5 individual healthy subject plasma samples containing approximately 4.00mmol/L of triglycerides and spiked at drug levels of 250ng/mL (LLOQ) and 15,000ng/mL. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: −10.8% to 12.0% RE; 15,000ng/mL drug: −10.0% to 5.3% RE.	NCD3091rep val Page 14 Table 30 (Page 88, (250ng/mL) and Table 31 (Page 89, 15,000ng/mL)
Dilution linearity and hook effect	Dilution linearity: Demonstrated using a starting dilution of 250µg/mL (2 times the expected C_{max}) and 125µg/mL (expected C_{max}). Samples were diluted up to a factor of 100 (C_{max}) or 200 (2 times C_{max}). The observed range of bias for the 250µg/mL level was 0.6% to 3.8% RE and for the 125µg/mL level −0.5% to 6.4% RE. Maximum fold dilution (including MRD): 160,000 Hook effect (prozone): The method was not susceptible to hook effect (2 hook effect samples (125µg/mL and 250µg/mL) produced signals above the upper limit of detection).	NCD3091rep val Page 13, Page 33, Table 18 (Page 75), Table 19 (Page 76), and Page 77 NCD3091rep val Page 15, Page 34, and Table 21 (Page 79)
Bench-top/process stability	Plasma samples spiked with 750 or 15,000ng/mL drug and incubated up to 50 hours at room temperature. Bench-top stability (Room temperature stability in plasma) was confirmed up to 50 hours. Bias observed (upon 50h incubation): 750ng/mL: 1.6% RE; 15,000ng/mL: −4.0% RE.	NCD3091rep val Page 15, Page 38, and Table 34 (Page 91)
Freeze-thaw stability	Six Freeze/Thaw stability cycles were assessed at −20° and −80°C. Plasma samples were spiked with 750ng/mL or 15,000ng/mL drug. At both concentrations 6 Freeze/Thaw cycles were shown to be allowable for samples stored at both temperatures. Bias observed (upon 6 Freeze/Thaw cycles): At −20°C: 750ng/mL: −1.3% RE; 15,000ng/mL: −17.3% RE. At −80°C: 750ng/mL: 1.7% RE; 15,000ng/mL: 2.0% RE.	NCD3091rep val Page 39, Table 35 (Page 91), Table 36 (Page92), and Table 37 (Page 92) (−20°C) and Table 38 (Page 93) (−80°C)

表 4-3　PK 分析法 #2 のバリデーションの概要（続き）

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform; Report code: NCD3091rep val ([redacted]314867QB10)	
Long-term storage	Long-term storage (Long Term Stability, LTS) was assessed during validation at −20°C and −80°C up to 351 days. Bias observed: Upon 351 days at −20°C: 750ng/mL: −5.2% RE; 15,000ng/mL: −8.0% RE. Upon 351 days at −80°C: 750ng/mL: −0.8% RE; 15,000ng/mL: −6.7% RE.	NCD3091rep stab Page 12 and Page 31 NCD3091rep stab Table 16 (Page 41) and Table 17 (Page 42)
Parallelism	Performed on 3 samples originated from 3 different clinical studies: PA0008, AS0008 and PS0011. Each sample was diluted up to 1 in 32-fold and analyzed along with neat sample. Parallelism was confirmed due to the back calculated diluted-adjusted concentrations have a precision not exceeding 30% CV between the dilution samples. The precision across the dilution series did not exceed 9.6% CV. Parallelism was therefore confirmed for the disease states of Psoriatic Arthritis, Ankylosis Spondylitis and Psoriasis.	NCD3091rep val Page 15, Page 34, and Table 22 (Page 80)
Carry over	Not tested, considered not applicable for ligand binding assays	
Method performance in study UP0033: Report name: Determination of UCB4940 in Human Plasma by Electrochemiluminescent Immunoassay, in Support of Bioequivalence Study UP0033; Report code: NCD3162-UP0033rep ([redacted]315250QB20)		
Assay performed according to method validation #2; Phase 1 study		
Assay passing rate	207 out of 219 runs accepted: passing rate = 95%	NCD3162-UP0033rep Page 23, Page 24, and Table 1 (Page 25)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −2.0% to 2.0% RE; Cumulative precision observed ≤9.2%	NCD3162-UP0033rep Page 23 and Table 2 (Page 33)
QC performance	Cumulative bias range observed: 0.5% to 1.0% RE; Cumulative precision observed ≤6.6%; Cumulative %TE observed: ND	NCD3162-UP0033rep Page 23, and Table 4 (Page 88)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 6.2% of study samples and 91% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3162-UP0033rep Page 21 and Table 7 (Page 264)
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3162-UP0033rep Page 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3162-UP0033rep Table 2 (Page 33)

表 4-3　PK 分析法 #2 のバリデーションの概要（続き）

Method performance in study PS0008: Report name: Determination of UCB4940 in Human Plasma from Clinical Study PS0008 by Electrochemiluminescent Immunoassay; Report code: NCD3160-PS0008rep ([redacted]316584QB20)		
Assay performed according to method validation #2; Phase 3 study		
Assay passing rate	149 out of 161 runs accepted: passing rate = 92.5%	NCD3160-PS0008rep Page 13, Page 28, and Table 1 (Page 30)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −0.8 to 0.8% RE; Cumulative precision observed ≤3.0%	NCD3160-PS0008rep Page 13 and Table 2 (Page 36)
QC performance	Cumulative bias range observed: −4.3 to −2.3% RE; Cumulative precision observed ≤9.1% Cumulative %TE observed: ≤13.4%	NCD3160-PS0008rep Page 13 and Table 3 (Page 74)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in study PS0009 and was not repeated here.	NA
Study sample analysis/stability	From all samples tested, 96.6% fell within the established stability timeframe. Samples not meeting the LTS stability time point are reported in a separate Table.	NCD3160-PS0008rep Page 13, Page 24, and Table 13 (Page 322)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3160-PS0008rep Page 13 and Table 2 (Page 36)
Method performance in study PS0009: Report name: Determination of UCB4940 in Human Plasma from Clinical Study PS0009 by Electrochemiluminescent Immunoassay; Report code: NCD3151-PS0009rep ([redacted]294085QB20)		
Assay performed according to method validation #2; Phase 3 study		
Assay passing rate	121 out of 134 runs accepted: passing rate = 90.3%	NCD3151-PS0009rep Page 14, Page 30, and Table 1 (Page 32)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −1.6% to −1.2% RE; Cumulative precision observed ≤2.8%	NCD3151-PS0009rep Page 14 and Table 2 (Page 39)
QC performance	Cumulative bias range observed: −2.0 to 0.0% RE; Cumulative precision observed ≤10.5% Cumulative %TE observed: ≤12.2%	NCD3151-PS0009rep Page 14 and Table 8 (Page 88)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 6.7% of study samples and 81.0% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3151-PS0009rep Page 14, Page 27, and Table 13 (Page 187)
Study sample analysis/stability	From all samples tested, 97.6% fell within the established stability timeframe. Samples not meeting the LTS stability time point are reported in a separate Table.	NCD3151-PS0009rep Page 14, Page 25, and Table 18 (Page 268)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3151-PS0009rep Page 14 and Table 2 (Page 39)

表 4-3　PK 分析法 #2 のバリデーションの概要（続き）

Method performance in study PS0013: Report name: PS0013: determination of UCB4940 in human plasma from PS0013; Report code: NCD3159-PS0013rep ([redacted]316182QB20)		
Assay performed according to method validation #2; Phase 3 study		
Assay passing rate	150 out of 156 runs accepted: passing rate = 96.2%	NCD3159-PS0013rep Page 15, Page 30, Table 1 (Page 32)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −0.8 to 1.2% RE; Cumulative precision observed ≤3.5%	NCD3159-PS0013rep Page 15, Table 2 (Page 38)
QC performance	Cumulative bias range observed: −4.1 to −1.7% RE; Cumulative precision observed ≤13.8% Cumulative %TE observed: ≤13.8%	NCD3159-PS0013rep Page 15, Table 8 (Page 80)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in study PS0009 and was not repeated here.	N/A
Study sample analysis/stability	From all samples tested, 91.2% fell within the established stability timeframe. Samples not meeting the LTS stability time point are reported in separate Tables.	NCD3159-PS0013rep Page 15, Page 32, Table 18 (Page 269), Table 19 (Page 278), and Table 20 (Page 279)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3159-PS0013rep Page 15, Table 2 (Page 38)
Method performance in study PS0014 (including DV0002 and DV0006): Report name: Determination of UCB4940 in Human Plasma using the MSD platform, in support of sample analysis in the Phase 3 clinical study PS0014; Report code: NCD3274-PS0014rep ([redacted]317431QB20)		
Assay performed according to method validation #2; Phase 3 study		
Assay passing rate	53 out of 63 runs accepted: passing rate = 84.1%	NCD3274-PS0014rep Page 11 and Table 1 (Page 27)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −1.2% to 1.4% RE; Cumulative precision observed ≤3.5%	NCD3274-PS0014rep Page 11 and Table 2 (Page 30)
QC performance	Cumulative bias range observed: −4.7% to −1.6% RE; Cumulative precision observed ≤19.9% Cumulative %TE observed: ≤21.5%	NCD3274-PS0014rep Page 11 and Table 3 (Page 44)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in study PS0009 and was not repeated here.	N/A
Study sample analysis/stability	From all samples tested, 99.8% fell within the established stability timeframe. Samples not meeting the LTS stability time point are reported in a separate Table.	NCD3274-PS0014rep Page 11 and Table 12 (Page 188)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3274-PS0014rep Page 11 and Table 2 (Page 30)

表 4-3　PK 分析法 #2 のバリデーションの概要（続き）

Method performance in study PS0014 (including DV0002 and DV0006): Report name: Determination of UCB4940 in Human Plasma using the MSD platform, in support of sample analysis in the Phase III clinical study PS0014 (Analytical project report addendum 1); Report code: NCD3274-PS0014rep add1 ([redacted]317431QB20)		
Assay performed according to method validation #2; Phase 3 study		
Assay passing rate	128 out of 132 runs accepted: passing rate = 97.0%	NCD3274-PS0014rep add1 Page 11 and Table 1 (Page 29)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −0.8% to 1.0% RE; Cumulative precision observed: ≤3.2%	NCD3274-PS0014rep add1 Page 11 and Table 2 (Page 34)
QC performance	Cumulative bias range observed: −1.3% to 1.7% RE; Cumulative precision observed: ≤7.6% Cumulative %TE observed: ≤9.3%	NCD3274-PS0014rep add1 Page 11 and Table 3 (Page 67)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in study PS0009 and was not repeated here.	N/A
Study sample analysis/stability	From all samples tested, 98.4% fell within the established stability timeframe. Samples not meeting the LTS stability time point are reported in a separate Table.	NCD3274-PS0014rep add1 Page 11 and Table 9 (Page 287)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3274-PS0014rep add1 Page 11 and Table 2 (Page 34)

CV=coefficient of variation; IL-17A=interleukin-17A homodimer; IL-17F=interleukin-17F homodimer; LLOQ=lower limit of quantitation; MRD=minimum required dilution; N/A=not applicable; ND=not determined; QCs=quality controls; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation

表 4-4　PK 分析法 #3 のバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Human Plasma; Report code: NCD3248-RJQL2rep		
Method description	UCB4940 is quantitatively measured from human plasma using the electroluminescence LBA platform of Meso Scale Discovery (MSD-ECL). In this assay, a streptavidin coated MSD plate is bound with Biotin-anti-UCB4940 (Biotin-CA182_01884.0_P42) which then captures any free UCB4940 that is present in the samples. Sulfo-Tag-anti-UCB4940 (Sulfo-Tag-CA182_01878.0_P42) is then added to the plate, which then binds to the UCB4940. Once read buffer is added, this bridge is detected by a chemiluminescent signal that is generated when voltage is applied. The resulting electrochemiluminescent signal (ECL or relative light units, RLU) is directly proportional to the amount of UCB4940 present in the human plasma.		
Materials used for standard calibration curve	UCB4940, Lot# 160542		
Validated assay range	250 - 20,000ng/mL		
Material used for QCs and concentration	UCB4940 Lot# 160542; levels: 250, 500, 750, 3000, 15,000, and 20,000ng/mL spiked in Lithium Heparin normal human plasma		
MRD	1:100		
Source and lot of reagents	· Coating antibody: anti-UCB4940 idiotypic CA182_01884.0_P42, Lot# PB0005519, Source: UCB Celltech, Slough, UK · Detection antibody: anti-UCB4940 idiotypic CA182_01878.0_P42, Lot# PB0003029, Source: UCB Celltech, Slough, UK · Matrix: Lithium Heparin Healthy Subject plasma, Source: BioIVT (Westbury, NY) · Target: IL-17A, lot No. DCVA0618111, Source: R&D Systems IL-17F, lot No. 19February2016/5.7, Source: UCB (UK)		
Regression model and weighting	Five-parameter logistic (5-PL), 1/Y		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	NCD3248-RJQL2rep Page 9
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ (inter run)	−3.98% to 3.31%	NCD3248-RJQL2rep Table 2 (Page 20)
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ (inter run)	≤3.78%	NCD3248-RJQL2rep Table 2 (Page 20)

表 4-4　PK 分析法 #3 のバリデーションの概要（続き）

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Human Plasma; Report code: NCD3248-RJQL2rep		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias, inter batch) LLOQ, 250ng/mL LLOQ, 500ng/mL (backup) LQC, 750ng/mL MQC, 3000ng/mL HQC, 15,000ng/mL ULOQ, 20,000ng/mL	 −0.98% 7.59% 11.7% 4.02% 6.24% 2.54%	NCD3248-RJQL2rep Page 6
	Inter-batch %CV LLOQ, 250ng/mL LLOQ, 500ng/mL (backup) LQC, 750ng/mL MQC, 3000ng/mL HQC, 15,000ng/mL ULOQ, 20,000ng/mL	 9.58% 5.45% 6.58% 9.82% 10.9% 8.51%	NCD3248-RJQL2rep Page 6
	TE LLOQ, 250ng/mL LLOQ, 500ng/mL (backup) LQC, 750ng/mL MQC, 3000ng/mL HQC, 15,000ng/mL ULOQ, 20,000ng/mL	 10.6% 13.0% 18.3% 13.8% 17.1% 11.1%	NCD3248-RJQL2rep Page 6
Selectivity and matrix effect	Healthy subjects: Selectivity determined in 10 individual plasma samples at 250 and 15,000ng/mL level. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: −16.6% to −8.8% RE; 15,000ng/mL drug: −12.3% to −0.25% RE.	NCD3248-RJQL2rep Page 7, Table 11B (Page 38), and Table 11C (Page 39)	
	Psoriatic subjects: Selectivity determined in 10 individual plasma samples at 250ng/mL and 15,000ng/mL level. 100% of the samples spiked at 250ng/mL were within 25%, and 90% of the samples spiked at 15,000ng/mL were within 20% RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: −10.4% to −2.3% RE; 15,000ng/mL drug: −20.9% to 0.38% RE.	NCD3248-RJQL2rep Page 7, Table 12B (Page 41), and Table 12C (Page 42)	
	Psoriatic Arthritis subjects: Selectivity determined in 10 individual plasma samples at 250ng/mL and 15,000ng/mL level. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: −11.4% to 1.97% RE; 15,000ng/mL drug: −0.26% to 9.97% RE.	NCD3248-RJQL2rep Page 7, Table 13B (Page 44), and Table 13C (Page 45)	
	Ankylosis Spondylitis subjects: Selectivity determined in 10 individual plasma samples at 250ng/mL and 15,000ng/mL level. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: −14.9% to 4.89% RE; 15,000ng/mL drug: −1.58% to 9.81% RE.	NCD3248-RJQL2rep Page 7, Table 14B (Page 47), and Table 14C (Page 48)	

表 4-4　PK 分析法 #3 のバリデーションの概要（続き）

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Human Plasma; Report code: NCD3248-RJQL2rep	
Interference and specificity	Interference of IL-17A and IL-17F was tested at target levels of 4 and 8ng/mL in combination with 250ng/mL and 20,000ng/mL drug. Target interference observed at 4 and 8ng/mL target at the 250ng/mL level (bias: −30.0% [4ng/mL target] and −42.6% [8ng/mL target]). No interference observed at the 20,000ng/mL level (bias: −16.5% [4ng/mL target] and −13.9% [8ng/mL target]).	NCD3248-RJQL2rep Page 14 and Table 17 (Page 53)
Hemolysis effect	The effect of hemolysis was determined in 5 individual healthy subject plasma samples prepared at 3% hemolyzed plasma and spiked at drug levels of 250ng/mL (LLOQ) and 15,000ng/mL. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: −7.74% to −1.28% RE; 15,000ng/mL drug: −8.55% to −5.97% RE.	NCD3248-RJQL2rep Page 14 and Table 15B (Page 50)
Lipemic effect	The effect of hyperlipemia was determined in 5 individual healthy subject plasma samples containing approximately 400mg/dL of triglycerides and spiked at drug levels of 250ng/mL (LLOQ) and 15,000ng/mL. 80% of the samples spiked with 250ng/mL were within 25%, and 100% of the samples spiked with 15,000ng/mL were within 20% RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: −44.7% to −7.73% RE; 15,000ng/mL drug: −11% to −7.62% RE.	NCD3248-RJQL2rep Page 14 and Table 16B (Page 52)
Dilution linearity and hook effect	Dilution linearity: Demonstrated using a starting dilution of 250µg/mL. Samples were diluted up to a factor of 400. The observed range of bias observed at the 20, 80, and 400 dilution level ranged from −12.9% to −6.35% RE. Hook effect (prozone): No hook effect observed at concentrations up to 250µg/mL drug.	NCD3248-RJQL2rep Page 11 and Table 5 (Page 28) NCD3248-RJQL2rep Page 11 and Table 6 (Page 29)
Bench-top/process stability	Plasma samples spiked with 750 or 15,000ng/mL drug and incubated up to 72 hours at room temperature. Bench-top stability (room temperature stability in plasma) was confirmed up to 72 hours. Bias observed (upon 72 hours incubation): 750ng/mL: 5.80% RE; 15,000ng/mL: 0.44% RE.	NCD3248-RJQL2rep Page 11 and Table 8 (Page 33)

表 4-4　PK 分析法 #3 のバリデーションの概要（続き）

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Human Plasma; Report code: NCD3248-RJQL2rep	
Freeze-thaw stability	Six Freeze/Thaw stability cycles were assessed at −25° and −80°C. Plasma samples were spiked with 750ng/mL or 15,000ng/mL drug. At both concentrations 6 Freeze/Thaw cycles were shown to be allowable for samples stored at both temperatures. Bias observed (upon 6 Freeze/Thaw cycles): At −25°C: 750ng/mL: 3.23% RE; 15,000ng/mL: 1.44% RE. At −80°C: 750ng/mL: 3.77% RE; 15,000ng/mL: 3.54% RE.	NCD3248-RJQL2rep Page 11, Table 7A (Page 31, −25°C), and Table 7B (Page 32, −80°C)
Long-term storage	Long-term storage (Long Term Stability, LTS) was assessed during validation at −25°C and −80°C (both up to 13 days). LTS assessment is ongoing. [redacted] project code: RJLQ3; UCB reference: NCD3248. Bias observed: Upon 13 days at −25°C: 750ng/mL: 1.59% RE; 15,000ng/mL: 3.44% RE. Upon 13 days at −80°C: 750ng/mL: −1.07% RE; 15,000ng/mL: −2.02% RE.	NCD3248-RJQL2rep Page 12, Table 10A (Page 35, −25°C), and Table 10B (Page 36, −80°C)
Parallelism	Not Determined	NA
Carry over	Not tested, considered not applicable for ligand binding assays	
Method performance in study UP0034: Report name: Analysis of Samples Using an MSD-ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Human Plasma; Report code: NCD3300-UP0034rep		
Assay performed according to method validation #3; Phase 1 study		
Assay passing rate	14 out of 14 runs accepted: passing rate = 100%	NCD3300-UP0034rep Page 5
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: −4.87% to 3.90% RE; Cumulative precision observed ≤3.07%	NCD3300-UP0034rep Page 32
QC performance	Cumulative bias range observed: −6.38% to 16.0% RE; Cumulative precision observed ≤5.39% Cumulative %TE observed: ND	NCD3300-UP0034rep Page 5
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 13.1% of study samples and 100% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3300-UP0034rep Page 8 and Table 7 (Page 35)
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3300-UP0034rep Page 6
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3300-UP0034rep Table 5 (Page 32)

CV=coefficient of variation; IL-17A=interleukin-17A homodimer (also referred to as IL-17AA); IL-17F=interleukin-17F homodimer (also referred to as IL-17FF); LLOQ=lower limit of quantitation; MRD=minimum required dilution; N/A=not applicable; ND=not determined; QCs=quality controls; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation

表 4-5　PK 分析法の変更及びクロスバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform; Report Code: NCD3091rep val ([redacted]314867QB10)		
Changes in method	Method validation #2 (PK Method #2) is an improved version of Method validation #1 (PK Method #1). The sheep anti-human IgG1 detection antibody utilized in Method validation #1 has been replaced for an anti-UCB4940 idiotypic antibody (CA182_01878.0_P42).		
New validated assay range if any	Range validated in Method #1: 150ng/mL to 18,000ng/mL. Range validated in Method #2: 250 - 20,000ng/mL.		
Validation parameters	Cross-validation performance		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ (inter batch)	−2.0% to 2.2%	NCD3091rep val Page 28
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ (inter batch)	≤3.3%	NCD3091rep val Page 28
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5 QCs	−2.4% to 13.0%	NCD3091rep val Page 14 and Table 13 (Page 59)
	Inter-batch % CV	≤12.7%	NCD3091rep val Page 14 and Table 13 (Page 59)
	Percent TE	≤27.0%	NCD3091rep val Page 14 and Table 14 (Page 59)
Cross-validation	ISR method comparison was performed to compare Method validation #1 (MWI 4915) with Method validation #2 (MWI 4741). As these data are for information only, no criteria were set. ISR samples from clinical studies: PA0008 (Psoriatic Psoriasis, 27 samples), AS0008 (Ankylosis Spondylitis, 26 samples) and PS0011 (Psoriasis, 59 samples) were used. The ISR% difference of the 27 PA0008 samples ranged from −21.3% and 9.9%. The ISR% difference of the 26 AS0008 samples ranged from −17.7% and 93.2%. The ISR% difference of the 59 PS0011 samples ranged between 0.7% and 35.8%. The overall sample passing rate observed was 97.3% and thus more than 67% of the ISR% difference was below 30%.	NCD3091rep val Page 40, Appendix 7, Appendix 8, and Appendix 9	
List other parameters	N/A	N/A	

CV=coefficient of variation; IL-17A=interleukin-17A homodimer (also referred to as IL-17AA); IL-17F=interleukin-17F homodimer (also referred to as IL-17FF); LLOQ=lower limit of quantitation; QCs=quality controls; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation

4.2 薬物動態結果の要約

表 4-6 生物薬剤学的試験の PK パラメータの要約

Study	Phase/ population	Study Objectives	BKZ treatment	BKZ dose, route of administration (N)	BKZ PK parameter (geometric mean and geometric CV %)				
					C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (days)	AUC (µg.day/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg.day/mL)	$t_{1/2}$[a] (days)
RA0124	Phase 1/ healthy study participants	To evaluate the absolute bioavailability, dose proportionality, safety, and tolerability of 2 dose levels of bimekizumab given by sc injection vs bimekizumab given by iv infusion in healthy study participants	80mg/mL histidine-based formulation 2mL vial as 1mL extractable volume P2 drug substance Batch # BX1012258	80mg single dose sc injection (N=10)	7.273 (21.7)	6.017 (4.00, 13.01)	309.6 (21.7)	296.9 (22.0)	24.69 (18.5, 29.2)
				160mg single dose sc injection (N=10)	13.23 (37.4)	6.011 (4.00, 13.01)	596.3 (24.9)	574.6 (24.9)	27.81 (13.3, 34.8)
				160mg single dose iv injection (N=10)	56.51 (30.7)	0.063 (0.04, 0.21)	944.6 (20.5)	915.0 (20.0)	28.25 (23.3, 33.6)
UP0031	Phase 1/ healthy study participants	To determine the relative bioavailability of a 160mg sc dose of bimekizumab, given as 2×80mg (histidine-based) or 1×160mg (acetate-based)	80mg/mL histidine-based formulation 2mL vial as 1mL extractable volume P2 drug substance Batch # BX1013576 160mg/mL acetate-based formulation P3 drug substance 2mL vial as 1mL extractable volume Batch # BX1013577	2×80mg single dose histidine-based sc injection (N=6)	21.29 (18.0)	4.028 (2.01, 6.03)	653.8 (24.8)	617.2 (21.4)	17.23 (11.5, 30.5)
				1×160mg single dose acetate-based sc injection (N=6)	18.20 (16.0)	5.917 (4.02, 6.03)	628.3 (18.1)	581.7 (17.0)	21.54 (19.3, 23.6)
UP0033	Phase 1/ healthy study participants	BE study to compare BKZ-SS-1mL P5 and BKZ-AI-1mL P5 vs BKZ-TN P4 in healthy study participants	160mg/mL acetate-based formulation 1mL PFS P4 drug substance (TN) P5 drug substance (SS and AI) Batch # BX256593 (TN), BX256685 (SS), and BX256673 (AI)	320mg single dose BKZ-SS-1mL (N=63)[b]	30.10 (28.0)	5.999 (2.95, 15.0)	1083 (31.1)	1055 (30.6)	24.14 (10.3, 37.2)
				320mg single dose BKZ-AI-1mL (N=63)	30.63 (22.9)	6.963 (2.99, 13.0)	1129 (29.9)	1098 (28.8)	23.56 (13.2, 39.8)
				320mg single dose BKZ-TN (N=63)	31.18 (30.5)	5.031 (1.97, 12.1)	1107 (32.1)	1080 (32.0)	22.48 (14.7, 35.5)

表 4-6　生物薬剤学的試験の PK パラメータの要約（続き）

Study	Phase/ population	Study Objectives	BKZ treatment	BKZ dose, route of administration (N)	BKZ PK parameter (geometric mean and geometric CV %)				
					C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (days)	AUC (µg.day/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg.day/mL)	$t_{1/2}$[a] (days)
DV0002/ DV0006	Phase 3/ study participants with PSO (substudies of PS0014)	To evaluate self-injection of BKZ-SS-1mL P5 and BKZ-AI-1mL P5 vs injection by study personnel of BKZ-TN P4 (PS0014)	160mg/mL acetate-based formulation 1mL PFS P4 drug substance (TN) (PS0014) P5 drug substance (SS and AI) (DV0002 and DV0006) Batch #s: DV0002: 260564, 260565, 269061, and 269121 DV0006: 264132, 264133, 264134, 264135, 274274, 274275, 278242, and 278244	(Note: Ns represent Pool S4) 320mg Q4W BKZ-SS-1mL (N=74)	Trough bimekizumab plasma concentrations were generally consistent across visits for both investigational device presentations, regardless of whether the visit followed self-injection using the investigational device presentations or injection by study personnel using the bimekizumab TN. Overall, there were no clinically meaningful differences observed in bimekizumab plasma concentrations between investigational device presentations, injection by study personnel vs self-injection, and injection sites.				
				320mg Q8W BKZ-SS-1mL (N=28)					
				320mg Q4W BKZ-AI-1mL (N=72)					
				320mg Q8W BKZ-AI-1mL (N=30)					

AUC=area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last quantifiable concentration; BE=bioequivalence; BKZ=bimekizumab; BKZ-AI-1mL=BKZ 320mg Process 5 drug substance administered using 2×1mL auto-injector; BKZ-SS-1mL=BKZ 320mg Process 5 drug substance administered using 2×1mL safety syringe; BKZ-TN=BKZ 320mg Process 4 drug substance administered using 2×1mL [redacted] syringe; C_{max}=maximum observed plasma drug concentration; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; ISS=Integrated Summary of Safety; iv=intravenous; P=process; PFS=prefilled syringe; PK=pharmacokinetic; PSO=psoriasis; Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks; sc=subcutaneous; t_{max}=time of observed C_{max}; $t_{1/2}$=apparent terminal half-life

a Median (minimum-maximum) for t_{max} and $t_{1/2}$.

b Data from 1 study participant in this group were excluded from the AUC, $AUC_{(0-t)}$, and $t_{1/2}$ calculations due to missing data after Day 28.

Data source: RA0124 CSR Table 8-1; UP0031 CSR Table 8-1; UP0033 CSR Table 8-1; DV0002 CSR Section 9; DV0006 CSR Section 9; ISS Table 11.4.1

目次

1. 背景及び概観 8
1.1 緒言 8
1.2 BKZ の薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要 8
1.3 臨床薬理評価 10
1.3.1 薬物動態評価 10
1.3.2 薬力学評価 10
1.3.3 安全性評価 10
1.3.4 抗薬物抗体評価 10
1.3.5 中和抗体評価 11
1.4 BKZ の臨床薬理評価のまとめ 11
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 12
2.2 臨床薬理試験 12
2.2.1 第 I 相臨床試験 12
2.2.1.1 UP0008 試験［UP0008 CSR］ 12
2.2.1.2 PA0007 試験［PA0007 CSR］ 15
2.2.1.3 UP0042 試験［UP0042 CSR］ 17
2.2.1.4 UP0034 試験［UP0034 CSR］ 19
2.2.2 第 II 相臨床試験 21
2.2.2.1 PS0010 試験［PS0010 CSR］ 22
2.2.2.2 PS0011 試験［PS0011 CSR］ 22
2.2.2.3 PS0016 試験［PS0016 CSR］ 23
2.2.2.4 PS0018 試験［PS0018 CSR］ 26
2.2.3 第 III 相臨床試験 27
2.2.3.1 PS0008 試験［PS0008 Interim CSR］ 27
2.2.3.2 PS0009 試験［PS0009 Interim CSR］ 29
2.2.3.3 PS0013 試験［PS0013 Interim CSR］ 31
2.2.3.4 PS0014 試験［PS0014 Interim CSR］ 33
2.2.4 CL0446 解析：血漿中 BKZ 濃度及び 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薬物動態／薬力学モデル 38
2.2.5 CL0485 解析：第 II 相及び第 III 相臨床試験の全データに基づく母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析 41
2.2.5.1 BKZ の母集団薬物動態モデル 41
2.2.5.2 PASI 改善率及び IGA 改善率に関する BKZ の母集団薬物動態／薬力学モデル 43
2.2.6 BKZ の用量-曝露-安全性 49
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 50
3.1 全被験者における単回投与後の薬物動態の要約 50
3.1.1 吸収 52
3.1.2 分布 52
3.1.3 排泄 52
3.2 QTc 及び安全性に関する曝露-反応 52
3.3 BKZ の薬力学 52

3.4 BKZ の薬物動態に与える内因性要因の影響 53
3.4.1 年齢 53
3.4.2 性別 53
3.4.3 人種及び民族 53
3.4.4 腎機能障害 54
3.4.5 肝機能障害 54
3.4.6 体重 54
3.4.7 抗薬物抗体 54
3.4.8 罹病期間 55
3.4.9 ベースラインの PASI スコア 55
3.4.10 乾癬病型 55
3.5 BKZ の薬物動態に与える外因性要因の影響 55
3.5.1 薬物相互作用 55
3.5.1.1 BKZ の薬物相互作用試験を未実施とした論理的根拠 55
3.5.2 過去の生物学的製剤の使用歴 58
3.5.3 インフルエンザワクチンとの併用投与 58
3.6 免疫原性 58
3.6.1 全体集団 58
3.6.2 PS0014 試験における免疫原性の結果 59
3.6.3 日本人集団 61
3.7 用法・用量（案）の設定根拠 61
3.7.1 第 II 相臨床試験の用法・用量 62
3.7.2 第 III 相臨床試験の用法・用量 62
3.7.3 用法・用量（案） 64
4. 特別な試験 66
5. 付録 66

表

表 1-1 臨床薬理評価に用いた試験の概要 9
表 2-1 BKZ の薬物動態パラメータ －UP0008 試験（PK-PPS） 14
表 2-2 BKZ の薬物動態パラメータ －PA0007 試験（PK-PPS） 16
表 2-3 日本人及び白人被験者の BKZ の薬物動態パラメータ －UP0042 試験（PK-PPS） 18
表 2-4 BKZ の薬物動態パラメータ －UP0034 試験（PK-PPS） 20
表 2-5 ワクチン接種後 4 週間にインフルエンザワクチンに対するセロコンバージョン反応が認められた被験者の割合 －UP0034 試験（PD-PPS） 21
表 2-6 Week 1 及び 12 時点の血漿中 BKZ 濃度 －PS0010 試験（PK-PPS） 22
表 2-7 BKZ の母集団薬物動態最終モデルのパラメータ －CL0485 解析 41
表 2-8 Week 52/56 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の導入期間+維持期間の有害事象 －Pool S2A 50
表 3-1 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に BKZ を単回投与した時の薬物動態パラメータ 51
表 3-2 薬物相互作用の要約 57
表 5-1 臨床薬理の評価に用いた第 I 相臨床試験の概要 67

表 5-2　臨床薬理の評価に用いた第 II 相及び III 相臨床試験の概要 69

図

図 2-1　静脈内単回投与後の各用量群における個々の被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移 －UP0008 試験（PK-PPS） 13
図 2-2　評価対象病変の LSS のベースラインからの平均変化率 －UP0008 試験（FAS） 15
図 2-3　静脈内反復投与後の各用量群における個々の被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移 －PA0007 試験（PK-PPS） 16
図 2-4　高用量併合 BKZ 群及び PBO 群の PASI90 改善率の経時的推移 －PA0007 試験（PD-PPS） 17
図 2-5　BKZ 320mg の皮下投与を受けた日本人及び白人被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移並びに個々の被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移（幾何平均：左側、被験者別：右側）－UP0042 試験（PK-PPS） 19
図 2-6　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移 －UP0034 試験（PK-PPS） 20
図 2-7　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移 －PS0016 試験（PK-PPS） 24
図 2-8　PASI100 改善率の推移 －PS0016 試験（FAS、NRI） 25
図 2-9　PASI90 改善率の推移 －PS0016 試験（FAS、NRI） 25
図 2-10　PS0016 試験の割付投与群別の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移 －PS0018 試験（PK-PPS） .26
図 2-11　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（導入期間+維持期間）－PS0008 試験（PK-PPS） 29
図 2-12　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（導入期間+維持期間）－PS0009 試験（PK-PPS） 30
図 2-13　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（導入期間+無作為化離脱期間）－PS0013 試験（AMS） ...32
図 2-14　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（Week 0～48）－PS0014 試験コホート A（CAPK-PPS） ...35
図 2-15　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（Week 0～48）－PS0014 試験コホート B 全体（CBPK-PPS） 36
図 2-16　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（Week 0～48）－PS0014 試験コホート B 尋常性乾癬（CBPSOPK-PPS） 36
図 2-17　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（Week 0～48）－PS0014 試験コホート B 乾癬性紅皮症（CBEPPK-PPS） 37
図 2-18　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（Week 0～48）－PS0014 試験コホート B 膿疱性乾癬（CBGPPPK-PPS） 37
図 2-19　Week 16 の PASI90 及び PASI100 改善率のシミュレーション結果 －CL0446 解析 40
図 2-20　BKZ の母集団薬物動態最終モデルを用い各共変量について算出した曝露パラメータ比の Q4W 及び Q8W の投与間隔でのフォレストプロット －CL0485 解析 43
図 2-21　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 －CL0485 解析 44
図 2-22　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 －CL0485 解析 45
図 2-23　PASI 改善率の曝露-反応最終モデルに基づく抗 BKZ 抗体陰性、ベースライン PASI スコア 18.5 の非アジア人（中欧／東欧ヨーロッパ）65 歳男性被験者の異なる体重カテゴリー別の時間に対する PASI 改善率のシミュレーション －CL0485 解析 46
図 2-24　IGA 改善率の曝露-反応最終モデルに基づく抗 BKZ 抗体陰性、ベースライン IGA スコア 3 の典型的な非アジア人/日本人 65 歳男性被験者の時間に対する IGA 改善率のシミュレーション －CL0485 解析 48

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	adalimumab	アダリムマブ
ADAb	anti-drug antibody(ies)	抗薬物抗体
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
AMS	Active Medication Set	実薬投与解析対象集団
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
AUC_{tau}	area under the plasma concentration time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
BLQ	below the limit of quantification	定量限界下限値未満
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CAPK-PPS	Cohort A Pharmacokinetics Per-Protocol Set	コホート A 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
C_{av}	average concentration	平均血漿中濃度
CBEPPK-PPS	Cohort B Erythrodermic Psoriasis Pharmacokinetics Per-Protocol Set	コホート B 乾癬性紅皮症治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
CBGPPPK-PPS	Cohort B Generalized Pustular Psoriasis Pharmacokinetics Per-Protocol Set	コホート B 膿疱性乾癬治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
CBPK-PPS	Cohort B Pharmacokinetics Per-Protocol Set	コホート B 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
CBPSOPK-PPS	Cohort B Psoriasis Pharmacokinetics Per-Protocol Set	コホート B 尋常性乾癬治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
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
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max, ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態の最高血漿中濃度
$C_{min, ss}$	minimum plasma concentration at steady state	定常状態の最低血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C_{trough}	trough concentration	血漿中濃度トラフ値
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP450	cytochrome P450	シトクロム P450

略語（略称）	内容	
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%効果濃度
EF_{half}	time to reach half maximum effect	50%効果に達するまでの時間
E_{max}	maximal effect	最大効果
EP	erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GeoCV	geometric coefficient of variation	幾何変動係数
GeoMean	geometric mean	幾何平均値
GPP	generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
hERG	human ether-a-go-go-related gene	—
HI	hemagglutination inhibition	赤血球凝集抑制
IGA	Investigator’s Global Assessment	医師による全般的評価
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IIV	inter-individual variability	個体間変動
IL	interleukin	インターロイキン
IMP	investigational medicinal product	治験薬
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
iv	intravenous	静脈内投与
Ka	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K_{out}	first-order removal rate constant	一次消失速度定数
LD	loading dose	初回用量
LLOQ	lower limit of quantification	定量限界下限値
LSS	lesion severity score	病変重症度スコア
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NC	not calculated	算出不能
NRI	non-responder imputation	—
OL	Open-label	非盲検
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
PD-PPS	Pharmacodynamics Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PK-PPS	Pharmacokinetics Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Pop-PK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	—	心電図上の P 波と R 波の間の時間
PsA	psoriatic arthritis	関節症性乾癬

略語（略称）	内容	
PSO	psoriasis	尋常性乾癬
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
Q8W	every 8 weeks	8 週間隔
QRS	—	心電図上の Q 波と S 波の間の時間
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
RR	—	心電図上の R 波と R 波の間の時間
RSE	relative standard error	相対標準誤差
RUV	residual unexplained variability	説明できない残差変動
sc	subcutaneous	皮下投与
SFU	Safety Follow-Up	安全性追跡調査
SHR	shrinkage	—
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
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{max, ss}$	time to maximum plasma concentration at steady state	定常状態の最高血漿中濃度到達時間
TN	[redacted] syringe	[redacted] 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
WT	weight	体重

用語の定義

用語	定義
ACR20/50/70	ベースラインと比較して、腫脹関節数及び圧痛関節数にそれぞれ20%以上、50%以上及び70%以上の改善を認め、残るACRコアセット5項目（患者による関節炎の疼痛評価、患者による疾患活動性の全般的評価、医師による疾患活動性の全般的評価、HAQ-DIスコア、CRP）のうち3項目以上にそれぞれ20%以上、50%以上及び70%以上の改善を認めた場合
PASI50/75/90/100	PASIスコアのベースラインから50%以上、75%以上、90%以上又は100%の減少（改善）

1. 背景及び概観

1.1 緒言

UCB は中等度～重度の尋常性乾癬及び他の炎症性疾患を有する成人患者に対する治療薬としてビメキズマブ（BKZ）を開発中である。本概要は、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の治療への BKZ の使用を支持するものである。

BKZ の臨床薬理プログラムでは、健康被験者及び尋常性乾癬を有する被験者を対象に、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。

臨床薬理プログラムから得られた結果は以下の検討に用いた。

- 申請予定の適応症及び体重に基づく部分集団における用量選択の裏付け
- 内因性要因［年齢、体重、人種、性別、抗 BKZ 抗体、地域、腎機能及び肝機能、罹病期間、ベースラインの PASI スコア、ベースラインの医師による全般的評価（IGA）スコア］又は外因性要因（インフルエンザワクチン、過去の生物学的製剤の使用歴）の BKZ の PK 及び有効性への影響の検討、並びにこれらの要因に基づいた部分集団に対する用量調整の必要性についての評価
- 用量と曝露との関係性並びに曝露と臨床反応及び安全性との関係性の確立
- 製造工程、製剤処方及び包装形態の変更の裏付け（M2.7.1.3.4 項、M2.7.1.3.3 項及び M2.7.1.3.5 項）
- 自己注射及び異なる投与部位への投与の裏付け（M2.7.1.3.6.1 項及び M2.7.1.3.6.2 項）
- 免疫原性並びに免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響の評価［免疫原性に関する統合概要（ISI）］

1.2 BKZ の薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要

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た（表 1-1）。臨床薬理試験は以下に示す 4 試験であり、要約は 2.2.1 項に示した。

- 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）
- 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。臨床薬理試験並びに有効性及び安全性試験のデザイン特性及び主な結果は表 5-1（第 I 相臨床試験）及び表 5-2（第 II 相及び第 III 相臨床試験）に示した。なお、生物薬剤学試験については、M2.7.1 項に示した。

- 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）

各臨床試験の原薬及び製剤に関連する情報については、M2.7.1（表 1-1）に示した。血漿中 BKZ 濃度及び抗 BKZ 抗体の測定に用いた生物学的分析法については、M2.7.1（表 1-2）に示した。

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（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（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 ISI に示し、その要約を 3.6 項に示した。

表 1-1　臨床薬理評価に用いた試験の概要

試験番号	目的	母集団 PK 又は PK/PD 解析	PD/有効性 [a]	PK 検体採取方法
初期薬物動態/忍容性				
軽度～中等度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 I 相臨床試験				
UP0008	安全性、PK 及び PD を評価する First-in-human 試験	X [b]	X	Intensive
関節症性乾癬を有する被験者を対象とした第 I 相臨床試験				
PA0007	安全性、PK 及び PD を評価する反復投与試験		X	Sparse
健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験				
RA0124	2 種類の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	X [b]		Intensive
UP0031	2 種類の異なる製剤を用いてバイオアベイラビリティ、PK 及び忍容性を評価する単回投与試験	X [b]		Intensive
UP0033	市販予定製剤と第 III 相臨床試験で用いた製造工程による原薬で比較する単回投与生物学的同等性試験			Intensive
UP0042	日本人及び白人健康被験者を対象に安全性、忍容性及び PK を評価する単回投与試験	X [b]		Intensive
UP0034	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			Intensive
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 II 相有効性及び安全性臨床試験				
PS0010	安全性、有効性、PK 及び PD を評価する用量設定試験	X [c,d]	X	Sparse
PS0011	長期投与における安全性、忍容性、有効性、PK 及び PD を評価する PS0010 試験の継続投与試験	X [d]	X	Sparse
PS0016	第 III 相臨床試験で用いる維持用量を選択するための PK、PD 及び安全性試験	X [c,d]	X	Sparse
PS0018	長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する PS0016 試験の継続投与試験		X	Sparse
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 III 相有効性及び安全性臨床試験				
PS0008	BKZ とアダリムマブを比較する実薬対照試験	X [d]	X	Sparse
PS0009	BKZ と PBO 及びウステキヌマブを比較する PBO 及び実薬対照試験	X [d]	X	Sparse
PS0013	BKZ と PBO を比較する無作為化離脱試験	X [d]	X	Sparse
中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象としたその他の第 III 相臨床試験				
PS0014	コホート A：長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する長期試験 コホート B：(本邦のみ) 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長期投与における安全性、忍容性、有効性及び PK を評価する長期試験		X	Sparse
DV0002	自己注射用製剤の臨床使用を評価するための PS0014 試験 (コホート A) のサブスタディ [e]			Sparse
DV0006	自己注射用製剤の臨床使用を評価するための PS0014 試験 (コホート A)のサブスタディ [e]			Sparse

BA：バイオアベイラビリティ、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、PSO：尋常性乾癬

a PD or efficacy data were collected in these studies; those studies included in the PK/PD analyses are signified in the “Pop-PK or PK/PD” column.

試験番号	目的	母集団 PK 又は PK/PD 解析	PD/有効性 [a]	PK 検体採取方法

b CL0453: Population PK to estimate absolute BA following sc administration.
c CL0446: Population PK and PK/PD analysis in study participants with PSO at the end of Phase 2.
d CL0485: Population PK and PK/PD analysis in study participants with PSO at the end of Phase 3.
e Device presentation substudies DV0002 and DV0006 are discussed in Module 2.7.1 Section 2.2. PS0014 is an ongoing open-label extension study (Section 2.2.3.4).

1.3 臨床薬理評価

1.3.1 薬物動態評価

BKZ の PK を明らかにするため、血漿中 BKZ 濃度を測定した。各試験の PK 測定用検体の採取方法（intensive 又は sparse）を表 1-1 に示した。各試験で用いた BKZ の分析方法の詳細を M2.7.1.1.2.1 項に示した。

頻回採血で収集した個々の血漿中 BKZ 濃度時間データは、ノンコンパートメント法を用いた PK 解析方法で解析した。主要な PK パラメータとして、AUC、C_{max} 及び t_{max} を算出した。個々の試験の PK 解析の詳細については、個々の CSR に示した。

また、健康被験者を対象とした母集団 PK 解析（M2.7.1.2.3.1 項：CL0453 解析）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非線形混合効果モデルを用いた母集団 PK 解析（2.2.4 項：CL0446 解析及び 2.2.5 項：CL0485 解析）を実施した。

1.3.2 薬力学評価

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）。これらの評価項目の統計解析に加え、曝露-反応関係を確立するため母集団 PK/PD 解析を実施した（2.2.4 項及び 2.2.5 項）。

1.3.3 安全性評価

安全性評価の要約は M2.7.4 項に示した。本概要に含めた安全性データは、第 I～III 相臨床試験の治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の評価、並びに第 III 相臨床試験のバイタルサイン、心電図及び臨床検査値の評価であった。

1.3.4 抗薬物抗体評価

すべての臨床試験で、ヒト血漿中の抗 BKZ 抗体発現について溶液・リガンド結合法を用いて測定した。抗 BKZ 抗体の検出には、段階的な分析アプローチ（スクリーニングアッセイ及び確認アッセイ）を用いた。確認アッセイで陽性と判定された検体に対して、抗体価アッセイで抗体価を測定した。すべてのアッセイ（スクリーニング、確認及び抗体価）は抗体ブリッジングアッセイであり、同じアウトライン及びフォーマットを用いている。

抗 BKZ 抗体の分析方法の詳細、並びに BKZ の免疫原性の全評価及び免疫原性が PK、PD、安全性及び有効性に及ぼす影響については ISI に示した。

1.3.5 中和抗体評価

尋常性乾癬を有する被験者から検出された抗 BKZ 抗体によって BKZ の標的であるインターロイキン（IL）-17 との結合が中和されるか否かを判定するため、競合リガンド結合アッセイ法を開発した（第 III 相臨床試験のみで実施）。中和抗体分析法の詳細、並びに中和抗体が PK、PD、安全性及び有効性に及ぼす影響については ISI に示した。

1.4 BKZ の臨床薬理評価のまとめ

臨床薬理プログラムから得られた主な所見を以下に示す。

- UP0042 試験で健康被験者を対象に BKZ を 80～320mg の用量範囲で単回投与した結果、日本人被験者と白人被験者で BKZ の PK は同様であった
- PS0009 試験で尋常性乾癬を有する被験者を対象に BKZ 320mg を 4 週間隔（Q4W）で投与した結果、日本人集団と全体集団で BKZ の PK は同様であった
- PS0014 試験コホート B で尋常性乾癬、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 320mg を Q4W 又は 8 週間隔（Q8W）で投与した結果、BKZ の PK は 3 つの乾癬病型間で同様であった
- 健康被験者を対象とした皮下投与後の BKZ のバイオアベイラビリティは 70.1%であった
- 健康被験者を対象とした単回投与試験では、検討した用量範囲（80～320mg）で BKZ の PK は線形性を示し、$t_{1/2}$ は用量に依存せず 19～26 日の範囲内であった
- 尋常性乾癬を有する被験者を対象とした反復皮下投与後の血漿中 BKZ 濃度は、検討した用量範囲（64～480mg）で用量比例的な増加が認められた。CL/F 及び V/F に時間に依存した変化は認められなかった
- CL0485 解析の母集団 PK 解析の結果、中等度～重度の尋常性乾癬を有する体重 87kg（PK/PD データセットの体重の中央値）の典型的な被験者の CL/F は 0.337L/日、V/F は 11.2L と推定された。中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者の $t_{1/2}$ は 23 日であった
- 抗 BKZ 抗体の PK、有効性及び安全性への影響は臨床的に意味のあるものではなく、用量調整の必要はないと考えられた
- 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。BKZ の PK に対する年齢、地域、肝機能、抗 BKZ 抗体価、又は過去の生物学的製剤の使用歴の影響はなかった
- 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。母集団 PK モデルにおいて、人種は CL/F に対する統計学的に有意な共変量であったが、曝露-反応モデルに基づくシミュレーションで、異なる人種集団で用量調整の必要はないことが示された
  - 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。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

- BKZ 320mg Q4W 群では、口腔カンジダ症、皮膚炎／湿疹及び細菌感染の発現率が高い傾向が認められた［安全性に関する統合概要（ISS Section 6.14.1.3）］。ただし、これらの有害事象の発現頻度は低く、重症度も軽度～中等度であったことから、維持療法としての Q4W での投与のベネフィット／リスクは良好であった（M2.5.6 項）
- 健康被験者では、BKZ 用量がインフルエンザワクチン接種による抗体産生に影響を及ぼすことはなかった
- 製造工程、製剤処方、投与部位、自己投与及び包装形態が BKZ の PK に影響を及ぼすことはなかった。そのため、BKZ は PK への影響なく患者による自己投与が可能であることが示唆された

2. 個々の試験結果の要約

第 I 相臨床試験のデザイン及び主な結果を 2.2.1 項に示した。また、第 II 相及び第 III 相試験の主な PK 及び PD の結果を、それぞれ 2.2.2 項及び 2.2.3 項に示した。個々の試験の免疫原性の結果は各 CSR に示し、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の結果は ISI に要約した。ISI には PS0014 試験が含まれていないため、PS0014 試験の抗 BKZ 抗体及び中和抗体の結果は 3.6.2 項に示した。

母集団 PK/PD 解析（CL0446 解析及び CL0485 解析）の結果を、それぞれ 2.2.4 項及び 2.2.5 項に示した。皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティの算出を目的とした母集団 PK 解析（CL0453 解析）は、M2.7.1.2.3.1 項に示した。

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

BKZ はモノクローナル抗体であるため、本臨床開発プログラムではヒト生体試料を用いた *in vitro* での透過試験、代謝試験又は薬物代謝相互作用試験は実施しなかった。

2.2 臨床薬理試験

2.2.1 第 I 相臨床試験

BKZ の第 I 相臨床試験には、UP0008 試験（First-in-Human 試験）、RA0124 試験及び UP0031 試験（バイオアベイラビリティ試験）、UP0033 試験（生物学的同等性試験）、UP0042 試験（日本人及び白人健康被験者を対象とした試験）、UP0034 試験（インフルエンザワクチン試験）が含まれた。また、PA0007 試験（関節症性乾癬を有する被験者を対象とした試験）も実施された。

各試験の詳細は表 5-1 に、その要約を以下に示した。RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 試験の結果の要約はそれぞれ M2.7.1.2.1.1 項、M2.7.1.2.1.2 項及び M2.7.1.2.1.3 項に示した。

2.2.1.1 UP0008 試験［UP0008 CSR］

本試験は、軽度～中等度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、BKZ 又はプラセボ（PBO）を単回静脈内投与する被験者／医師盲検、無作為化、用量漸増試験であった。BKZ 用量

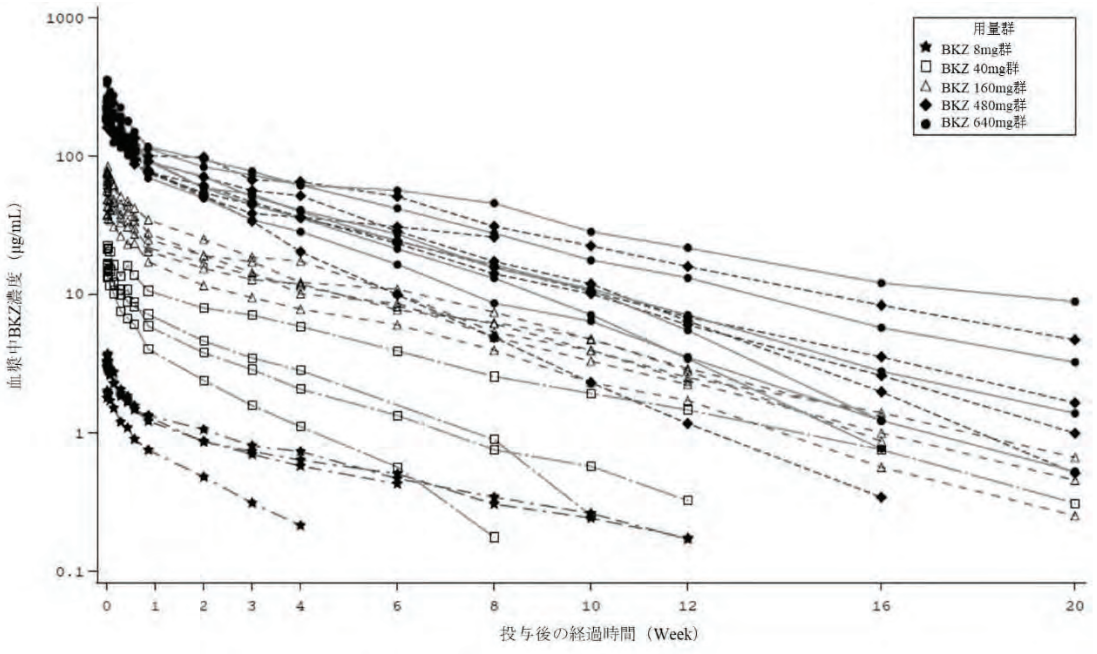
として 8mg（4 例）、40mg（4 例）、160mg（6 例）、480mg（6 例）及び 640mg（6 例）を投与した。いずれの被験者も静脈内投与時間は 60 分であった。

2.2.1.1.1 薬物動態の結果

用量群別の個々の被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移を図 2-1 に、BKZ の PK パラメータを表 2-1 に示した。

静脈内投与後の血漿中 BKZ 濃度時間推移は、検討した用量範囲で二相性の分布及び線形の消失相を示した（$t_{1/2}$ の幾何平均値は 17.13～22.02 日）。血漿中 BKZ 濃度の用量比例的な増加及び曝露（C_{max} 及び AUC）の用量比例的な線形増加が認められた。V/F の幾何平均値は 4.248～5.818L（末梢組織への限定的な分布を示す）、CL/F の幾何平均値は 0.1455～0.1866L/日であった。

図 2-1 静脈内単回投与後の各用量群における個々の被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移 – UP0008 試験（PK-PPS）



BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Data source: unique graph based on UP0008 CSR Table 7.1 (Listing 5.3)

表 2-1 BKZ の薬物動態パラメータ －UP0008 試験（PK-PPS）

パラメータ (単位)	BKZ 用量群				
	8mg N=4	40mg N=4	160mg N=6	480mg N=6	640mg N=6
C_{max} (μg/mL)					
幾何平均値	2.929	17.54	60.87	211.1	260.0
幾何変動係数(%)	27.09	16.42	30.37	11.67	21.40
AUC (day*μg/mL)					
幾何平均値	42.82	222.7	1019	3298	3787
幾何変動係数(%)	58.22	64.15	22.03	36.27	39.03
$t_{1/2}$ (day)					
幾何平均値	21.58	17.13	22.02	20.24	20.25
幾何変動係数(%)	46.98	40.24	14.94	32.39	39.32
CL/F (L/day)					
幾何平均値	0.1866	0.1794	0.1570	0.1455	0.1690
幾何変動係数(%)	58.28	64.12	22.08	36.21	38.97
V/F (L)					
幾何平均値	5.818	4.447	4.983	4.248	4.943
幾何変動係数(%)	11.12	29.92	23.11	26.95	25.93

BKZ：ビメキズマブ、GeoCV：幾何変動係数、GeoMean：幾何平均値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団

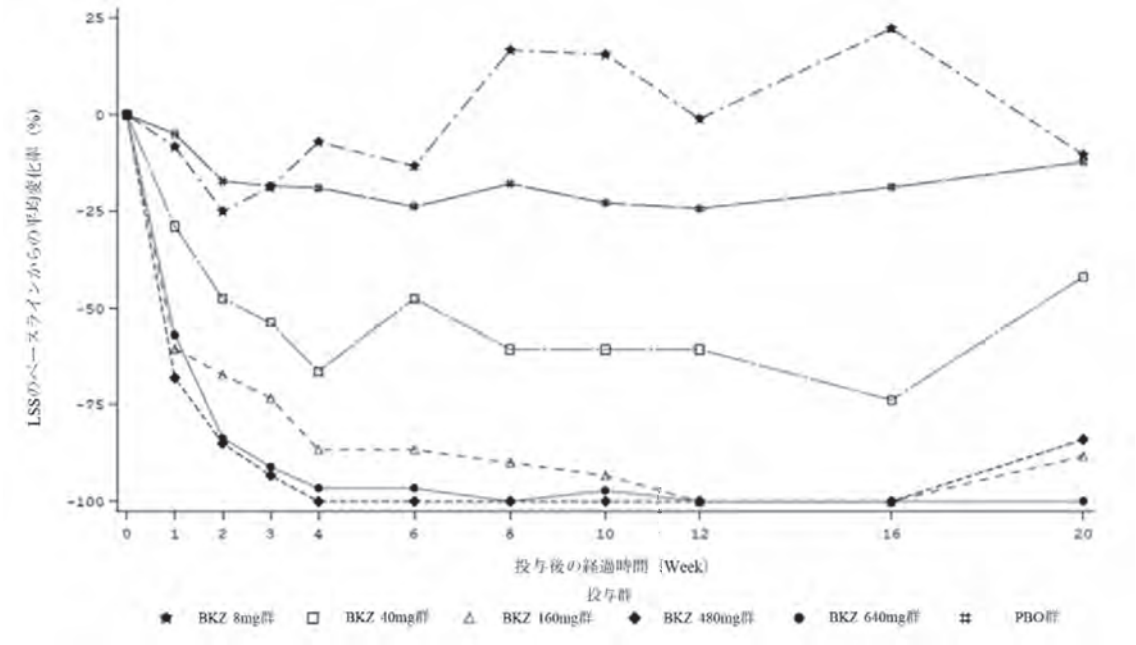
Note: GeoMeans and GeoCV(%)s were only calculated if less than one-third of the parameters were not calculated.
Data source: UP0008 CSR Table 9-1

2.2.1.1.2 薬力学の結果

用量群別の評価対象病変の病変重症度スコア（LSS）のベースラインからの平均変化率を図 2-2 に示した。

本試験では、尋常性乾癬のあらゆる特徴に関して、評価対象乾癬病変の用量依存的な改善が認められ、BKZ 単回投与後の LSS、プラーク厚、病変領域、PASI スコア及び乾癬に対する医師の全般的評価スコアが低下した。BKZ 480 及び 640mg 群では、LSS のベースラインからの低下は Week 4 に最大に達し、Week 16 まで持続した。

図 2-2　評価対象病変の LSS のベースラインからの平均変化率 －UP0008 試験（FAS）



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: Posttreatment observations on different lesions from Baseline are not included.
Data source: unique graph based on UP0008 CSR Table 8.7 (Listing 6.1)

2.2.1.1.3　結論

BKZ を静脈内投与した場合、検討した用量（8～640mg）で用量に比例した PK が示された。LSS に用量依存的な改善が認められ、この改善は BKZ 480 及び 640mg 群では Week 12 以降まで持続した。LSS では、Week 2 に 40mg 以上の BKZ 用量で PBO と比較して統計学的に有意な差が認められた。

2.2.1.2　PA0007 試験［PA0007 CSR］

本試験は、関節症性乾癬を有する外国人被験者を対象に、BKZ を反復静脈内投与した時の安全性、PK 及び PD を評価する被験者／医師盲検、無作為化、PBO 対照試験であった。BKZ による治療期間は 6 週間であり、被験者は Week 1 に負荷用量の投与を受け、その後、Week 4 及び 7 に維持用量の投与を受けた。負荷用量／維持用量として、80mg/40mg（6 例）、160mg/80mg（6 例）、240mg/160mg（20 例）及び 560mg/320mg（6 例）を用いた［治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）］。また、治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）は、PBO 群に無作為に割り付けられた 14 例のうち、12 例とした。

2.2.1.2.1　薬物動態の結果

Week 7（初回投与後 6 週間）の最終投与後の BKZ の PK パラメータを表 2-2 に、用量群別の個々の被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移を図 2-3 に示した。

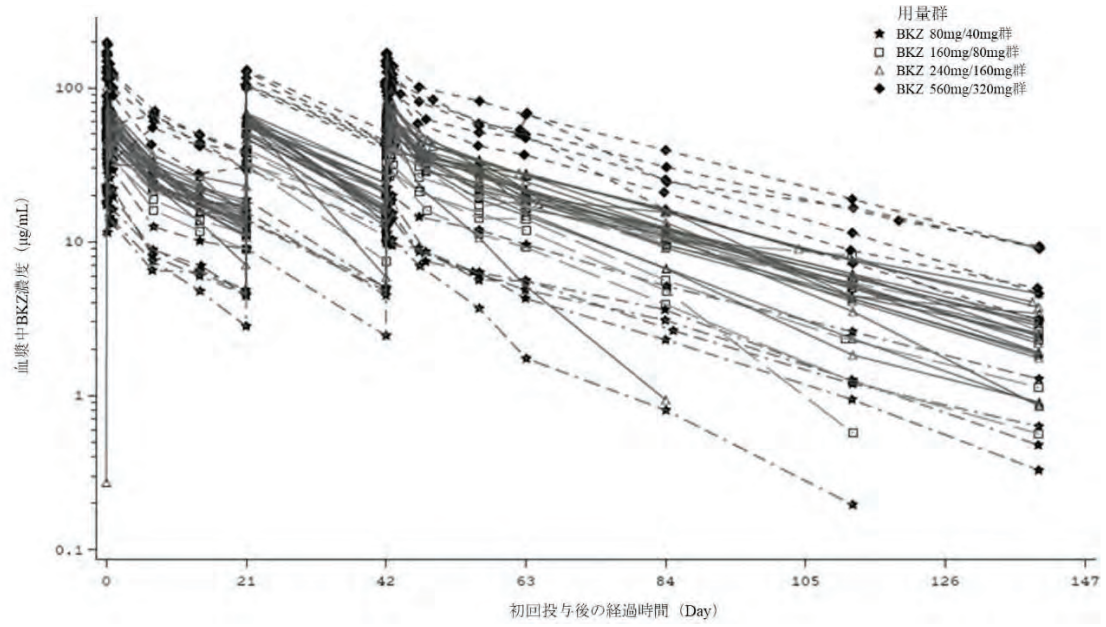
BKZ の PK は検討した用量範囲で線形性が認められ、反復投与によって変化しなかった。最終投与後の $t_{1/2}$ はほぼ 24 日であると推定された。

表 2-2　BKZ の薬物動態パラメータ －PA0007 試験（PK-PPS）

パラメータ (単位)	BKZ 80mg/40mg 群 N=6	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=20	BKZ 560mg/320mg 群 N=6
$C_{max,SS}$ (μg/mL)				
幾何平均値	16.33	39.02	66.16	134.2
幾何変動係数(%)	25.8	19.5	13.8	22.0
$C_{min,SS}$ (μg/mL)				
幾何平均値	4.696	14.15	19.42	52.51
幾何変動係数(%)	60.5	27.1	37.6	23.6
AUC_{tau} (day*μg/mL)				
幾何平均値	167.1	435.1	691.5	1463
幾何変動係数(%)	31.4	21.8	18.5	18.9

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、GeoMean：幾何平均値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: GeoMeans were only calculated if at least two-thirds of the parameters were properly determined parameters (ie, noncalculated and nonflagged).
Note: The 95% CI were calculated for the GeoMean.
Data source: PA0007 CSR Table 9-1

図 2-3　静脈内反復投与後の各用量群における個々の被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移 －PA0007 試験（PK-PPS）



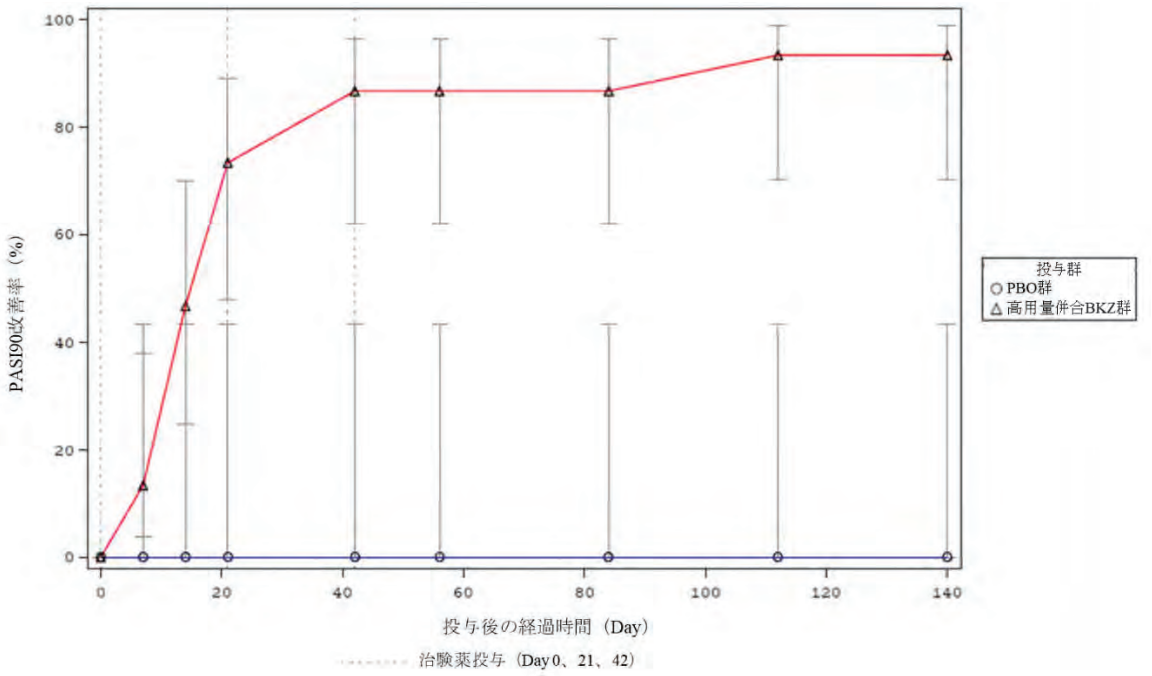
BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Data source: unique graph based on PA0007 CSR Table 3.2 (Listing 5.4)

2.2.1.2.2　薬力学の結果

PD-PPS では、合計で 36 例の被験者が 1 回以上 BKZ の投与を受けた（PK-PPS に含まれた 240mg/160mg 群及び 560mg/320mg 群の各 1 例が PD-PPS から除外された）。4 つの BKZ 用量のうち、高用量の 3 用量群（160mg/80mg、240mg/160mg 及び 560mg/320mg）を併合して高用量併合 BKZ 群とし、PBO 群（4 用量群の PBO 投与被験者を併合）と比較した。関節評価に関しては、高用量併合 BKZ 群（30 例）と PBO 群（12 例）を比較した。皮膚評価に関しては、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合が 3%以上であった合計 23 例が組み入れられ、そのうち高用量併合 BKZ 群の 15 例及び PBO 群の 5 例が試験を完了した。

- 関節症性乾癬を有する被験者を対象とした本試験では、皮膚及び関節の両方に対して臨床的に意義のある効果が認められた。高用量併合 BKZ 群では、Week 9 の ACR20 改善率が 80.0%、ACR50 改善率が 40.0%、ACR70 改善率が 23.3%であった
- 高用量併合 BKZ 群及び PBO 群の PASI90 改善率の経時的推移を図 2-4 に示した。高用量併合 BKZ 群では、Week 9 までに PASI90 改善率が最高値近くまで上昇し［PASI90 レスポンダーは 13 例（86.7%、95%信頼区間：62.1%～96.3%）］、Week 21 まで持続した。PBO 群では、PASI90 レスポンダーは認められなかった

図 2-4　高用量併合 BKZ 群及び PBO 群の PASI90 改善率の経時的推移 －PA0007 試験（PD-PPS）



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、PD-PPS：治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団
Data source: unique graph based on PA0007 CSR Table 4.13 (Listing 6.7)

2.2.1.2.3　結論

BKZ 反復静脈内投与後の PK は検討した用量範囲にわたって線形性が認められた。関節症性乾癬を有する被験者の皮膚及び関節の両方に対して臨床的に意義のある効果が認められた。

2.2.1.3　UP0042 試験［UP0042 CSR］

本試験は、日本人健康被験者（各用量に BKZ 群 6 例及び PBO 群 2 例、計 24 例）及び白人健康被験者（各用量に BKZ 群 6 例及び PBO 群 2 例、計 24 例）を対象に、BKZ（80、160 又は 320mg）を単回皮下投与した時の安全性、忍容性及び PK を評価する二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間試験であった。

2.2.1.3.1 薬物動態の結果

日本人及び白人被験者の BKZ の PK パラメータを表 2-3 に、BKZ 320mg の皮下投与を受けた日本人及び白人被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移並びに個々の被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移を図 2-5 に示した。

単回皮下投与後の血漿中 BKZ の PK は、日本人及び白人被験者共に検討した用量範囲で線形性及び用量比例性が認められた。PK プロファイル及びパラメータ（CL/F 及び V/F）は、日本人及び白人被験者のいずれも、用量間でおおむね同様であった。

表 2-3 日本人及び白人被験者の BKZ の薬物動態パラメータ －UP0042 試験（PK-PPS）

	日本人			白人		
パラメータ (単位)	BKZ 80mg N=5 [a]	BKZ 160mg N=6	BKZ 320mg N=6	BKZ 80mg N=6	BKZ 160mg N=6	BKZ 320mg N=6
AUC (day*μg/mL)						
幾何平均値	342.3	679.4	1278	284.8	673.2	1450
幾何変動係数(%)	29.6	19.0	17.8	14.2	22.9	13.2
C_{max} (μg/mL)						
幾何平均値	9.294	19.80	41.33	8.808	17.17	33.60
幾何変動係数(%)	17.6	8.90	16.0	20.2	20.6	19.7
t_{max} (day)						
中央値	4.021	6.038	6.035	5.041	6.052	6.043
最小値, 最大値	4.02, 6.05	4.03, 6.20	4.01, 6.04	4.03, 6.06	4.03, 6.05	4.04, 6.05
$t_{1/2}$ (day)						
幾何平均値	22.17	22.13	19.94	21.91	25.48	26.45
幾何変動係数(%)	20.3	8.40	24.8	31.2	18.1	13.2
V/F (L)						
幾何平均値	7.173	7.393	7.110	8.424	8.572	8.292
幾何変動係数(%)	24.7	14.1	21.7	21.3	21.8	15.1
CL/F (L/day)						
幾何平均値	0.2242	0.2316	0.2472	0.2666	0.2332	0.2173
幾何変動係数(%)	29.6	18.8	18.0	16.0	22.7	13.2

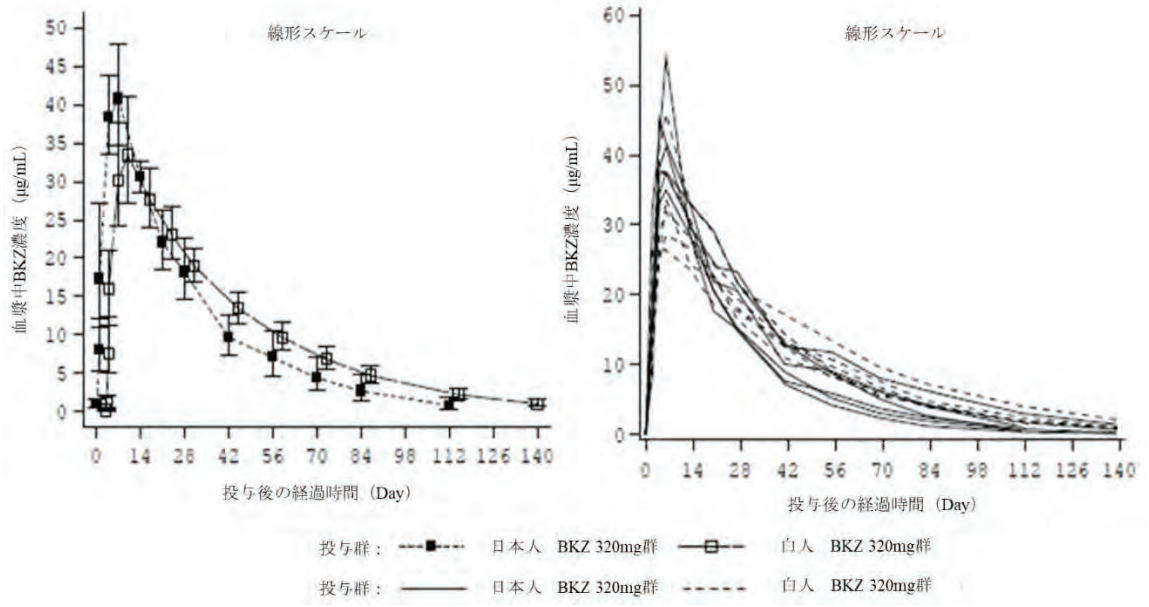
BKZ：ビメキズマブ、CV：変動係数、GeoMean：幾何平均値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団

Note: GeoMeans and CVs were only calculated if at least two-thirds of the parameters were properly determined parameters (ie, noncalculated and nonflagged).

a One study participant randomized to the BKZ 80mg group (N=6) was not included in the PK-PPS (N=5).

Data sources: UP0042 CSR Table 8-1

図 2-5　BKZ 320mg の皮下投与を受けた日本人及び白人被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移並びに個々の被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移（幾何平均：左側、被験者別：右側）－ UP0042 試験（PK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、GeoMean：幾何平均値、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: LLOQ=0.15μg/mL.
Note: GeoMean and 95% CI were only calculated if at least two-thirds of the data were above LLOQ at the respective time point.
Data source: UP0042 CSR Figure 8-9

2.2.1.3.2　結論

BKZ 単回皮下投与後の PK プロファイルは日本人及び白人被験者でおおむね同様であった。単回皮下投与後の血漿中 BKZ の PK は、検討した用量範囲で線形性及び用量比例性が認められた。日本人及び白人被験者の抗 BKZ 抗体の発現率は同程度であった。

2.2.1.4　UP0034 試験［UP0034 CSR］

本試験は、外国人健康被験者を対象に、BKZ 320mg を単回皮下投与後にインフルエンザワクチンを接種した時の影響を評価する非盲検、無作為化、並行群間試験であった。被験者は BKZ 320mg 群（28 例）又は BKZ 非投与群（28 例）のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付けられた。

本試験では、インフルエンザワクチンのうち以下の 4 種類の血清型を評価した。

- H3N2 (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016)
- H1N1 (A/Michigan/45/2015)
- B/Yamagata (B/Phuket/3073/2013)
- B/Victoria (B/Colorado/06/2017)

主要な PD 評価項目は、セロコンバージョン反応が認められた被験者の割合であった。セロコンバーション反応を、4 種類の血清型のうち 2 種類以上で、ワクチン接種前の赤血球凝集抑制試験に

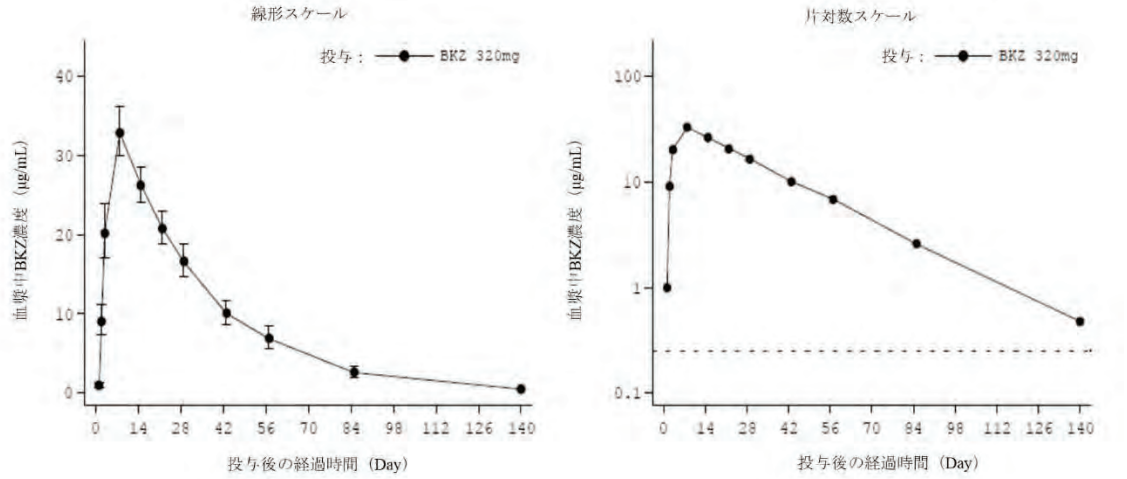
よる抗体価（HI 抗体価）が 1：10 以下かつワクチン接種 4 週間後の HI 抗体価が 1：40 以上、又はワクチン接種前の HI 抗体価が 1：10 超かつワクチン接種 4 週間後の HI 抗体価が接種前の 4 倍以上上昇のいずれかに該当した場合と定義した。

2.2.1.4.1 薬物動態の結果

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移を図 2-6 に、BKZ の PK パラメータを表 2-4 に示した。

本試験の PK の結果は、既知の PK プロファイルから予測された結果と一致した。

図 2-6 幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移 －UP0034 試験（PK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、GeoMean：幾何平均値、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: The dashed line in semi-log plot represents LLOQ (0.250μg/mL); error bar in the linear plot represents 95% CI of GeoMean.
Note: BKZ 320mg: Single sc dose administered as a 2x1mL 160mg/mL injection on Day 1 followed by single intramuscular dose of inactivated influenza vaccine on Day 15.
Data source: UP0034 CSR Figure 8-5

表 2-4 BKZ の薬物動態パラメータ －UP0034 試験（PK-PPS）

パラメータ (単位)	統計量	BKZ 320mg 群 N=28
AUC (day*μg/mL)	幾何平均値	1200
	幾何変動係数(%)	33.4
C_{max} (μg/mL)	幾何平均値	33.44
	幾何変動係数(%)	23.1
t_{max} (day)	中央値	7.000
	最小値, 最大値	2.00, 14.0
$t_{1/2}$ (day) [a]	平均値	22.96
	標準偏差	5.092

BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: If at least two-thirds of the participants had a PK parameter reported, then descriptive statistics were calculated, otherwise only minimum and maximum were reported for the PK parameter.
Note: BKZ 320mg: Single sc dose administered as a 2x1mL 160mg/mL injection on Day 1 followed by single intramuscular dose of inactivated influenza vaccine on Day 15.
a The $t_{1/2}$ was determined over a time interval equal to at least 2 x $t_{1/2}$, using at least 3 data points. If the time interval was less than 2 x $t_{1/2}$, the terminal half-life was flagged.
Data source: UP0034 CSR Table 8-4

AUC の幾何平均値は 1200day*μg/mL、C_{max} の幾何平均値は 33.44μg/mL、t_{max} の中央値は 7 日（範囲：2～14 日）及び $t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）は 22.96 日（5.092 日）であった。

2.2.1.4.2 薬力学の結果

ワクチン接種後 4 週間にインフルエンザワクチンに対するセロコンバージョン反応が認められた被験者の割合を表 2-5 に示した。

セロコンバージョン反応は、4 種類の血清型のうち 2 種類以上で、ワクチン接種前の HI 抗体価が 1：10 以下かつワクチン接種 4 週間後の HI 抗体価が 1：40 以上、又はワクチン接種前の HI 抗体価が 1：10 超かつワクチン接種 4 週間後の HI 抗体価が接種前の 4 倍以上上昇のいずれかに該当した場合と定義した。BKZ 320mg 群及び BKZ 非投与群（ワクチン接種前の BKZ 投与なし）で、ワクチン接種後にインフルエンザワクチンに対するセロコンバージョン反応が認められた被験者の割合に重要な差は認められなかった。

血清型別の評価では、4 種類の血清型のいずれも、ワクチン接種後 4 週間にインフルエンザワクチンに対するセロコンバージョン反応が認められた被験者の割合に投与群間で差は認められなかった。

表 2-5 ワクチン接種後 4 週間にインフルエンザワクチンに対するセロコンバージョン反応が認められた被験者の割合 – UP0034 試験（PD-PPS）

投与群	n/Nsub (%)	比較	点推定値の差 (95%信頼区間)	p 値 (カイ二乗検定)	p 値 (Fisher の直接確率検定)
BKZ 320mg 群 (N=28)	24/28 (85.71)	BKZ 320mg 群/ BKZ 非投与群	−3.17 (−20.74, 14.39)	0.724 [a]	>0.999
BKZ 非投与群 (N=27)	24/27 (88.89)				

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、HI：赤血球凝集抑制、PD-PPS：治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団
Note: n=number of participants exhibiting a seroconversion response at 4 weeks post vaccination, with seroconversion defined as participants with either a pre-vaccination HI titer ≤1/10 and a 4-week post-vaccination HI titer ≥1/40 or a pre-vaccination HI titer >1/10 and a ≥4-fold increase in HI titer 4 weeks after vaccination in at least 2 out of 4 serotypes. Nsub=number of participants with a nonmissing measurement at the visit.
Note: Chi-square test was performed on the proportion of study participants who achieved seroconversion. Noninferiority was concluded, as the lower 95% CI excluded a difference of 40% (lower confidence limit was above -40%) or more at 4 weeks post vaccination.
Note: No treatment: Single intramuscular dose of inactivated influenza vaccine on Day 15. BKZ 320mg: Single sc dose administered as a 2x1mL 160mg/mL injection on Day 1 followed by single intramuscular dose of inactivated influenza vaccine on Day 15.
a Chi-square test produced expected responder counts below 5; therefore, results from this test should be interpreted with caution.
Data source: UP0034 CSR Table 8-1

2.2.1.4.3 結論

血漿中 BKZ 濃度時間推移は、既知の PK プロファイルから予測された結果と一致した。

BKZ 320mg 群及び BKZ 非投与群（ワクチン接種前の BKZ 投与なし）で、インフルエンザワクチンに対するセロコンバージョン反応が認められた被験者の割合に重要な差は認められなかった。検討した 4 種類の血清型のいずれのインフルエンザワクチン特異抗体についても、投与群間で抗体価に差は認められなかった。

2.2.2 第 II 相臨床試験

各試験の詳細は表 5-2 に、その要約を以下に示した。

2.2.2.1 PS0010 試験［PS0010 CSR］

本試験は、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 を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定試験であった。BKZ 用量として 64mg を Q4W（39 例）、160mg を Q4W（42 例）、ベースラインに 320mg を負荷投与後に 160mg を Q4W（40 例）、320mg を Q4W（43 例）及び 480mg を Q4W（43 例）で 12 週間皮下投与した。

2.2.2.1.1 薬物動態の結果

Week 1 及び 12 時点の血漿中 BKZ 濃度を用量群別に表 2-6 に示した。

本試験では、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者において、検討した用量範囲（64～480mg）で皮下投与後の血漿中 BKZ 濃度の用量比例性の上昇が認められた。

表 2-6 Week 1 及び 12 時点の血漿中 BKZ 濃度 – PS0010 試験（PK-PPS）

	BKZ 64mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 160mg w/LD 群	BKZ 320mg 群	BKZ 480mg 群
	血漿中 BKZ 濃度(μg/mL) 幾何平均値 (幾何変動係数%)				
Week 1 [n]	4.45 (56.3) [39]	9.25 (112.4) [42]	20.8 (139.1) [40]	21.9 (131.4) [43]	31.8 (131.9) [43]
Week 12 [n]	2.31 (156.6) [38]	9.53 (54.3) [38]	10.3 (49.7) [33]	18.3 (64.6) [40]	28.1 (63.7) [39]

BKZ：ビメキズマブ、LD：初回用量、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Data source: PS0010 CSR Table 6.1

日本人集団の血漿中 BKZ 濃度は全体集団と同程度であった（M2.7.6 項）。

2.2.2.1.2 薬力学の結果

PBO の投与を受けた被験者と比較して、BKZ の投与を受けた被験者で、Week 12 の PASI90 改善率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た。詳細については M2.7.3.2.2.1 項に示した。

2.2.2.1.3 結論

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に対して BKZ を皮下投与した後の PK に、線形性及び用量比例性が認められた。日本人集団と全体集団で BKZ の PK は同様であった。負荷用量の設定に臨床的に意味のあるベネフィットは認められなかった。BKZ 320mg Q4W 群の PASI90 改善率に最も高い臨床反応が認められた。320mg より高い用量を投与しても、更に高い臨床的ベネフィットは期待できないと考えられた。

2.2.2.2 PS0011 試験［PS0011 CSR］

本試験は、PS0010 試験の 12 週間の治療期間を完了し、適格性が確認された、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 48 週間にわたる継続投与試験であった。本試験には全体で 217 例の被験者が組み入れられた。本試験では、

PS0010 試験での用量及び PS0010 試験の Week 12 の PASI90 改善状況により、被験者は PS0010 試験と同じ用法・用量を継続、若しくは PS0010 試験の用量から減量又は増量した。本試験では、64mg の投与を受けた被験者は 15 例、160mg の投与を受けた被験者は 111 例、320mg の投与を受けた被験者は 91 例であった。

2.2.2.2.1 薬物動態の結果

いずれの用量でも、各評価時点の血漿中 BKZ 濃度の結果は、PS0010 試験の結果から予測された濃度範囲内であり、BKZ 投与中止後に血漿中濃度は低下した。日本人集団の血漿中 BKZ 濃度は、全体集団の結果と同様であった（M2.7.6 項）。

2.2.2.2.2 薬力学の結果

PS0010 試験で PBO 群であった Week 12 の PASI90 非レスポンダーは、PS0011 試験の BKZ 投与後に速やかな PASI90 改善が認められ、48 週間にわたり維持された（PS0010 試験で PBO 群であったこれらの被験者は、PS0011 試験では BKZ 160mg の投与を受けた）。全体的に、BKZ 投与を継続した PS0010 試験の Week 12 の PASI90 非レスポンダーでは PASI90 改善が認められ、PS0010 試験の Week 12 の PASI90 レスポンダーでは PS0011 試験の全期間にわたり PASI90 改善が維持された。詳細については M2.7.3.2.3.1 項に示した。

2.2.2.2.3 結論

血漿中 BKZ 濃度は想定される範囲内であった。BKZ 320mg Q4W 投与を継続した被験者では、PS0010 試験の Week 12 以降 PS0011 試験まで臨床反応が持続した。日本人集団と全体集団で BKZ の PK は同様であった。

2.2.2.3 PS0016 試験［PS0016 CSR］

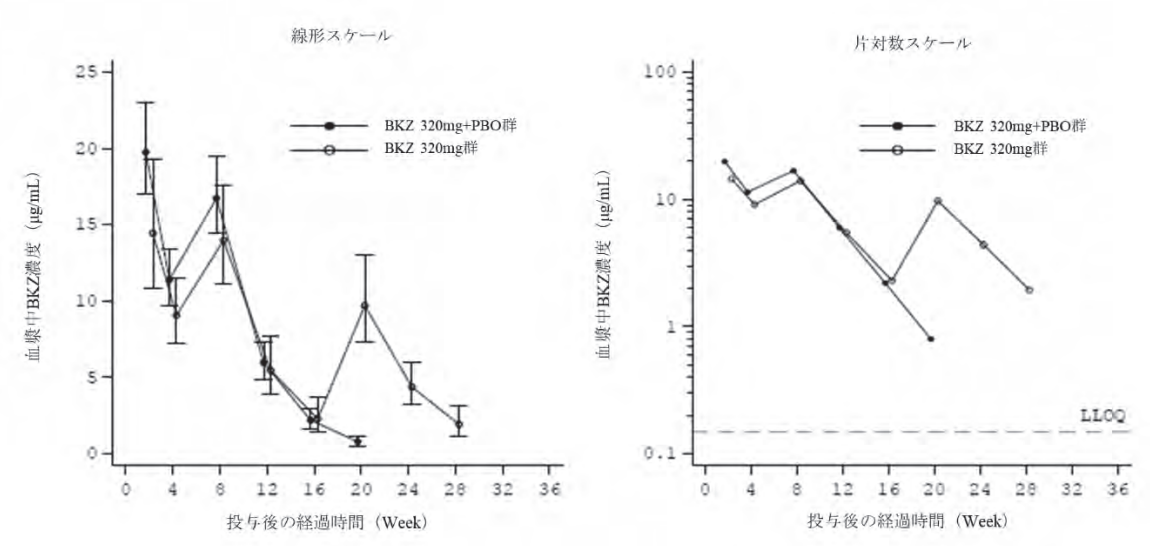
本試験は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、BKZ の PD、PK 及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、被験者／医師盲検試験であり、主要目的は 28 週間にわたり PASI スコアの経時的推移を評価することであった。治療期間中、被験者は BKZ 320mg+PBO（32 例、ベースライン及び Week 4 に BKZ 320mg を皮下投与し、Week 16 に PBO を投与）又は BKZ 320mg（17 例、ベースライン、Week 4 及び 16 に BKZ 320mg を皮下投与）の投与を受けた。

2.2.2.3.1 薬物動態の結果

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移を図 2-7 に示した。

治療期間中の血漿中 BKZ 濃度は BKZ 320mg+PBO 群及び BKZ 320mg 群で同程度であり、PS0010 試験の結果から予測された濃度範囲内であった。

図 2-7　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移 －PS0016 試験（PK-PPS）



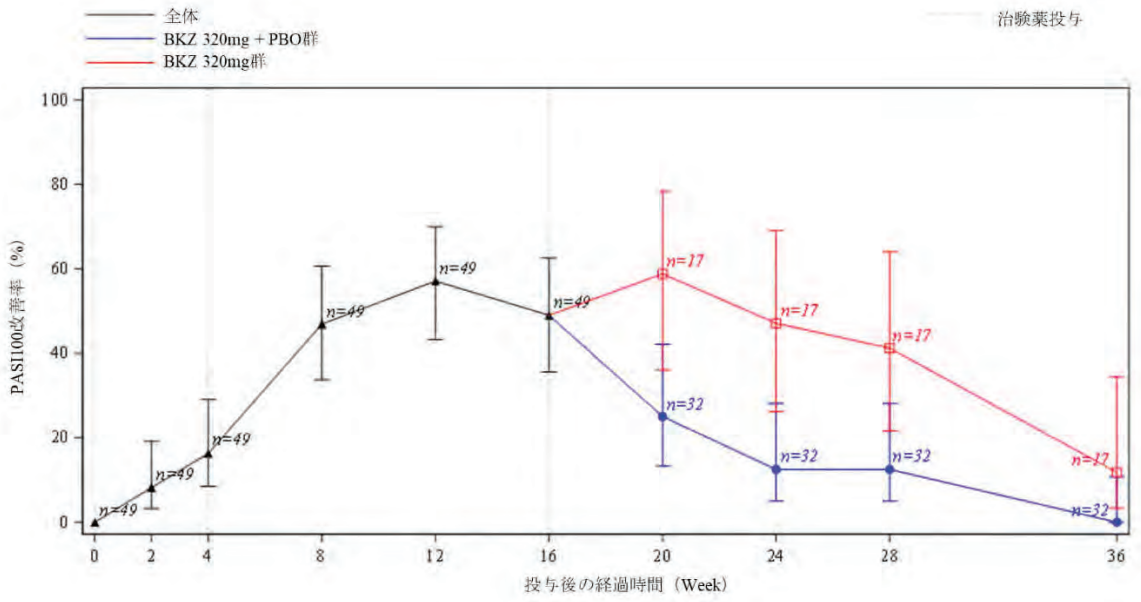
幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、GeoMean：幾何平均値、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: GeoMean and 95% CI were only calculated if at least two-thirds of the data were above LLOQ at the respective time point.
Data source: PS0016 CSR Figure 9-1

2.2.2.3.2　　薬力学の結果

PASI100 及び PASI90 改善率に関する有効性評価を図 2-8 及び図 2-9 に示した。

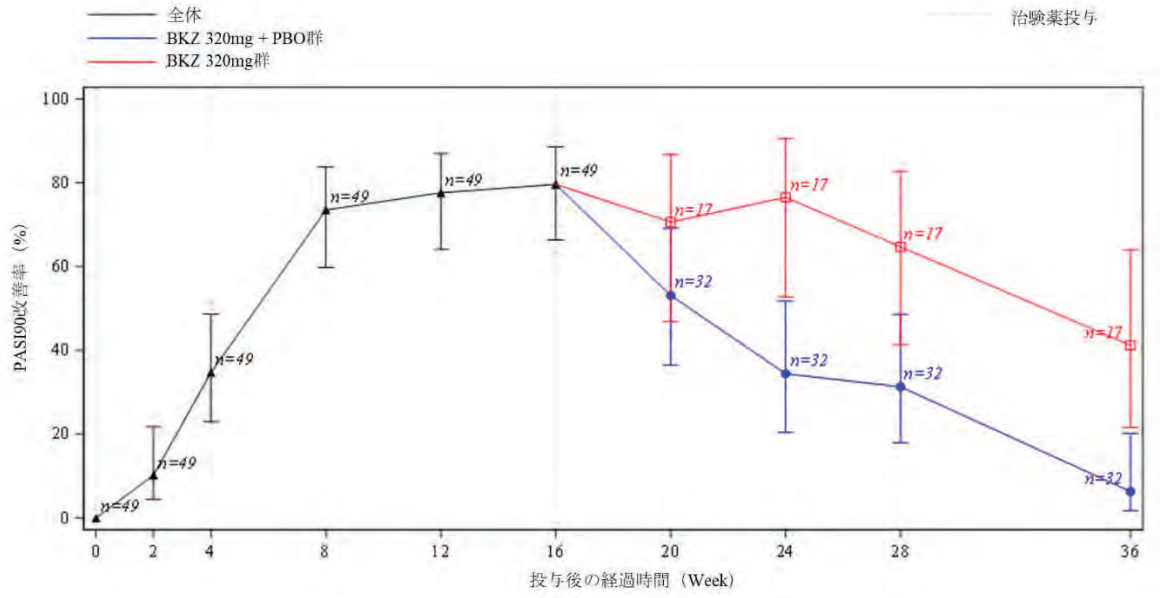
最初の 16 週間（この時点までは全被験者が同じ投与）はすべてのデータを併合し、その後は投与群別に集計した。全被験者の PASI100 改善率は Week 12（Week 4 の投与後 8 週間）に最も高くなり、Week 16（Week 4 の投与後 12 週間）までに改善率の低下が認められたことから、投与間隔が 8 週間超となると改善率の低下をもたらすことが示唆された。この結果は、BKZ 320mg 群（Week 16 に BKZ 320mg を投与）の PASI90 改善率のデータからも支持されており、Week 24（Week 16 の投与後 8 週間）まで PASI90 改善率は維持されたが、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。

図 2-8　PASI100 改善率の推移 －PS0016 試験（FAS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Data source: unique graph based on PS0016 CSR Table 4.2.1 (Listing 6.1)

図 2-9　PASI90 改善率の推移 －PS0016 試験（FAS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Data source: unique graph based on PS0016 CSR Table 4.2.1 (Listing 6.1)

2.2.2.3.3　結論

血漿中 BKZ 濃度の結果は PS0010 試験の結果から予測された濃度範囲内であった。PASI 改善率について、BKZ 320mg の投与間隔が 8 週間超となると改善率が低下することが示唆された。

2.2.2.4　PS0018 試験［PS0018 CSR］

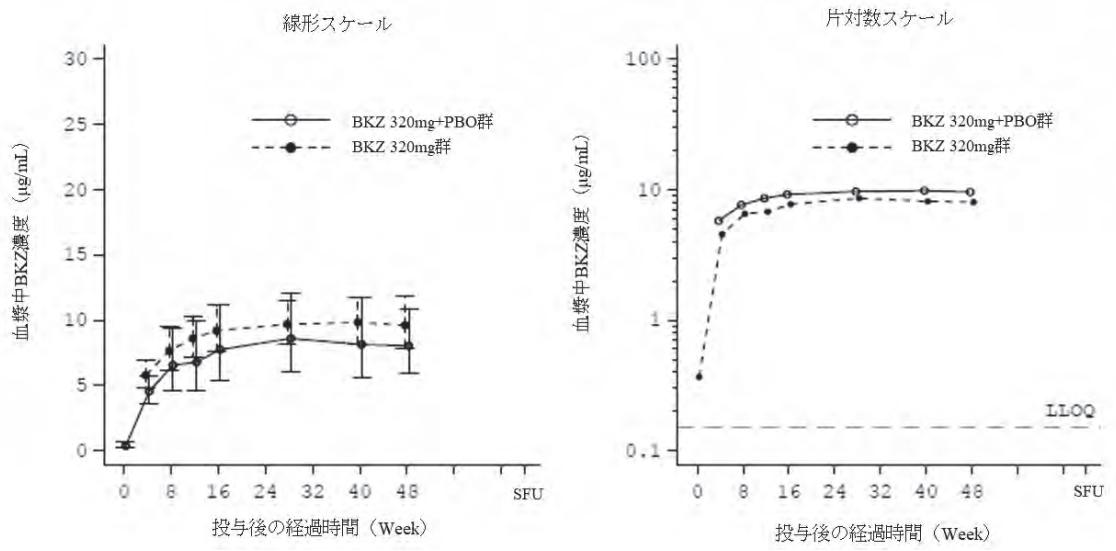
本試験は、PS0016 試験の 36 週間の評価を完了し、適格性が確認された、中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する 48 週間にわたる継続投与試験であった。本試験には全体で 43 例の被験者が組み入れられた。被験者は BKZ 160mg の皮下投与を Q4W で受けた（Week 12 の PASI スコアによって 320mg Q4W で皮下投与へ増量可能とした）。

2.2.2.4.1　薬物動態の結果

PS0016 試験の割付投与群別の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移を図 2-10 に示した。

試験を通じて、血漿中 BKZ 濃度は PS0016 試験の割付投与群間（BKZ 320mg+PBO 群及び BKZ 320mg 群）で同程度であった。ほとんどの被験者が PS0018 試験を通して BKZ 160mg Q4W 投与を受けており（全被験者の 88.4%が用量調整なし）、本試験の血漿中 BKZ 濃度の結果は、他の BKZ を用いた試験の結果から予測された濃度範囲内であった。

図 2-10　PS0016 試験の割付投与群別の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移 －PS0018 試験（PK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、GeoMean：幾何平均値、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SFU：安全性追跡調査
Note: GeoMean and 95% CI were only calculated if at least two-thirds of the data were above LLOQ at the respective time point.
Note: All times refer to PS0018.
Data source: PS0018 CSR Figure 9-1

2.2.2.4.2　薬力学の結果

48 週間の治療期間に、BKZ 160mg Q4W を皮下投与した場合（試験を通じて用量調整なし）並びに BKZ 160 及び 320mg Q4W を皮下投与した場合（用量調整あり）、すべての有効性評価項目で皮膚症状の改善が認められ、その改善が維持された。全被験者の PASI 及び IGA の結果を以下に示す。

- 全被験者の PASI スコアの PS0016 試験のベースラインからの平均変化率は、PS0018 試験開始時（Week 0）に大きく改善し（−56.45%）、Week 8（−93.28%）にかけて更に改善が認められた。その後、Week 48／中止来院時（−96.10%）まで改善が維持された。安全性追跡調査来院時（最終投与 20 週間後）の PASI スコアのベースラインからの平均変化率は−81.98%であった
- 全被験者の PS0016 試験のベースラインからの PASI 改善率（PASI100、PASI90、PASI75 及び PASI50 改善率）は、PS0018 試験の Week 0 から上昇し、Week 48／中止来院時まで維持され、安全性追跡調査来院時に低下した。PASI100 改善率は Week 12 に 46.5%、PASI90 改善率は Week 8 に 79.1%、PASI75 改善率は Week 4 に 88.4%、及び PASI50 改善率は Week 4 に 95.3%に達した
- 全被験者の PS0016 試験のベースラインからの IGA 改善率は、PS0018 試験の Week 0（18.6%）から Week 4（62.8%）及び Week 8（79.1%）に上昇し、その後、Week 48／中止来院時（79.1%）まで改善が維持され、安全性追跡調査来院時（51.2%）に低下した

2.2.2.4.3 結論

血漿中 BKZ 濃度は PS0016 試験の割付投与群間（BKZ 320mg+PBO 群及び BKZ 320mg 群）で同程度であった。BKZ 投与により皮膚症状の改善が認められ、48 週間の治療期間を通じてその改善が維持された。

2.2.3 第 III 相臨床試験

第 III 相臨床試験である PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験では、最後の被験者が BKZ の最終投与を受けた後に臨床データベースがカットオフされ、中間報告書が作成された。これらの第 III 相臨床試験を完了した被験者は、非盲検継続投与試験である PS0014 試験のコホート A に参加可能とし、合計 1285 例が参加した［3 試験のいずれかで、何らかの投与群に無作為化されたすべての被験者の 86.8%に相当（ISS Post Hoc Table 4.2.1.3.1）］。PS0014 試験に参加しない被験者は、各試験の治験薬の最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施することとした。データカットオフ時点までに PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験のほとんどの安全性追跡調査の結果が収集できた。データカットオフ時点までに入手できなかった安全性追跡調査の結果は、BKZ の PK 評価に影響を及ぼさないと考えられた。

また、PS0014 試験のコホート B には、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が新たに直接登録された。

各試験の詳細は表 5-2 に、その要約を以下に示した。

2.2.3.1 PS0008 試験［PS0008 Interim CSR］

本試験は、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、安全性及び PK をアダリムマブと比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験であった。

本試験への参加が適格であると判断された被験者は、試験期間を通じて BKZ 320mg を Q4W で皮下投与（158 例）、Week 16 まで BKZ 320mg を Q4W で皮下投与後に Week 52 まで Q8W で皮下

投与（161 例）又はアダリムマブを皮下投与（159 例）した。アダリムマブの皮下投与を受けた被験者は、Week 24 に BKZ 320mg Q4W の皮下投与に切り替えた。非盲検継続投与試験である PS0014 試験に参加しない被験者は、治験薬の最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施することとした（2.2.3.4 項）。

2.2.3.1.1 薬物動態の結果

投与群別の導入期間+維持期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移を図 2-11 に示した。

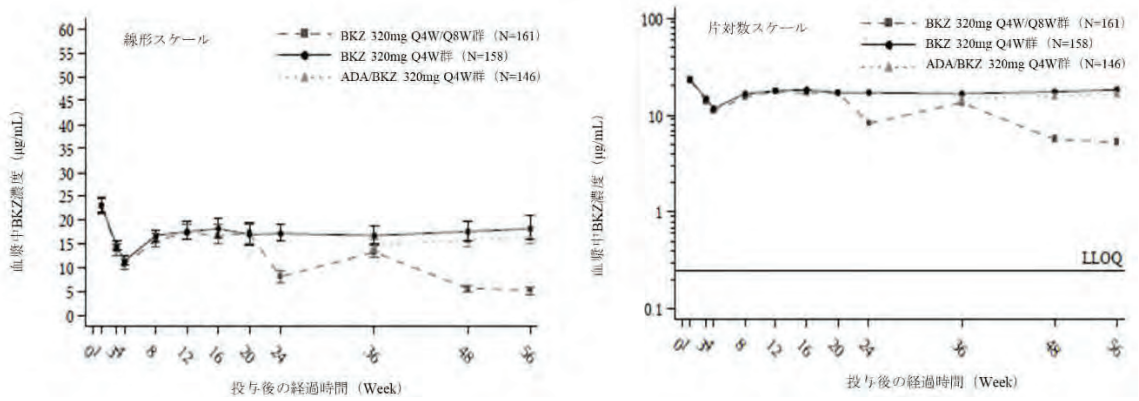
試験を通じて、BKZ の PK の線形性から予測されるように、血漿中 BKZ 濃度トラフ値は経時的に上昇し、各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予測された濃度範囲内であった。

BKZ 320mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 12［幾何平均値（変動係数）、以下同様：17.735μg/mL（73.7%）］から Week 16［18.228μg/mL（75.7%）］の間に定常状態に達し、Week 56［18.335μg/mL（89.5%）］までおおむね維持された。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の血漿中 BKZ 濃度も、Week 12［17.471μg/mL（58.4%）］から Week 16［16.888μg/mL（89.0%）］の間に定常状態に達した。Week 4～16 の間に、血漿中 BKZ 濃度トラフ値に BKZ 320mg Q4W 群で 1.57 倍及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で 1.54 倍の蓄積が認められた。

BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 20 まで同程度であった。その後、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、投与間隔を長くしたことで予測されたとおり、血漿中 BKZ 濃度トラフ値は低下し、新たな定常状態に達した。なお、Week 36 の血漿中 BKZ 濃度は Week 24、48 及び 56 と比較して高かった。これは Week 36 の血漿中 BKZ 濃度がトラフ値ではない（Week 36 は 8 週間の投与間隔の 4 週目に相当）ためであった。Week 24 の BKZ 320mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と比較して高く［それぞれ 17.260μg/mL（70.9%）及び 8.134μg/mL（101.4%）］、Week 56［それぞれ 18.335μg/mL（89.5%）及び 5.273μg/mL（90.3%）］まで同様の傾向が認められた。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切り替えた後、BKZ 320mg Q4W 群の BKZ の PK と同様の推移を示し、Week 56 の血漿中 BKZ 濃度は同程度であった［アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群で 16.555μg/mL（58.9%）及び BKZ 320mg Q4W 群で 18.335μg/mL（89.5%）］。

図 2-11　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（導入期間+維持期間）－PS0008 試験（PK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、GeoMean：幾何平均値、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of GeoMean and CIs.
Note: GeoMean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Study participants were summarized by randomized treatment groups. 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 (N=159 study participants were initially randomized to ADA and N=146 represents the PK-PPS).
Data source: PS0008 Interim CSR Figure 9-1

2.2.3.1.2　薬力学の結果

本試験では、PASI 及び IGA の評価を含む有効性解析以外に PD 解析は実施しなかった。本試験の有効性の結果は、母集団 PK/PD 併合解析に組み入れた（3.3 項）。

本試験では、Week 16 及び 24 にアダリムマブ投与と比較して BKZ 320mg Q4W 投与で、PASI90 改善率及び 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］で評価した乾癬の重症度に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。詳細については有効性に関する統合概要（ISE Section 3.1.1）に示した。

2.2.3.1.3　結論

血漿中 BKZ 濃度は線形に上昇し、Week 12～16 の間に定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予測された濃度範囲内であった。

BKZ 320mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度は、予測されたとおり、Week 56 までおおむね維持された。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 20 以降に新たな定常状態に達するまで低下し、低下したトラフ値が 52 週まで継続した。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切り替えた後、血漿中 BKZ 濃度が BKZ 320mg Q4W 群と同様の推移を示した。

2.2.3.2　PS0009 試験［PS0009 Interim CSR］

本試験は、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、安全性及び PK を PBO 及びウステキヌマブと比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、PBO 及び実薬対照試験であった。

本試験では、被験者に試験期間を通じて BKZ 320mg を Q4W で皮下投与（321 例）又は 16 週間の PBO 投与を受けた後、BKZ 320mg を Q4W で皮下投与（83 例）した。そのため、被験者はそれぞれ 52 週間又は 36 週間の BKZ 投与を受けた。実薬対照群に割り付けられた被験者には、試験期間を通じてウステキヌマブを皮下投与（163 例）した。非盲検継続投与試験である PS0014 試験に参加しない被験者は、治験薬の最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施することとした（2.2.3.4 項）。本概要では、BKZ 投与を受けた被験者の結果を中心に示した。

2.2.3.2.1　薬物動態の結果

投与群別の導入期間+維持期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移を図 2-12 に示した。

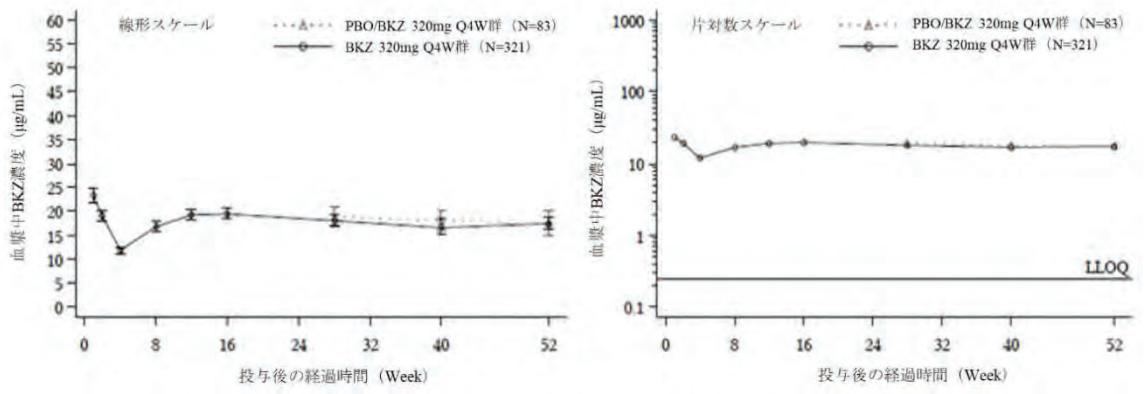
試験を通じて、BKZ の PK の線形性から予測されるように、血漿中 BKZ 濃度トラフ値は定常状態に達するまで経時的に上昇し、各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予測された濃度範囲内であった。

BKZ 320mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 12［幾何平均値（変動係数）、以下同様：19.341μg/mL（52.7%）］から Week 16［19.568μg/mL（57.3%）］の間に定常状態に達し、Week 52［17.485μg/mL（69.3%）］ではわずかに低下した。Week 4～16 の間に、血漿中 BKZ 濃度トラフ値に 1.65 倍の蓄積が認められた。

PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、Week 16 に PBO 投与から BKZ 投与に切替え後、ベースライン時に BKZ 320mg Q4W 群に割り付けられた被験者にみられた BKZ の PK と同様の傾向が認められた。Week 28（PBO/BKZ 320mg Q4W 群の BKZ 初回投与後最初の PK 評価時点）の血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値（変動係数）は 18.879μg/mL（46.8%）であり、Week 52 では 17.370μg/mL（67.3%）であった。

なお、1 例の被験者でベースラインの血漿中 BKZ 濃度の測定値に異常が認められた（被験者番号 253-06163、測定値：11.9μg/mL）（PS0009 Interim CSR Listing 5.3.1.1）。

図 2-12　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（導入期間+維持期間）－PS0009 試験（PK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、GeoMean：幾何平均値、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of GeoMean and CIs.
Note: GeoMean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Study participants summarized by randomized treatment groups. Placebo study participants switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Data source: PS0009 Interim CSR Figure 9-1

日本人集団の血漿中 BKZ 濃度は、全体集団と同様の傾向が認められた（M2.7.6 項）。

2.2.3.2.2 薬力学の結果

本試験では、PASI 及び IGA の評価を含む有効性解析以外に PD 解析は実施しなかった。本試験の有効性の結果は、母集団 PK/PD 併合解析に組み入れた（3.3 項）。

本試験では、BKZ 320mg Q4W 投与により、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）及び順位付けされたすべての副次評価項目に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。詳細については ISE Section 3.1.2 に示した。

日本人集団では、有効性の複合主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目で、全体集団と同様の結果が認められた。詳細については M2.7.3.3.4.1.1.2 項に示した。

2.2.3.2.3 結論

血漿中 BKZ 濃度に線形性の PK が認められ、Week 12～16 の間に定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予測された濃度範囲内であった。

日本人集団の血漿中 BKZ 濃度及び有効性は、全体集団と同様の傾向が認められた。

2.2.3.3 PS0013 試験［PS0013 Interim CSR］

本試験は、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、安全性及び PK を PBO と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、PBO 対照試験であった。本試験では、16 週間の導入期間の後、40 週間の無作為化離脱期間（Week 16 に PASI90 改善を達成した被験者は BKZ 320mg Q4W 群、BKZ 320mg Q8W 群又は PBO 群のいずれかに無作為に再割り付けされる）を設けた。非盲検継続投与試験である PS0014 試験に参加しない被験者は、治験薬の最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施することとした（2.2.3.4 項）。

本試験では、ベースライン、Week 4、8 及び 12 に被験者は BKZ 320mg を Q4W で皮下投与（349 例）又は PBO 投与（86 例）を受けた。Week 16 に PASI90 改善を達成した BKZ 320mg Q4W 群の被験者は、再割り付けされ、BKZ 320mg を Q4W で皮下投与（106 例）、BKZ 320mg を Q8W で皮下投与（100 例）又は PBO 投与（105 例）を受けた。導入期間の Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった被験者及び無作為化離脱期間（Week 56 まで）の Week 20 以降に再燃が認められたすべての被験者は、非盲検下で BKZ 320mg Q4W の投与を 12 週間受けた（すなわち、escape 投与）。

2.2.3.3.1 薬物動態の結果

投与群別の導入期間+無作為化離脱期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移を図 2-13 に示した。

試験を通じて、BKZ の PK の線形性と一致して血漿中 BKZ 濃度トラフ値は定常状態に達するまで経時的に上昇した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予測された濃度範囲内であった。

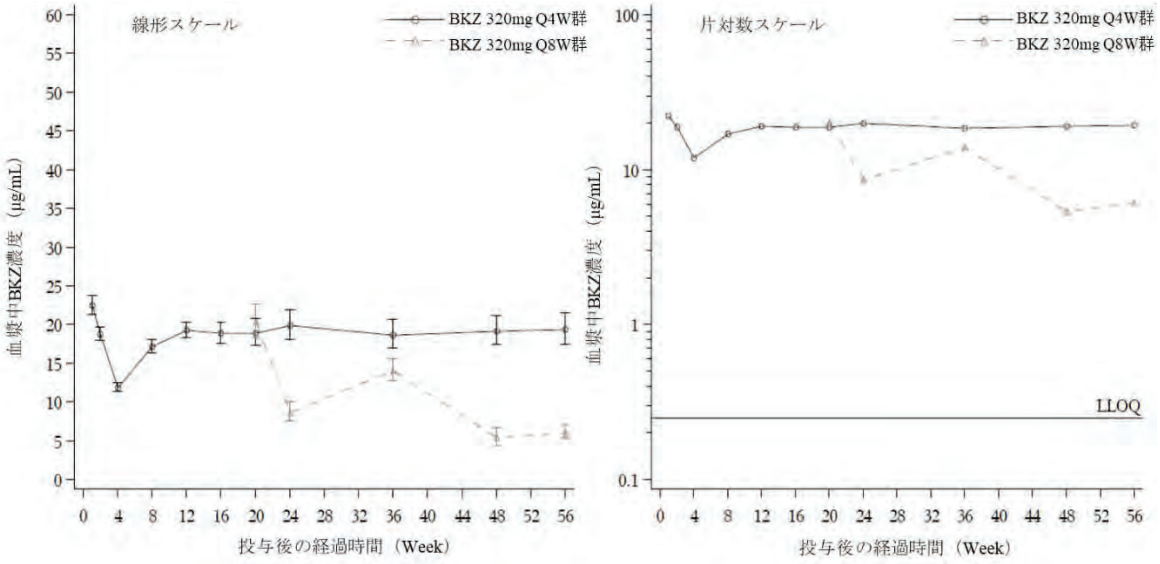
BKZ 320mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 12［幾何平均値（変動係数）、以下同様：19.269μg/mL（51.8%）］から Week 16［18.907μg/mL（72.6%）］の間に定常状態に達し、Week 16

以降に低下は認められなかった。Week 4～16 の間に、血漿中 BKZ 濃度トラフ値に 1.59 倍の蓄積が認められた。

BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、投与間隔を長くしたことで予測されたとおり、Week 20 以降に血漿中 BKZ 濃度が低下した（PS0013 Interim CSR Section 9.1）。

なお、1 例の被験者でベースラインの血漿中 BKZ 濃度の測定値に異常が認められた（被験者番号 250-07101、測定値：15.7μg/mL）（PS0013 Interim CSR Listing 5.3.1.1）。

図 2-13　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（導入期間+無作為化離脱期間）－PS0013 試験（AMS）



幾何平均値±95%信頼区間
AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、IMP：治験薬、GeoMean：幾何平均値、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of GeoMean and CIs.
Note: GeoMean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point and if the number of values above the LLOQ was equal to 4 or more.
Note: The AMS consisted of all study participants who received at least 1 dose of active IMP (bimekizumab). A subgroup from the AMS was used. The subgroup contained study participants who were part of the PK-PPS and the AMS.
Data source: PS0013 Interim CSR Figure 9-1

2.2.3.3.2　薬力学の結果

本試験では、PASI 及び IGA の評価を含む有効性解析以外に PD 解析は実施しなかった。本試験の有効性の結果は、母集団 PK 及び PK/PD モデルの妥当性確認のため CL0485 解析に組み入れた（3.3 項）。

本試験では、BKZ 320mg Q4W 投与により、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）及び順位付けしたすべての副次評価項目に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。BKZ 320mg Q4W 又は Q8W の投与を継続することで、無作為化離脱期間に PBO 投与に再割り付けされた場合と比較して、臨床的に意義のある改善が持続した。詳細については ISE Section 3.1.3 に示した。

2.2.3.3.3 結論

血漿中 BKZ 濃度に線形性の PK が認められた。BKZ 320mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 12～16 の間に定常状態に達した。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の血漿中 BKZ 濃度は、投与間隔を長くしたことで予測されたとおり、Week 20 以降に新たな定常状態に達するまで低下した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予測された濃度範囲内であった。

2.2.3.4 PS0014 試験［PS0014 Interim CSR］

本試験は、第 III 相、多施設共同、非盲検継続投与試験であり、コホート A では 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した。本邦では、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新たに登録できるように、本試験に非盲検コホート（コホート B）を別途設定した。本邦の承認申請のため、尋常性乾癬を有する日本人被験者の長期投与データを補うこと、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者の有効性及び安全性を説明することを目的とし、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（コホート A 及び B を含む、データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で中間報告書を作成した。

試験期間中、被験者は治験実施計画書に従い 144 週間の BKZ 投与を受け、最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施する予定とした。被験者は、本試験の組入れ前に先行試験で BKZ 投与を最長 56 週間受けている可能性があった。

コホート A の各被験者の BKZ 投与の用法・用量は、先行試験での用法・用量及び PASI 改善率に基づき以下のとおりとされた。

- 先行試験終了時に BKZ 320mg Q4W の投与を受けていて PASI90 改善を達成しなかった被験者は、本試験では BKZ 320mg Q4W の投与を受けた
- 先行試験終了時に BKZ 320mg Q4W の投与を受けていて PASI90 改善を達成した被験者は、本試験では BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W のいずれかの投与群に 4：1 の割合で無作為に割り付けられた
- 先行試験終了時に BKZ 320mg Q8W の投与を受けていて PASI90 改善を達成しなかった被験者は、本試験では BKZ 320mg Q4W の投与を受けた
- 先行試験終了時に BKZ 320mg Q8W の投与を受けていて PASI90 改善を達成した被験者は、本試験では BKZ 320mg Q8W の投与を受けた
- 先行試験終了時にウステキヌマブの投与を受けていて PASI90 改善を達成しなかった被験者は、本試験では BKZ 320mg Q4W の投与を受けた
- 先行試験終了時にウステキヌマブの投与を受けていて PASI90 改善を達成した被験者は、本試験では BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W のいずれかの投与群に 1：1 の割合で無作為に割り付けられた
- 先行試験（PS0013 試験）で導入期間に BKZ 320mg Q4W の投与を受け、Week 16 に PASI90 改善を達成し、無作為化離脱期間に PBO の投与を完了した被験者は、本試験では BKZ 320mg Q4W の投与を受けた

コホート B の全被験者は Week 16 まで BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。

- 尋常性乾癬を有する被験者は、その後は Week 40 まで BKZ 320mg Q8W の投与を受けた。Week 48 の PASI 改善率によって、被験者は Week 48 から Week 144（本試験終了時）まで BKZ 320mg Q8W の投与を継続、又は BKZ 320mg Q4W の投与に変更することとした
- 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者は、Week 16 の IGA スコアによって、BKZ 320mg Q4W の投与を継続（IGA スコアが 0 又は 1 を達成せず）、又は BKZ 320mg Q8W の投与（IGA スコアが 0 又は 1 を達成）に変更し、この用法・用量を Week 144（本試験終了時）まで継続することとした（BKZ 320mg Q8W の投与を受けた被験者で Week 48 に IGA スコアが 0 又は 1 を達成していなかった場合は、BKZ 320mg Q4W に投与を変更することとした）

2.2.3.4.1 薬物動態の結果

PS0014 試験コホート A

コホート A の Week 0～48 の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移を図 2-14 に示した。

PS0014 試験では、コホート B のすべての被験者が Week 48 来院を終了した時点を中間解析のデータカットオフ日に設定した。コホート A よりもコホート B の被験者登録が早期に実施されたため、データカットオフ時点で、コホート A のほとんどの被験者が試験を継続中であり、Week 24～48 の評価が終了していなかった。

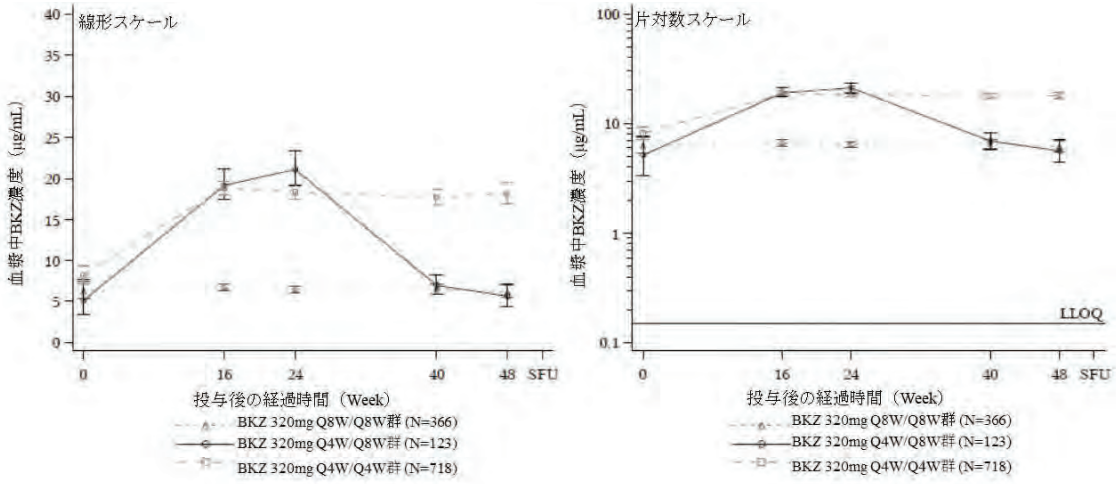
BKZ 320mg Q4W 群は、先行試験での BKZ 曝露がなかった又は限定的であった被験者が多く組み入れられたため、ベースラインの血漿中 BKZ 濃度の平均値が Week 16 と比較して低かった。

BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の幾何平均血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、ベースラインに 8.161μg/mL、Week 16 に 18.803μg/mL 及び Week 24 に 18.279μg/mL であった。BKZ 320mg Q8W/Q8W 群の幾何平均血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、ベースラインに 6.274μg/mL、Week 16 に 6.746μg/mL 及び Week 24 に 6.457μg/mL であった（PS0014 Interim CSR Section 10.1.1）。

Week 48 を完了した被験者では、いずれの投与群でも、Week 24 及び 48 に一定の血漿中 BKZ 濃度が認められた。

BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の幾何平均血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、ベースラインに 5.108μg/mL、Week 16 に 19.143μg/mL、Week 24 に 21.056μg/mL、Week 40 に 6.948μg/mL 及び Week 48 に 5.635μg/mL であった。なお、Week 40 及び 48 の評価対象検体数は、他の評価時点と比較して少数であった（PS0014 Interim CSR Section 10.1.1）。

図 2-14　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（Week 0～48）－PS0014 試験コホート A（CAPK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CAPK-PPS：コホート A 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、SFU：安全性追跡調査
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Study participants may have switched from bimekizumab Q4W to bimekizumab Q8W at Week 24.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Data source: PS0014 Interim CSR Figure 2.1a

PS0014 試験コホート A の日本人集団

PS0014 試験コホート A の日本人集団における PK の結果は、PS0014 Interim CSR Table 7.1a.2 及び Figure 2.1a.2 並びに M2.7.6 項に示した。

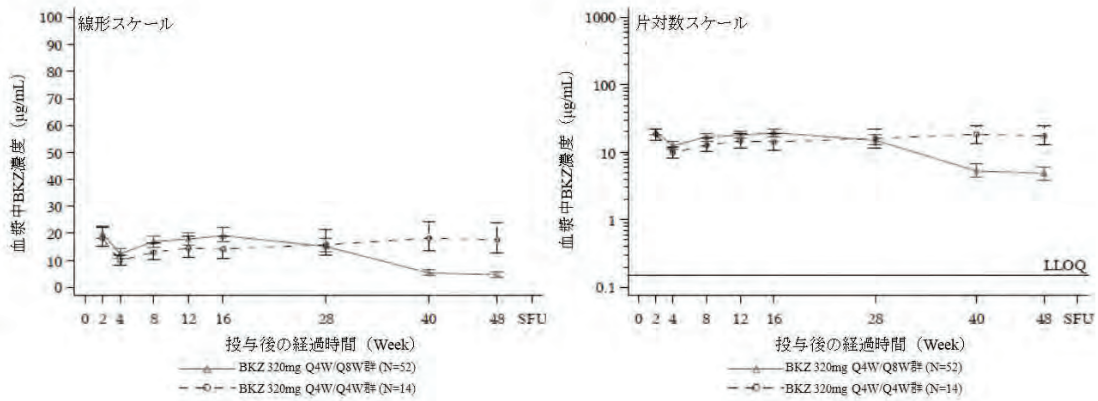
PS0014 試験コホート B

コホート B の Week 0～48 の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移はコホート B 全体の結果を図 2-15 に、乾癬病型別の結果を図 2-16（尋常性乾癬）、図 2-17（乾癬性紅皮症）及び図 2-18（膿疱性乾癬）に示した。

BKZ 320mg Q4W 群の幾何平均血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、Week 12（17.313μg/mL）～Week 16（18.152μg/mL）に定常状態に達した（図 2-15）。Week 4～16 に 1.52 倍の幾何平均血漿中 BKZ 濃度の蓄積が認められた（PS0014 Interim CSR Section 10.2.1）。

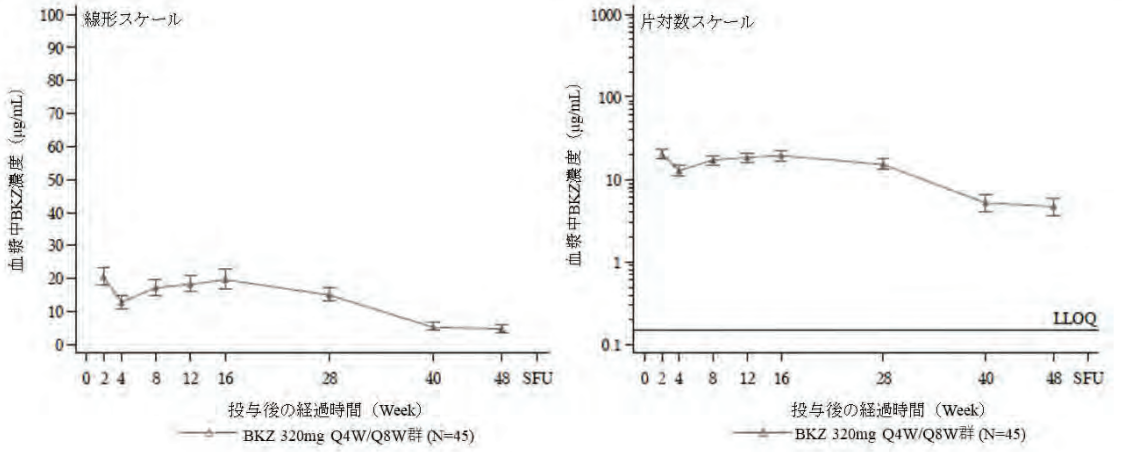
BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 16 以降安定して維持された。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の血漿中 BKZ 濃度は、投与間隔が Q4W から Q8W に延長されたことから予想されたとおり、Week 16 以降に低下した（PS0014 Interim CSR Section 10.2.1）。

図 2-15　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（Week 0～48）－ PS0014 試験コホート B 全体（CBPK-PPS）



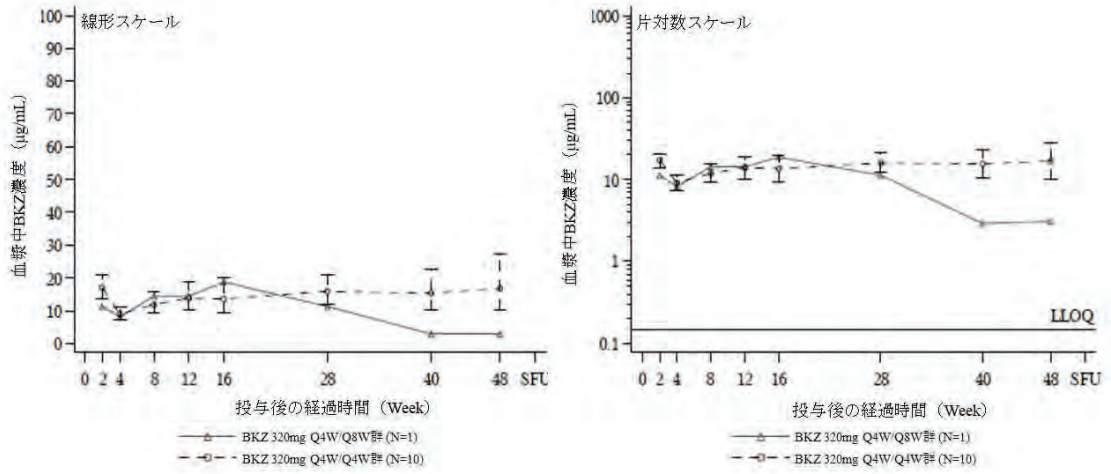
幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CBPK-PPS：コホート B 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、CI：信頼区間、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、LLOQ：定量限界下限値、PSO：尋常性乾癬、SFU：安全性追跡調査
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. PSO participants received BKZ 320mg Q8W after Week 16. GPP and EP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP and EP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.
Note: Two PSO participants discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
Data source: PS0014 Interim CSR Figure 2.1.1b

図 2-16　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（Week 0～48）－ PS0014 試験コホート B 尋常性乾癬（CBPSOPK-PPS）



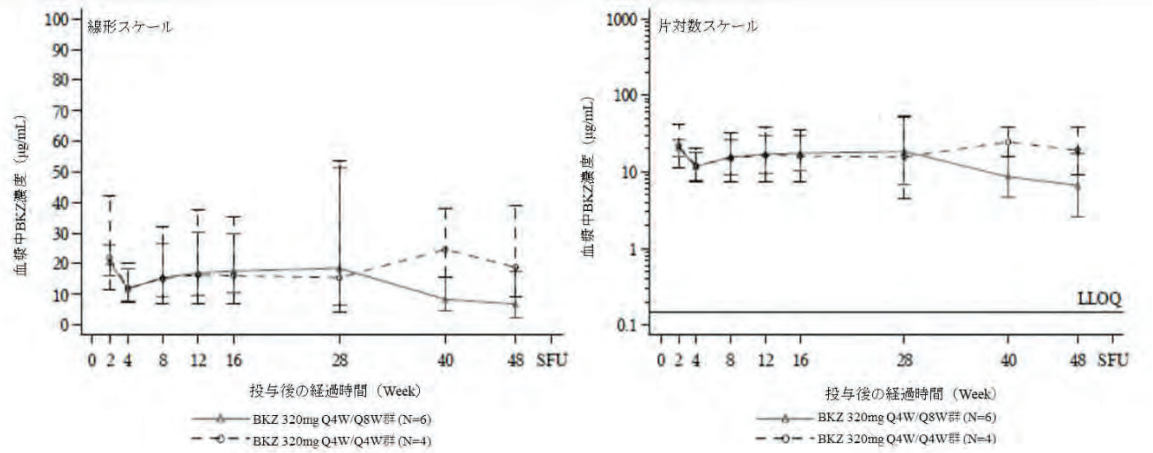
幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CBPSOPK-PPS：コホート B 尋常性乾癬治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PSO：尋常性乾癬、SFU：安全性追跡調査
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. PSO participants received BKZ 320mg Q8W after Week 16.
Note: Two PSO participants discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
Data source: PS0014 Interim CSR Figure 2.1.2b

図 2-17　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（Week 0～48）－PS0014 試験コホート B 乾癬性紅皮症（CBEPPK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CBEPPK-PPS：コホート B 乾癬性紅皮症治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、CI：信頼区間、EP：乾癬性紅皮症、LLOQ：定量限界下限値、SFU：安全性追跡調査
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. EP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other EP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.
Data source: PS0014 Interim CSR Figure 2.1.3b

図 2-18　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の推移（Week 0～48）－PS0014 試験コホート B 膿疱性乾癬（CBGPPPK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CBGPPPK-PPS：コホート B 膿疱性乾癬治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、CI：信頼区間、GPP：膿疱性乾癬、LLOQ：定量限界下限値、SFU：安全性追跡調査
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. GPP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.
Data source: PS0014 Interim CSR Figure 2.1.4b

2.2.3.4.2 薬力学の結果

PS0014 試験では、PASI 及び IGA 評価を含む有効性解析以外に PD 又はバイオマーカー解析は実施しなかった。PS0014 試験の有効性の結果は M2.7.6 項に要約した。

2.2.3.4.3 結論

PS0014 試験コホート A

幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、線形の PK に一致し、各評価時点で予測される濃度範囲内であった。試験期間中の血漿中 BKZ 濃度は、投与間隔を BKZ 320mg Q4W から Q8W へ変更した被験者を除き、Week 48 まで一定のまま維持された。

PS0014 試験コホート B

幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、線形の PK に一致して Week 12～16 に定常状態のトラフ濃度に達し、各評価時点で予測される濃度範囲内であった。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 12～16 に定常状態に達した後、Week 48 まで維持された。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の血漿中 BKZ 濃度は、予想されたとおり、Week 16 以降に低下した。同じ用法・用量で 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日本人被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、Week 48 まで乾癬病型間で同程度であった。

2.2.4 CL0446 解析：血漿中 BKZ 濃度及び 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薬物動態／薬力学モデル

尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の用法・用量の選択を目的に、2 つの第 II 相臨床試験（PS0010 試験及び PS0016 試験）のデータを併合し、非線形混合効果モデルを用いた母集団 PK/PD 解析を実施した。本解析には 246 例の被験者の合計 1303 の血漿中 BKZ 濃度データを含めた。

血漿中 BKZ 濃度と PASI 改善率及び経時的な PASI 改善率の推移の間の曝露-反応関係を示すため、母集団 PK/PD モデルを構築した。共変量として体重、BMI、BSA、人種及び用量を検討したが、経時的な PASI 改善率の推移のパラメータに対する有意な共変量は特定されなかった。体重は、PK の共変量であった（体重が重い被験者ほど血漿中 BKZ 濃度が低い）。第 IIb 相臨床試験終了時点の被験者数は相対的に少なく、シミュレーションでは、用量に 320mg Q4W を選択した場合、第 III 相臨床試験で使用した PBO 又は実薬対照と比較して、体重が PASI90 及び PASI100 改善率に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはなく、320mg より高い用量（例えば、480mg）を投与しても、更に高い臨床的ベネフィットをもたらさないことが示された。そのため、第 III 相臨床試験では体重に基づいた用量は推奨しなかった。体重差を考慮した場合、人種は有意な共変量ではなく、日本人及び白人の PK に差は認められなかった。抗 BKZ 抗体の発現は BKZ の CL/F 又は V/F に影響を及ぼさなかった。本解析の詳細は CL0446 報告書に示した。

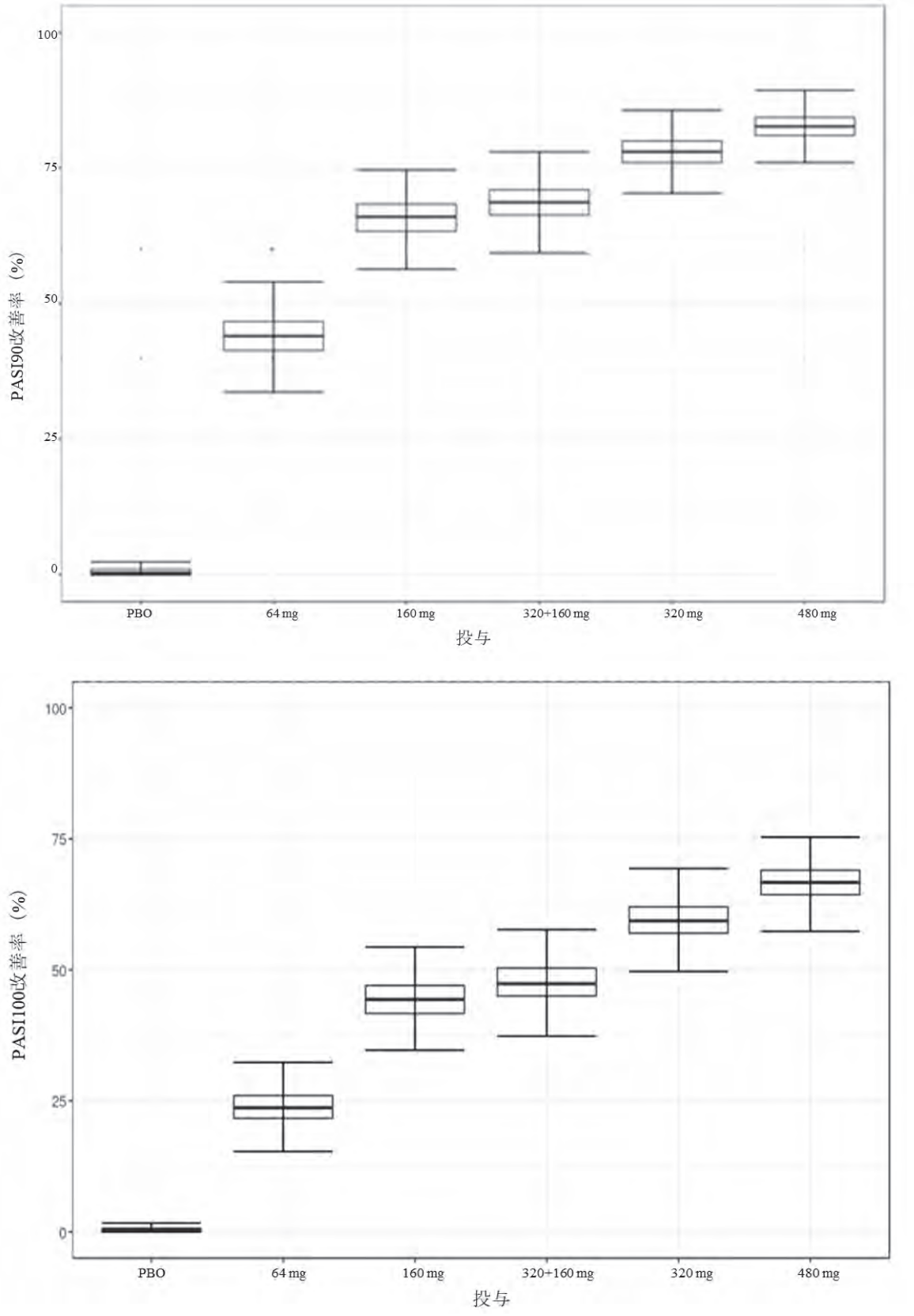
Week 16 の PASI90 及び PASI100 改善率のシミュレーション結果を図 2-19 に示した。

本母集団 PK/PD モデルは、第 III 相臨床試験の用量選択のためのシミュレーションに用いた。シミュレーションの結果、320mg Q4W 投与では、160mg Q4W 投与と比較して PASI100 改善を達成した被験者の割合が最も高かったことから、Week 16 までの導入期間の至適用量は 320mg Q4W で

あることが示された。より高用量の 480mg では、PASI90 又は PASI100 改善率の臨床的に意味のある上昇は期待できなかった。

Week 16～52 の間、BKZ を Q4W で投与した場合、PASI90 及び PASI100 改善率が維持されることが期待された。一方で、BKZ を Q8W で投与した場合、PASI90 及び PASI100 改善率はわずかに低下することが予測され、Q12W で投与した場合には、臨床的に意味のある低下をもたらすことが予測された（CL0446 Figure 5:23 及び Table 5:8）。シミュレーションの結果、Q8W を超える維持投与間隔を検討することは妥当ではないことが示されたことから、対象集団における維持期間の至適用量を評価するために第 III 相臨床試験では Q4W 及び Q8W で投与することが選択された。また、シミュレーションでは、用量に 320mg を選択した場合、体重は PASI90 及び PASI100 改善率に影響を及ぼさないことが示された（CL0446 Figure 5:24）。

図 2-19　Week 16 の PASI90 及び PASI100 改善率のシミュレーション結果 －CL0446 解析



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ (0mg Q4W)
Note: 64mg=64mg BKZ Q4W; 160mg=160mg BKZ Q4W; 320mg=320mg BKZ Q4W; 320+160mg=320mg loading dose +160mg BKZ Q4W; 480mg=480mg BKZ Q4W.
Data source: CL0446 Figure 5:22

2.2.5 CL0485 解析：第 II 相及び第 III 相臨床試験の全データに基づく母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした BKZ の母集団 PK 及び PK/PD 解析には、3 つの第 II 相臨床試験（PS0010 試験、PS0011 試験及び PS0016 試験）のデータ及び 2 つの第 III 相臨床試験（PS0008 試験及び PS0009 試験）の中間データを用いた。更に、PS0013 試験の中間データを母集団 PK 及び PK/PD モデルの妥当性確認のために用いた。本解析には 64～480mg の用量範囲で反復皮下投与後の血漿中 BKZ 濃度及び臨床反応（PASI 及び IGA）のデータを用いた。また、アジア人及び日本人被験者を 1 つのグループに併合してアジア人／日本人グループとし、その他の人種グループを併合して非アジア人／非日本人グループとして解析した（CL0485 Table 3）。本解析の詳細は CL0485 報告書に示した。

2.2.5.1 BKZ の母集団薬物動態モデル

BKZ の母集団 PK 最終モデルのパラメータを表 2-7 に示した。

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした BKZ の PK を記述するため、母集団 PK 最終モデル（一次吸収過程を有する 1-コンパートメントモデル）を用いたところ、これらの被験者では、BKZ を検討した用量範囲（64～480mg）で皮下投与した後の PK に線形性が認められた。CL/F 及び V/F に個体間変動（IIV）を組み込んだ。体重 87kg（CL0485 解析データセットの体重の中央値）の典型的な被験者の CL/F は 0.337L/日、V/F は 11.2L と推定され、$t_{1/2}$ は 23 日であった。

表 2-7 BKZ の母集団薬物動態最終モデルのパラメータ －CL0485 解析

	単位	測定値	RSE (%)	SHR (%)
CL/F [a]	L/day	0.337	1.56	—
V/F [a]	L	11.2	1.28	—
ka	/day	0.882	22.7	—
Exponent for WT on CL/F	—	1.12	4.19	—
Exponent for WT on V/F	—	0.779	5.81	—
CL/F: ADAb positive [b]	—	0.0834	21.7	—
CL/F: Japanese or Asian [c]	—	0.222	12.5	—
CL/F: Female [d]	—	0.0993	19.9	—
IIV CL/F	CV	0.327	2.99	2.56
IIV V/F	CV	0.305	4.36	11.5
Corr. IIV CL/F-V/F	—	0.703	4.53	—
Prop RUV	CV	0.189	2.95	8.86

ADAb：抗薬物抗体、BKZ：ビメキズマブ、CV：変動係数、IIV：個体間変動、RSE：相対標準誤差、RUV：説明できない残差変動、SHR：shrinkage、WT：体重
Note: The RSE for IIV and RUV parameters are reported on the approximate CV scale.
a For an 87kg study participant, with allometric exponents for CL/F ($Par_i = Par_{pop}\ (WT_i/87)^{1.12}$), and for V/F ($Par_i = Par_{pop}\ (WT_i/87)^{0.779}$).
b Proportional change compared to ADAb negative.
c Proportional change compared to Caucasian, American Indian or Alaska Natives or Native Hawaiian, or other Pacific Islander.
d Proportional change compared to males.
Data source: CL0485 Table 16

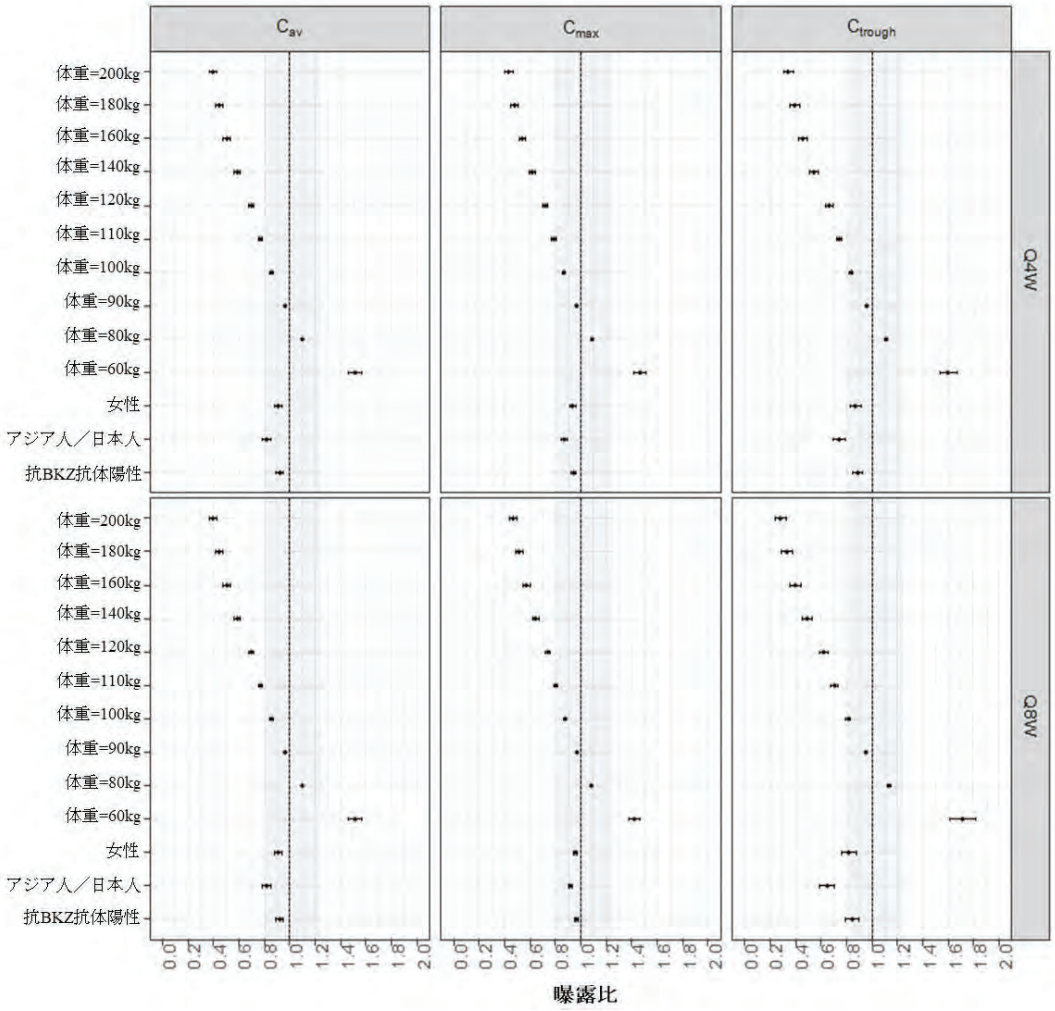
本母集団 PK モデルで検討した共変量は CL0485 Table 15 に示した。検討した共変量のうち、ベースラインの体重、性別、人種及び抗 BKZ 抗体発現状況は、CL/F に対する統計学的に有意な共変量であったが、ベースラインの年齢、ALT 値及びビリルビン値、抗 BKZ 抗体価、過去の生物学的製剤の使用歴、並びに地域は、CL/F に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。また、ベースラインの体重は V/F に対する統計学的に有意な共変量であった。

予定される臨床用法・用量である、ベースライン、Week 4、8、12、16 及びそれ以降は Q8W で BKZ 320mg を皮下投与した時の、母集団 PK モデルで特定された共変量の C_{av}、C_{max} 及び C_{trough} に及ぼす影響を図 2-20 に示した。

抗 BKZ 抗体発現状況及び性別は統計学的に有意な共変量であったが、BKZ の曝露に対する影響はわずかであった。アジア人／日本人の C_{av} は非アジア人／非日本人と比較して約 22%低かった。母集団 PK/PD 解析の結果、アジア人／日本人被験者の体重は非アジア人／非日本人被験者と比較して軽いため、アジア人／日本人被験者におけるクリアランスの速さを相殺している可能性がある。曝露反応解析では、これら人種間で臨床反応に差は認められなかった（CL0485 Figure 38、Figure 39、Figure 57 及び Figure 58）。母集団 PK/PD データセットは、全被験者のうち 85.2%が白人、6.7%が日本人、4.5%がアジア人、1.7%が黒人、0.2%がアメリカ先住民、0.4%が太平洋諸島系住民、1.2%がその他／不明であった。

体重は、有効性に影響を及ぼすパラメータである C_{av} への影響が一貫して認められた唯一の共変量であった（図 2-20）。体重 120kg 以上の被験者ではより大きい影響が認められ、120kg の閾値を下回る被験者では影響は小さかった。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 の被験者では更に低く、40%低かった。同様に、体重による影響は体重の軽い被験者でも認められ、典型的な体重の被験者と比較して、体重 60kg の被験者では C_{av} は約 50%高く、C_{max} は 40%高かった。

図 2-20　BKZ の母集団薬物動態最終モデルを用い各共変量について算出した曝露パラメータ比の Q4W 及び Q8W の投与間隔でのフォレストプロット －CL0485 解析



BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間

Note: The points and the horizontal error bars represent the median and 95% CI of the exposure metric ratio for different covariate groups. The vertical dashed line indicates a ratio of 1. The vertical grey shaded area shows the range from x=0.8 to x=1.25. Six bootstrap samples failed due to rounding errors (NONMEM error code = 134) but were retained in the calculations.

Data source: CL0485 Figure 22

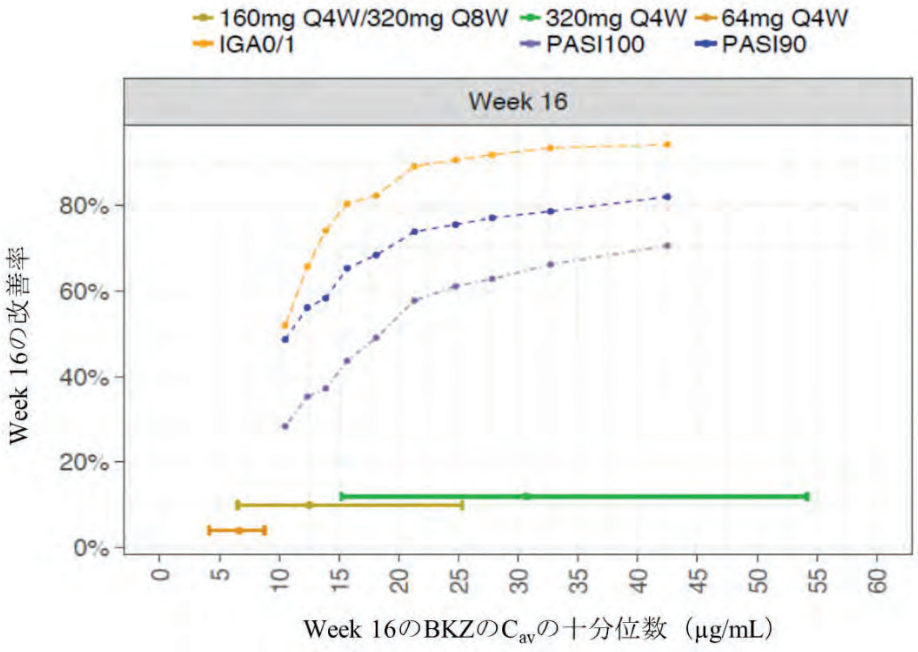
2.2.5.2　PASI 改善率及び IGA 改善率に関する BKZ の母集団薬物動態／薬力学モデル

C_{av} と PASI 改善率及び IGA 改善率の経時的変化の間の関係について記述するため、bounded integer モデルを用いた。モデル構造は PASI 改善率と IGA 改善率で異なった。Week 56 までのデータを含めた場合、PASI 改善率の 50%効果濃度（EC_{50}）の推定値は 0.148μg/mL であったが、IGA 改善率の EC_{50} の推定値は 0.451μg/mL であった。解析デザインのバイアスを排除するため、最初の 16 週間のデータのみで EC_{50} を再推定した。その結果、EC_{50} の推定値は PASI 改善率で 1.54μg/mL 及び IGA 改善率で 2.9μg/mL と高くなり、導入期間ではより高い濃度（又はより頻回な投与）が必要であることが示唆された。

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} の十分位数に対する 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 2-21（Week 16）及び図 2-22（Week 56）に示した。

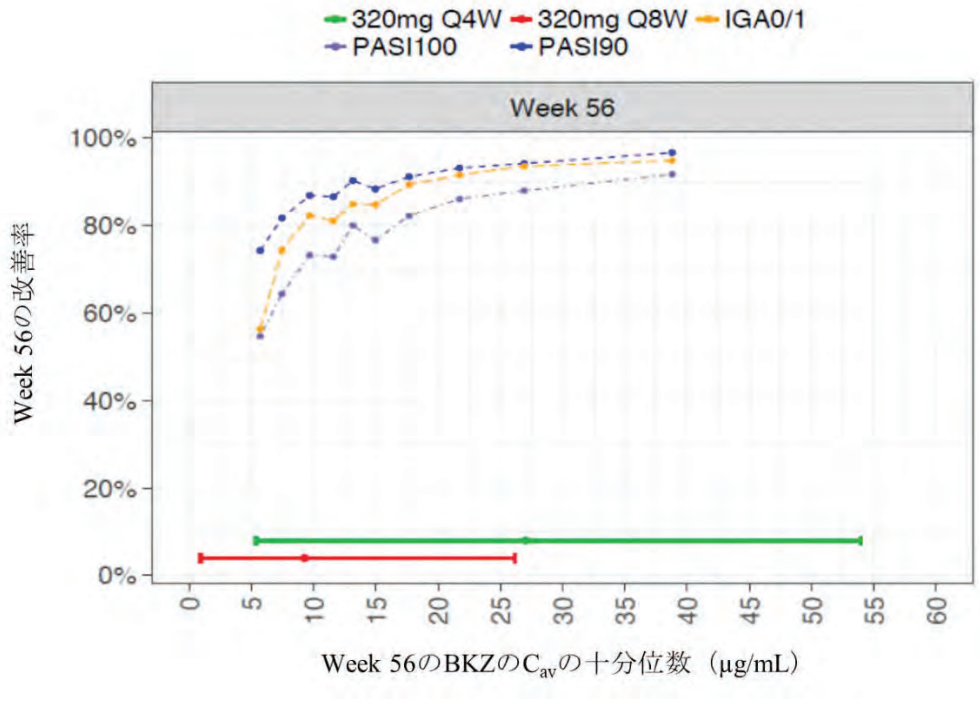
Week 16 までに BKZ の PK、PASI 改善率及び IGA 改善率が定常状態に達するため、Week 16 の結果を示した。Week 16 の結果から、BKZ 320mg Q4W 投与時に、半数以上の被験者の C_{av} が曝露-反応曲線の最高値又はそれに近い値となり、導入期間に BKZ 320mg を Q4W で投与することは適切であることが示された。より低い用量（すなわち、160mg）では、多くの被験者（160mg 群の中央値よりも血漿中 BKZ 濃度が低い被験者）で、血漿中 BKZ 濃度が低く、Week 16 の臨床反応も低かった。同様に、Week 56 の結果から、中等度～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。

図 2-21　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 －CL0485 解析



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

図 2-22　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 －CL0485 解析

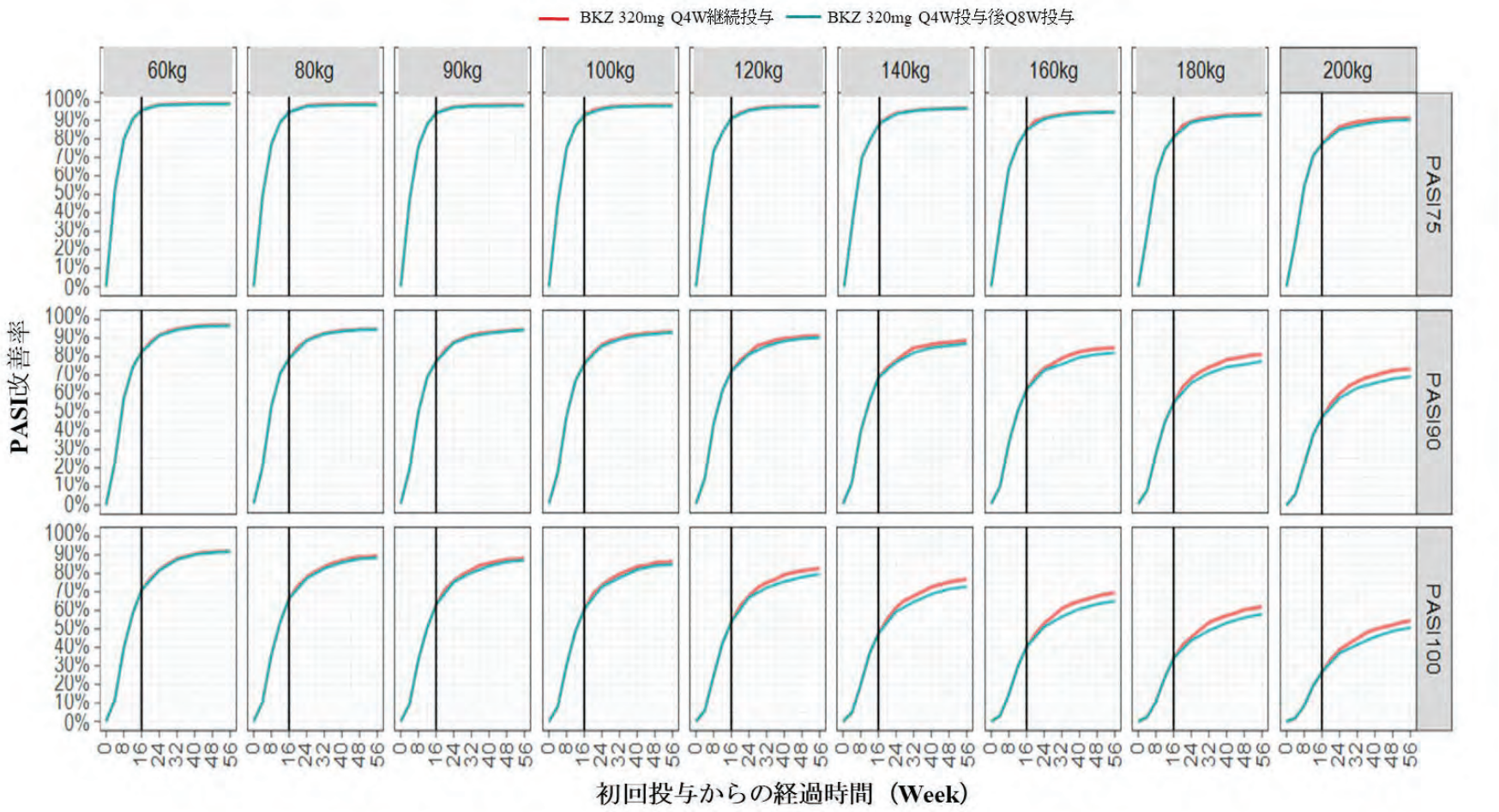


BKZ:ビメキズマブ
Note: The lines connect the simulated median response rates and colored by the response variable types. The horizontal lines represent the median and 90th percentile boundaries of observed bimekizumab plasma concentrations at Week 56, colored by different treatment groups.
Data source: CL0485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

PASI 改善率に関する母集団 PK/PD モデルの統計学的に有意な共変量は、ベースラインの体重、ベースラインの PASI スコア及び地域［最大効果（E_{max}）に関する共変量］並びにベースラインの年齢及び地域［50%効果に達するまでの時間（EF_{half}）に関する共変量）］であった。このうち、体重だけが PASI90 及び PASI100 改善率に影響を及ぼす臨床的に重要な共変量であった。第 III 相臨床試験で検討した 2 つの用量（すなわち、BKZ 320mg Q4W 継続投与、Week 16 まで BKZ 320mg Q4W 投与後 Q8W 投与）を用いた最終モデルのシミュレーションで、体重 120kg 未満の被験者ではモデルで予測した PASI90 及び PASI100 改善率の中央値の曲線は BKZ 320mg Q4W 継続投与と BKZ 320mg Q4W 投与後 Q8W 投与で重なっていたが、体重 120kg 以上の被験者では BKZ 320mg Q4W 投与後 Q8W 投与と比較して BKZ 320mg Q4W 継続投与で高い PASI90 及び PASI100 改善率が示された。この結果から、体重 120kg 以上の一部の被験者では、維持期間に Q4W 投与を継続することでベネフィットが得られることが示唆された（図 2-23）。

Week 56 の 2 つの用量のモデルで予測した 2.5 及び 97.5 パーセンタイルの中央値は、体重 120kg 以上の被験者では予測区間の重なりは認められなかった（CL0485 Figure 35）。BKZ 320mg Q4W 投与後 Q8W 投与で臨床反応が低いのは、体重がより重い被験者では C_{av} が低いためと考えられた（図 2-23）。

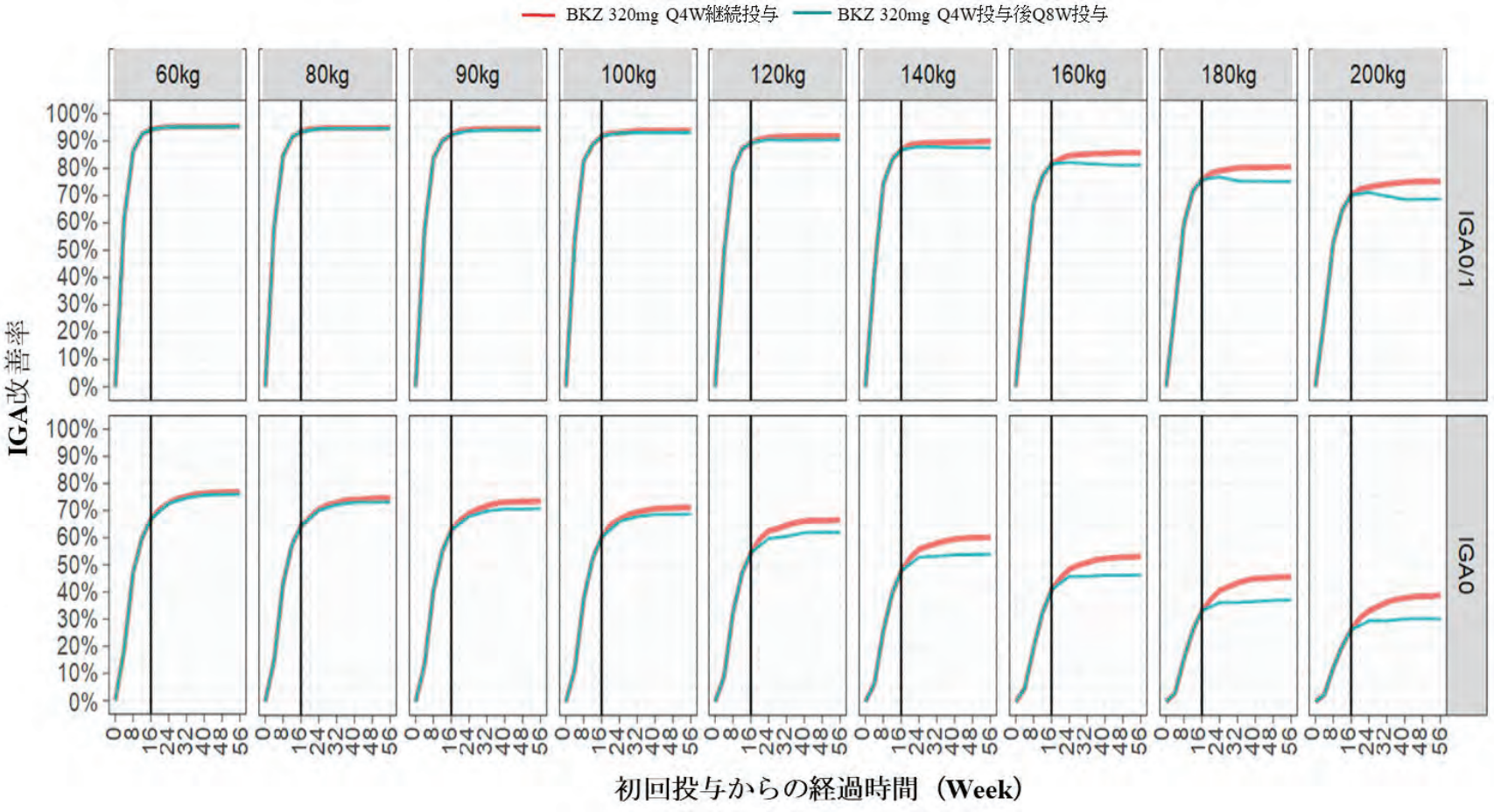
図 2-23　PASI 改善率の曝露-反応最終モデルに基づく抗 BKZ 抗体陰性、ベースライン PASI スコア 18.5 の非アジア人（中欧／東欧ヨーロッパ）65 歳男性被験者の異なる体重カテゴリー別の時間に対する PASI 改善率のシミュレーション －CL0485 解析



BKZ：ビメキズマブ
Note: Colored by the treatment groups. The vertical line shows the time (Week 16) when the study participants in the second treatment group switch from the 320mg Q4W regimen to the 320mg Q8W regimen.
Data source: CL0485 Figure 34

IGA 改善率に関する母集団 PK/PD モデルの特定された共変量は、ベースラインの IGA スコア［一次消失速度定数（K_{out}）に関する共変量］並びにベースラインの体重及び人種（EC_{50} に関する共変量）であった。非アジア人／非日本人被験者と比較して、アジア人／日本人被験者では EC_{50} が 119%上昇することが予測された。ベースラインの体重によっても EC_{50} は上昇することが予測され、体重がより重い被験者では最大効果を達成するためにより高用量が必要となることが示唆された。最終モデルのシミュレーションで、体重 120kg 未満の被験者では IGA 0/1 改善率の曲線は BKZ 320mg Q4W 継続投与と BKZ 320mg Q4W 投与後 Q8W 投与で重なっていたが、体重 120kg 以上の被験者では BKZ 320mg Q4W 継続投与と BKZ 320mg Q4W 投与後 Q8W 投与で曲線の重なりは認められなかった（図 2-24）。

図 2-24　IGA 改善率の曝露-反応最終モデルに基づく抗 BKZ 抗体陰性、ベースライン IGA スコア 3 の典型的な非アジア人/日本人 65 歳男性被験者の時間に対する IGA 改善率のシミュレーション －CL0485 解析



BKZ：ビメキズマブ

Note: Colored by the treatment groups and stratified by body weight categories and IGA response variable type (IGA 0/1 response=clear (0) or almost clear (1) with at least 2-category improvement relative to Baseline IGA 0 response=clear (0) with at least 2-category improvement relative to Baseline). The vertical line shows the time (Week 16) when the study participants in the second treatment group switch from the 320mg Q4W regimen to the 320mg Q8W regimen.

Data source: CL0485 Figure 53

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。

2.2.6 BKZ の用量-曝露-安全性

BKZ の安全性の全データの詳細は ISS に示した。PS0010 試験、PS0011 試験、PS0016 試験、PS0018 試験、PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験及び PS0014 試験から入手した安全性データを併合し、Pool S2 とした。詳細については、統合解析計画書（ISAP Section 3.1.2）に示した。

安全性に関する曝露-反応関係を Pool S2A を用いて評価した。Pool S2A には、非盲検投与試験のデータ及び PS0013 試験の escape 投与時のデータを除く、BKZ 盲検投与時のデータが含められた。

Week 52 又は 56 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の導入期間+維持期間の治験薬投与後に発現した MedDRA 高位語で「カンジダ感染」にコーディングされた有害事象を表 2-8 に示した。

血漿中 BKZ 濃度の四分位の差を比較するのに十分な高い発現率であったため、曝露-反応解析にカンジダ感染を使用した。また、BKZ の作用機序を考慮すると、カンジダ感染は曝露-反応関係を有する事象であると考えられる。

血漿中 BKZ 濃度を問わないカンジダ感染の発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 18.9%及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で 16.1%であった。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。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の血漿中 BKZ 濃度の四分位別のカンジダ感染の発現率は、第 3 四分位で 24.1%及び第 4 四分位で 16.4%であったのに対して、第 1 四分位で 11.1%及び第 2 四分位で 12.7%と低かった。同様に、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度の四分位別のカンジダ感染の発現率は、第 1 四分位で 16.1%であり、他の 3 つの四分位（第 2 四分位 19.4%、第 3 四分位 20.2%及び第 4 四分位 20.0%）より低かった。結論を導き出すには部分集団の被験者数が少なすぎるが、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の第 2～第 4 四分位のカンジダ感染の発現率が同程度であったのは、臨床反応の飽和を示唆している可能性がある。治験薬投与後に発現した MedDRA 高位語で「カンジダ感染」にコーディングされた有害事象の詳細を ISS Section 6.14 に示した。

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、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（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。

表 2-8 Week 52/56 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の導入期間+維持期間の有害事象 − Pool S2A

血漿中 BKZ 濃度の四分位	第 1 四分位	第 2 四分位	第 3 四分位	第 4 四分位	全体
	n (%) [#]	n (%) [#]	n (%) [#]	n (%) [#]	n (%) [#]
BKZ 320mg Q4W/Q4W 群					
	<12.6µg/mL N=124	≥12.6 to <19µg/mL N=124	≥19 to <27.8µg/mL N=124	≥27.8µg/mL N=125	N=497
すべての有害事象	100 (80.6) [476]	101 (81.5) [401]	101 (81.5) [394]	105 (84.0) [431]	407 (81.9) [1702]
MedDRA 高位語で「カンジダ感染」にコーディングされたすべての有害事象	20 (16.1) [39]	24 (19.4) [34]	25 (20.2) [53]	25 (20.0) [46]	94 (18.9) [172]
BKZ 320mg Q4W/Q8W 群					
	<3.77µg/mL N=54	≥3.77 to <6.19µg/mL N=55	≥6.19 to <9.05µg/mL N=54	≥9.05µg/mL N=55	N=218
すべての有害事象	41 (75.9) [180]	49 (89.1) [197]	49 (90.7) [231]	47 (85.5) [186]	186 (85.3) [794]
MedDRA 高位語で「カンジダ感染」にコーディングされたすべての有害事象	6 (11.1) [14]	7 (12.7) [9]	13 (24.1) [25]	9 (16.4) [17]	35 (16.1) [65]

BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the category being summarized. [#] is the number of individual occurrences of TEAEs within the category being summarized.
Note: This table summarizes data through Week 52 for PS0009 and through Week 56 for PS0008 and PS0013. For the BKZ 320mg Q4W/Q4W group, quartiles are based on the plasma concentrations from Week 52. For the BKZ 320mg Q4W/Q8W group, quartiles are based on the plasma concentrations from Week 56.
Data source: ISS Table 11.2a.2

その他の解析は ISS Table 11.1.2（Pool S3 を対象とした Week 16 の血漿中 BKZ 濃度別の導入期間の有害事象発現率）、ISS Table 11.1.3（Pool S3 を対象とした来院時及び抗 BKZ 抗体発現状況別の導入期間の血漿中 BKZ 濃度）及び ISS Table 11.2a.1（Pool S2A を対象とした来院時別の血漿中 BKZ 濃度）に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 全被験者における単回投与後の薬物動態の要約

すべての試験で得られた PK パラメータの要約を表 5-1（第 I 相臨床試験）、表 5-2（第 II 相及び第 III 相臨床試験）並びに M2.7.1（表 4-6）に示した。UP0042 試験、UP0033 試験及び UP0034 試験において、健康被験者を対象に予定される臨床用量である BKZ 320mg を投与した時の PK パラメータを表 3-1 に示し、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に同用量を投与した時に予想される PK パラメータも表に含めた。中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした試験では、薬物濃度測定用検体をスパース採血により採取したため、AUC、C_{max} 及び t_{max} 等の PK パラメータを実測値から算出することができず、母集団 PK モデルに基づき予測した（CL0485 解析）。

単回投与試験では、BKZ の PK に線形性が認められた。健康被験者の AUC 及び C_{max} は、検討した用量範囲（80～320mg）で用量に比例して増加した。$t_{1/2}$（中央値）は、健康被験者で 19～26 日、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者では 23 日（モデルによる予測値）であった。皮下投与後の t_{max}（中央値）は、健康被験者で 4～7 日、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者では 3 日（予測値）であった。健康被験者と中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者で BKZ の PK に明らかな差は認められなかった。日本人被験者と白人被験者で BKZ の曝露量に臨床的に意味のある差はなかった。

表 3-1　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に BKZ を単回投与した時の薬物動態パラメータ

	健康被験者										尋常性乾癬を有する被験者
パラメータ (単位)	80mg (N=5) 日本人 UP0042	80mg (N=6) 白人 UP0042	160mg (N=6) 日本人 UP0042	160mg (N=6) 白人 UP0042	320mg (N=6) 日本人 UP0042	320mg (N=6) 白人 UP0042	320mg BKZ-TN (N=63) UP0033	320mg BKZ-SS (N=63) UP0033	320mg BKZ-AI (N=63) UP0033	320mg (N=28) UP0034	320mg CL0485
t_{max} (day) [a]	4.021 (4.02, 6.05)	5.041 (4.03, 6.06)	6.038 (4.03, 6.20)	6.052 (4.03, 6.05)	6.035 (4.01, 6.04)	6.043 (4.04, 6.05)	5.031 (1.97, 12.1)	5.999 (2.95, 15.0)	6.963 (2.99, 13.0)	7.000 (2.00, 14.0)	3.28 (2.72, 3.52)
C_{max} (μg/mL) [b]	9.294 (17.6)	8.808 (20.2)	19.80 (8.9)	17.17 (20.6)	41.33 (16.0)	33.60 (19.7)	31.18 (30.5)	30.10 (28.0)	30.63 (22.9)	33.44 (23.1)	26.8 (36.8)
AUC (day*μg/mL) [b, c]	342.3 (29.6)	284.8 (14.2)	679.4 (19.0)	673.2 (22.9)	1278 (17.8)	1450 (13.2)	1080 (32.0)	1083 (31.1)	1129 (29.9)	1200 (33.4)	953 (43.2)
$t_{1/2}$ (day) [a]	21.99 (16.3, 28.2)	20.81 (16.6, 33.1)	22.35 (19.1, 24.3)	25.00 (20.4, 32.4)	19.06 (14.8, 30.6)	25.91 (23.2, 32.6)	22.48 (14.7, 35.5)	24.14 (10.3, 37.2)	23.56 (13.2, 39.8)	22.96 (14.2, 35.7)	23

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、CV：変動係数、GeoCV：幾何変動係数、GeoMean：幾何平均値、PSO：尋常性乾癬、SS：安全機能付シリンジ、TN：[redacted] シリンジ
Note: The healthy study participant study UP0033 is described in Module 2.7.1 Appendix Table 4-6.
a median (minimum, maximum) for t_{max} and $t_{1/2}$
b GeoMean (GeoCV%) for UP0042, UP0033, and UP0034, and mean (CV%) for CL0485
c AUCss for study participants with PSO
Data source: UP0042 CSR Table 3.1.4.1 and Table 3.1.4.2; UP0033 CSR Table 8-1; UP0034 CSR Table 4.1; CL0485 Appendix Table A13-1; CL0485 Appendix Table A13-3

3.1.1 吸収

母集団 PK 解析では、尋常性乾癬を有する被験者に BKZ 320mg を単回皮下投与後、血漿中 BKZ 濃度の中央値（2.5 及び 97.5 パーセンタイル）は投与後 3～4 日に最高値［25μg/mL（12～50μg/mL）］に達した（CL0485 Table 19）。母集団 PK 解析で推定した、健康被験者における絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%［相対標準誤差（%RSE）：5%］、IIV は 45.9%であった。

3.1.2 分布

尋常性乾癬を有する被験者の推定 V/F は 11.2L（IIV：30.5%）であった。BKZ の用量の違い又は反復皮下投与による V/F の変化は認められなかった。ベースラインの体重は、V/F の統計学的に有意な共変量であった（CL0485 Figure 21）。

3.1.3 排泄

尋常性乾癬を有する被験者の推定 CL/F は 0.337L/日（IIV：32.7%）であった。BKZ の $t_{1/2}$ は 23 日であった。健康被験者における $t_{1/2}$（中央値）の範囲は 19～26 日であった（表 3-1）。BKZ の用量の違い又は反復皮下投与によるクリアランスの変化は認められなかった。

シミュレーションでは、BKZ 320mg を Q4W で皮下投与後、血漿中 BKZ 濃度の最高値の中央値（2.5 及び 97.5 パーセンタイル）は 43μg/mL（20～91μg/mL）、定常状態のトラフ値の中央値は 20μg/mL（7～50μg/mL）であった。Q4W 投与では、約 16 週間後に定常状態に達した。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（CL0485 Table 17）。

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。血漿中 BKZ 濃度の最高値の中央値（2.5 及び 97.5 パーセンタイル）は 30μg/mL（14～60μg/mL）、切替え後のトラフ値の中央値は 5μg/mL（1～16μg/mL）であった（CL0485 Table 18）。

3.2 QTc 及び安全性に関する曝露-反応

BKZ はモノクローナル抗体であり、hERG チャネルとの相互作用は想定していない。そのため、thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。

非臨床評価では、カニクイザルを用いた 8 週間試験（NCD2260 試験）の初回及び最終投与後又は 26 週間試験（NCD2450 試験）の 12 回及び 26 回投与後に、200mg/kg/週までの用量で、心血管系の評価項目［全身動脈血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）又は心拍数］の変化や、心電図第 II 誘導パラメータ（PR 間隔、RR 間隔、QT 間隔、QTc 間隔及び QRS 時間）への重要な影響は認められなかった。心電図波形又は形態に BKZ 投与に直接起因する異常は認められなかった。BKZ の曝露量は IL-17A 及び IL-17F 活性を中和するのに十分であることがトキシコキネティクス試験で確認された（M2.4.2.3.3 項）。

3.3 BKZ の薬力学

PD 評価には臨床評価項目（すなわち、PASI スコア及び IGA スコア）を用いた。その他のバイオマーカー（PD 評価項目）については評価しなかった。

CL0485 解析では BKZ の母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルを構築した。3 つの第 II 相臨床試験（PS0010 試験、PS0011 試験及び PS0016 試験）のデータ及び 2 つの第 III 相臨床試験（PS0008 試験及び PS0009 試験）の中間データを用いて母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルを構築し、これらのモデルの妥当性確認には、PS0013 試験の中間データを用いた。モデルの詳細については CL0485 報告書に示し、概要は 2.2.5 項に示した。

3.4 BKZ の薬物動態に与える内因性要因の影響

内因性要因が BKZ の PK 及び PASI90 改善率に及ぼす影響について図 2-21 及び図 2-22 に示した（2.2.5.2 項：CL0485 解析）。

3.4.1 年齢

母集団 PK 解析から、BKZ の CL/F 及び V/F は年齢（範囲：18～83 歳）による影響を受けないことが示された（CL0485 解析）。このため、年齢による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.2 性別

母集団 PK モデルでは、男性と比較して女性の CL/F が約 10%高かったが、臨床的に意味のあるものではなかった。このため、性別による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.3 人種及び民族

UP0042 試験で健康被験者を対象に BKZ を 80～320mg の用量範囲で単回投与した結果、日本人被験者と白人被験者で BKZ の PK は同様であった。

PS0010 試験で尋常性乾癬を有する被験者を対象に BKZ を 64～480mg の用量範囲で反復投与した結果、日本人集団と全体集団で BKZ の PK は同様であった。

PS0009 試験で尋常性乾癬を有する被験者を対象に BKZ 320mg Q4W を投与した結果、日本人集団と全体集団で BKZ の PK は同様であった。

PS0014 試験コホート A で尋常性乾癬を有する被験者を対象に BKZ 320mg を Q4W/Q4W 及び Q4W/Q8W で投与した結果、日本人集団と全体集団で BKZ の PK は同様であった。

PS0014 試験コホート B で尋常性乾癬、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 320mg を Q4W/Q4W 及び Q4W/Q8W で投与した結果、BKZ の PK は 3 つの乾癬病型間で同様であった。

CL0485 解析データセットの人種構成は、白人 85.2%、日本人 6.7%、アジア人 4.5%、黒人 1.7%、アメリカ先住民 0.2%、太平洋諸島系住民 0.4%及びその他／不明 1.2%であった。一部の人種グループは被験者数が少なかったため、人種グループをアジア人／日本人被験者と非アジア人／非日本人被験者のグループに併合した。モデルを用いた解析結果から、人種は CL/F の統計学的に有意な共変量であることが判明した（非アジア人／非日本人被験者と比較して、アジア人／日本人被験者の CL/F は 22%高かった）。アジア人／日本人被験者の体重は非アジア人／非日本人被験者と比較して軽いため、アジア人／日本人被験者におけるクリアランスの速さを相殺している可能性がある（CL0485 Figure 10）。そのため、人種間で大きな差はないと思われる。

$C_{av,ss}$、$C_{max,ss}$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シミュレーションを実施した結果、臨床的に意味のあるものではなかった（CL0485 Table 18）。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、臨床的に意味のあるものではなかった（CL0485 Figure 37、Figure 38、Figure 39、Figure 57 及び Figure 58）。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。

3.4.4 腎機能障害

腎機能障害が BKZ の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした試験は実施しなかった。免疫グロブリン G（IgG）サブクラスのモノクローナル抗体である BKZ の未変化体での腎排泄の可能性は低く、あまり重要ではないため、腎機能障害を有する患者に対する用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.5 肝機能障害

BKZ はモノクローナル抗体であり、肝代謝は予測されていない（Wang et al, 2008）。このため、肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施しなかった。肝機能の指標である AST 値、ALT 値及びビリルビンの値を母集団 PK 解析において共変量として評価した結果、有意な共変量ではなかった。このため、肝機能障害を有する患者に対する用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.6 体重

母集団 PK/PD 解析から、BKZ の CL/F 及び V/F は体重（中央値 87.0kg、範囲：40.1～237kg）によって変化することが認められた（CL0485 Figure 20 及び Figure 21）。

最終モデルに基づいたシミュレーションの結果、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%低かった。同様に、体重による影響は体重の軽い被験者でも認められ、典型的な体重の被験者と比較して、体重 60kg の被験者では C_{av} は約 50%高く、C_{max} は 40%高かった。解析結果より、体重 120kg 以上の一部の被験者では、16 週以降も BKZ 320mg Q4W を継続投与することで BKZ 320mg Q8W 投与を超える更なるベネフィットを得られる可能性がある（図 2-20）。

3.4.7 抗薬物抗体

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 に示した。

BKZ 初回投与後、早い場合 4 週間（最初の検体採取時点）で抗 BKZ 抗体の発現が認められ、発現累積数は経時的に増加した。第 III 相臨床試験の併合解析において、導入期間の全体の抗 BKZ 抗体発現率は 22.6%であり、BKZ 320mg Q4W の投与を 1 年間受けた被験者では 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。

総じて、抗 BKZ 抗体の有効性及び安全性への臨床的な影響は小さかった。抗 BKZ 抗体陽性の被験者では BKZ の PK への影響が認められ、血漿中 BKZ 濃度がわずかに低くなり、抗 BKZ 抗体陰性の被験者と比較して、抗 BKZ 抗体陽性の被験者の CL/F は 8%高かった。また、中和抗体陽性

の被験者でも BKZ の PK への影響が認められ、中和抗体陽性の PK への影響は抗 BKZ 抗体陽性よりも大きかった。中和抗体の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も認められなかった。

UP0042 試験及び PS0009 試験における抗 BKZ 抗体発現率を比較した結果、抗 BKZ 抗体発現率に白人／全体集団と日本人集団で人種による違いは認められなかった（3.6.3 項）。

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の抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況を評価した結果は 3.6.2 項に示した。

3.4.8 罹病期間

母集団 PK/PD 解析から、BKZ を投与した時の PASI 改善率及び IGA 改善率は、罹病期間（中央値：15.6 年、範囲：0.450～67.4 年）による影響を受けないことが示された（CL0485 解析）。

3.4.9 ベースラインの PASI スコア

母集団 PK/PD 解析から、ベースラインの PASI スコア（中央値：18.3、範囲：11.7～58.5）は、E_{max} の統計学的に有意な共変量であることが示された（CL0485 解析）。ベースラインの PASI スコアが 18.3 未満の被験者では E_{max} が 0.3、18.3 以上の被験者では E_{max} が 0 と予測され、その差は相対的に小さいことから、ベースラインの PASI スコアは臨床的に意味のある共変量ではないと考えられる。

3.4.10 乾癬病型

PS0014 試験コホート B では、同じ用法・用量で 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日本人被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、Week 48 まで乾癬病型間で同程度であった。

3.5 BKZ の薬物動態に与える外因性要因の影響

3.5.1 薬物相互作用

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た。このため、BKZ の薬物相互作用試験は実施しなかった。

3.5.1.1 BKZ の薬物相互作用試験を未実施とした論理的根拠

炎症、感染及び癌等の疾患症状は、関与するサイトカインに応じて、様々な程度での薬物代謝酵素及びトランスポーターのダウンレギュレーションを伴うことが知られている（Gupta et al, 2014; Morgan, 2009）。乾癬は炎症性サイトカインの増加に関連する疾患である（Tohyama et al, 2012; Nograles and Krueger, 2011; Nestle et al, 2009; Pietrzak et al, 2008; Zheng et al, 2007; Salim and Emerson, 2001; Asadullah et al, 1999）。罹患した状態では、炎症性サイトカインの過剰発現により、CYP450 酵素を含む薬物代謝酵素の形成が減少し、活性が抑制されることが知られている。治療用蛋白質と小分子の間で直接の薬物相互作用は報告されていないものの、CYP450 酵素及び／又はトランスポーターの基質である小分子の代謝にサイトカイン又はサイトカイン修飾因子が間接的

に影響する可能性は考えられる（Schmitt et al, 2011; Huang et al, 2010）。文献では、サイトカインは次の 3 つのグループに分類される；(a) CYP450 酵素の形成及び活性に関連するサイトカイン、(b) CYP450 酵素の形成及び活性に関連するサイトカインで、乾癬の発症機序にも関連する炎症性サイトカイン、並びに(c) 乾癬の発症機序のみに関連する炎症性サイトカイン（Wang et al, 2014）。

抗腫瘍壊死因子（TNF）及び抗 IL-6 サイトカインは(b)グループに分類され、トシリマブ（Schmitt et al, 2011）及びシンバスタチンについて臨床的薬物相互作用が報告されている。

IL-17 及び IL-23 サイトカインは、乾癬の発症機序のみに関連するサイトカインである(c)グループに分類される。近年、これらのサイトカインをターゲットにした複数の薬物を患者に用いた薬物相互作用試験が行われており、複数又は単一の基質の併用薬を用いた試験のいずれにおいても、CYP450 酵素基質の併用薬の曝露量に対する影響は非常に少なく、臨床的に意味がないことが示されている。抗 IL-17A 阻害薬のうち、セクキヌマブを乾癬患者に投与した時には、ミダゾラムの曝露量に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった（Bruin et al, 2019）。IL-17A/F/AF/C サイトカイン阻害薬のブロダルマブでは、定量可能なミダゾラムの曝露量に対する影響として AUC の 24%の上昇が認められたが、その影響は非常に小さかった（Timmermann, 2019）（表 3-2）。

抗 IL-23 経路をカバーする抗 IL-23/p19 阻害薬のリサンキズマブでは、中等度～重度の乾癬患者を対象に複数の基質の併用薬を用いた試験において、いずれの CYP450 酵素も臨床的に意味のある相互作用は認められなかった（Pang et al, 2020; Khatri et al, 2019）。一方、グセルクマブでは、CYP2D6 以外のすべての CYP450 酵素に対して影響がなかったものの、CYP2D6 で代謝される薬物と併用した時の Day 15 及び Day 36 の AUC の比の信頼区間上限はそれぞれ 2 及び 3 より大きかった（Food and Drug Administration Multi-Discipline Review-guselkumab, 2017）。しかし、この CYP2D6 に対する影響は、乾癬患者 1 例の外れ値及び 2D6 遺伝子多型によるものと考えられた。

以上のように、乾癬の発症機序に関連し、炎症を抑制する他の生物学的製剤に関する最新の臨床薬理データに基づくと、BKZ 投与後に CYP450 酵素で代謝される併用薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であると予測された。したがって、併用時に治療域の狭い薬物（ワルファリン等）の曝露量を適切にモニタリングすることで十分と考えられる。

表 3-2　薬物相互作用の要約

薬剤	サイトカイン	手法	結果	参照
Secukinumab	IL 17A	Substrate: midazolam (3A4) Secukinumab dose: 300mg weekly	No clinically relevant change in exposure	Bruin et al, 2019
Brodalumab	IL-17 receptor IL-17 A/F/AF/C and E isoforms	Substrate: midazolam (3A4)	24% increase in midazolam exposure Label recommendation for monitoring of narrow therapeutic drugs (US FDA)	Timmermann, 2019
Risankizumab	IL-23/p19	Cocktail approach: CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 Risankizumab dose: 150mg	No clinically relevant change in exposure: C_{max} and AUC ratios within 0.8-1.25 boundary	Pang et al, 2020; Khatri et al, 2019
Guselkumab	IL-23	Cocktail approach: CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 Guselkumab dose: 200mg	Effect on 2D6: Upper bound of CI >2 and 3 on Days 15 and 36, respectively. Possibly driven by an effect in 1 study participant. It is not clear whether a false positive finding can be excluded given the polymorphic nature of 2D6 and an associated imbalance comparing different study groups. Label recommendation for monitoring of narrow therapeutic drugs (US FDA)	FDA Multi-Discipline Review-guselkumab, 2017

CI : 信頼区間

3.5.2 過去の生物学的製剤の使用歴

PK/PD 併合解析に含まれる複数の試験で、過去に TNF 阻害薬、IL-17 阻害薬又は他の作用機序を有する生物学的製剤を頻繁に使用した被験者集団を評価した。この解析対象集団に含まれた被験者のうち、生物学的製剤を使用していた被験者は 35.3%であった（CL0485 解析）。この解析結果から、過去に使用したこれらの薬剤は BKZ の PK 又は PK/PD に影響を与えないことが示された。

3.5.3 インフルエンザワクチンとの併用投与

UP0034 試験は、外国人男性及び女性健康被験者を対象に BKZ 320mg を単回皮下投与後にインフルエンザワクチンを接種した時の影響を評価する非盲検、無作為化、並行群間試験であった（2.2.1.4 項）。本試験では、ワクチン接種前に BKZ 320mg の投与を受けた被験者集団と BKZ の投与を受けなかった被験者集団で、セロコンバーション反応が認められた被験者の割合に重要な差は認められなかった。検討した 4 種類の血清型のいずれのインフルエンザウイルス特異抗体についても、この 2 つの被験者集団の間で抗体価に差は認められなかった。

3.6 免疫原性

3.6.1 全体集団

3 つの主要な第 III 相臨床試験の免疫原性の併合データは ISI に要約し、安全性の併合については、併合する臨床試験、投与群及び投与期間の定義を ISAP Table 3-5 に示した。

免疫原性はモノクローナル抗体薬治療に共通する臨床反応であり、薬物に対する抗体を形成する特徴がある（ISI Section 8）。免疫反応は、製品に関連する要因だけでなく、患者及び治療に関連する要因に影響される可能性がある。免疫原性の臨床的な重要性は、抗薬物抗体形成が薬物の PK、有効性及び安全性へ及ぼす影響によって左右される。

BKZ に対する免疫反応に影響を及ぼす可能性のある内因性要因（すなわち、製剤に関連した要因）には標的物質の性質、構造、製造工程及び剤形が含まれる。開発プログラムを通じて、BKZ の標的物質の可溶性の性質から BKZ は免疫原性リスクが低いと考えられた。免疫原性リスクの低さは BKZ がヒト化抗体であることからも予測される。その他の製剤に関連した要因については、原薬製造工程並びに原薬と製剤の出荷及び安定性試験を通じて、適切に管理及びモニタリングされたと考えられた。

既存の抗薬物抗体、民族、投与経路及び過去の治療のような、ほとんどの外因性要因（すなわち、患者及び治療に関連した要因）は BKZ の免疫原性に影響を及ぼさなかった。BKZ の低用量での投与（すなわち、160mg 未満）を受けた被験者及び Week 16 に BKZ 320mg Q4W から Q8W に切り替えた被験者では、BKZ 320mg Q4W を継続して投与した被験者と比較して抗 BKZ 抗体発現率が高い傾向があった。

カニクイザルを用いた非臨床試験では、抗 BKZ 抗体存在下で BKZ の PK に変化はなく、安全性に関わる懸念も認められなかった。非臨床試験において抗 BKZ 抗体に関連した潜在的な有害事象は認められなかった。

すべての臨床試験で抗 BKZ 抗体の有無を評価した。抗 BKZ 抗体アッセイ法が開発され、後続の試験のため必要に応じて更なる最適化が行われた。第 III 相臨床試験では、抗 BKZ 抗体によって BKZ の標的である IL-17 との結合が中和されるか否かを評価するため、抗 BKZ 抗体アッセイ法に

IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーに特異的な競合リガンド結合中和抗体アッセイ法が更に補完された。

BKZ 初回投与後、早い場合 4 週間（最初の検体採取時点）で抗 BKZ 抗体の発現が認められ、発現累積数は経時的に増加した。

第 III 相臨床試験の併合解析（Pool S3）において、導入期間の全体の抗 BKZ 抗体発現率は 22.6%であり、BKZ 320mg Q4W の投与を 1 年間受けた被験者（Pool S2A）では 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。

抗 BKZ 抗体存在下では BKZ の PK への影響が認められ、抗 BKZ 抗体陽性の被験者では血漿中 BKZ 濃度のわずかな低下が認められた。同様に、母集団 PK 解析では、抗 BKZ 抗体陰性の被験者と比較して、抗 BKZ 抗体陽性の被験者の CL/F は 8%高かった。

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 抗体の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（Pool S2A）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。IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーの両方に特異的な中和抗体発現率は、BKZ 320mg Q4W の投与を 1 年間受けた被験者では 12.2%及び Week 16 に BKZ 320mg Q4W から Q8W に切り替えた被験者では 11.3%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。IL-17A ホモダイマー又は IL-17F ホモダイマーのいずれかに特異的な中和抗体発現率も同様であった。

BKZ の PK に及ぼす影響は、抗 BKZ 抗体存在下と比較して中和抗体存在下でより大きかった。

中和抗体存在下では有効性への影響はなかった。第 III 相臨床試験の併合解析において中和抗体発現状況の安全性への影響を検討した結果、中和抗体陽性の被験者では、特定の有害事象に関わる明らかな傾向はみられなかったものの全体の有害事象発現率が高かった。MedDRA 高位語で「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 BKZ の作用機序並びに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。

入手可能なすべてのデータに基づき、免疫原性による BKZ の有効性への影響はなく、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。

3.6.2 PS0014 試験における免疫原性の結果

コホート A の抗 BKZ 抗体及び中和抗体発現状況

PS0014 試験の開始前に、ほとんどの被験者が BKZ の投与を受けており、本試験での抗 BKZ 抗体の発現が初発ではなく、一部又はほとんどの被験者が先行試験において抗 BKZ 抗体陽性であっ

た可能性が考えられた。抗 BKZ 抗体存在下で抗体価が上昇した被験者数は少なかった（0.3%、4/1286 例）（PS0014 Interim CSR Section 11.1.1.1）。

ベースラインを含め、いずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性であった被験者の割合は、全体で 29.2%（375/1286 例）であった。抗 BKZ 抗体陽性であった 375 例の内訳は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 238 例（238/772 例、30.8%）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 46 例（46/131 例、35.1%）及び BKZ 320mg Q8W/Q8W 群 91 例（91/383 例、23.8%）であった（PS0014 Interim CSR Section 11.1.1.1）。

全体的に抗 BKZ 抗体陽性の被験者では、抗 BKZ 抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度が Week 24 までわずかに低かった（PS0014 Interim CSR Section 11.1.1.2）。

被験者数が少ないため結果の解釈には注意が必要であるものの、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q8W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、PASI100、PASI90 又は PASI75 改善率により評価した BKZ の有効性に対する抗 BKZ 抗体価の上昇による影響はほとんど認められなかった（PS0014 Interim CSR Section 11.1.1.3）。

抗 BKZ 抗体陽性であった 375 例のうち、中和抗体陽性であった被験者は 80 例（80/375 例、21.3%）であり、内訳は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 55 例（55/238 例、23.1%）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 8 例（8/46 例、17.4%）及び BKZ 320mg Q8W/Q8W 群 17 例（17/91 例、18.7%）であった（PS0014 Interim CSR Section 11.1.2.1）。

中和抗体陽性であった 80 例のうち、多くの被験者（59 例）が IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーの両方に対して陽性であり、IL-17A ホモダイマーのみ陽性は 17 例、IL-17F ホモダイマーのみ陽性は 4 例で、いずれの投与群でも同様の傾向が認められた（PS0014 Interim CSR Section 11.1.2.1）。

全体的に中和抗体陽性の被験者では、中和抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度が低く、いずれの投与群でも同様の傾向が認められた（PS0014 Interim CSR Section 11.1.2.2）。

コホート B の抗 BKZ 抗体及び中和抗体発現状況

PS0014 試験のベースライン及び最初の 48 週間で、抗 BKZ 抗体陽性の被験者は 30 例（45.5%、30/66 例）であった。ベースラインに抗 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非常に少なかった（PS0014 Interim CSR Section 11.2.1）。

全体的に抗 BKZ 抗体陽性の被験者では、抗 BKZ 抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度が Week 48 までわずかに低かった（PS0014 Interim CSR Section 11.2.2）。

被験者数が少ないため結果の解釈には注意が必要であるものの、PASI100、PASI90 又は PASI75 改善率により評価した BKZ の有効性に対する抗 BKZ 抗体陽性による影響は全体的にほとんど認められなかった（PS0014 Interim CSR Section 11.2.3）。

抗 BKZ 抗体陽性であった 30 例のうち、中和抗体陽性であった被験者は 16 例（16/30 例、53.3%）であり、ほとんどの被験者（14/16 例）が IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーの両方に対して陽性であった（PS0014 Interim CSR Section 11.2.4.1）。

全体的に中和抗体陽性の被験者では、中和抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度が低く、いずれの投与群でも同様の傾向が認められた（PS0014 Interim CSR Section 11.2.4.2）。

試験期間中、抗 BKZ 抗体／中和抗体存在下で BKZ 投与を受けた被験者の臨床的安全性（有害事象発現率）に対し、明らかな影響は認められなかった（PS0014 Interim CSR Section 8.2.6.1、Section 8.2.6.2）。

結論

PS0014 試験コホート A 及びコホート B の免疫原性の結果は、二重盲検下で実施した先行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。

3.6.3 日本人集団

UP0042 試験及び PS0009 試験における抗 BKZ 抗体発現率を比較した結果、抗 BKZ 抗体発現率に全体集団と日本人集団で人種による違いは認められなかった。

UP0042 試験で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は、白人集団 11.1%及び日本人集団 17.6%であった（ISI Section 6.2.1.4）。

PS0009 試験の導入期間+維持期間のいずれかの評価時点に、BKZ 320mg Q4W 群で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は、全体集団 33.6%（108/321 例）及び日本人集団 27.4%（17/62 例）であった（M2.7.6 項）。

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の免疫原性の結果は 3.6.2 項に示した。

3.7 用法・用量（案）の設定根拠

予定される臨床用法・用量の選択では、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持続性を提供できる用法・用量を確認することを目的とした。

全データに基づいた中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に対する BKZ の推奨用法・用量は、BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で Week 0、4、8、12 及び 16 に皮下投与し、以降は Q8W で皮下投与であった。一部の被験者では、Week 16 以降も BKZ 320mg Q4W の継続投与を考慮する。

BKZ を用いた第 III 相臨床試験で検討した推奨用法・用量は、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした 2 つの第 II 相臨床試験（PS0010 試験及び PS0016 試験）及び第 IIb 相臨床試験終了時に実施した母集団 PK/PD 解析（CL0446 解析）から入手した安全性、有効性及び PK データを基に選択された。

3.7.1 第 II 相臨床試験の用法・用量

第 IIb 相臨床試験である PS0010 試験では、5 つの異なる BKZ 用量（64mg Q4W、160mg Q4W、ベースラインに 320mg を負荷投与後に 160mg Q4W、320mg Q4W 及び 480mg Q4W）で 12 週間皮下投与した。本試験の結果、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、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 改善率に臨床的に意味のある影響は認められなかった。PASI100 改善率は、160mg 投与と比較して 320mg 投与で 2 倍高く、320mg 投与では臨床的に意義のある付加的ベネフィットが示された。160mg Q4W 投与又はベースラインに 320mg を負荷投与後に 160mg Q4W 投与と比較して、320mg Q4W 投与が PASI90 及び PASI100 改善率の両方に臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすと考えられることは、母集団 PK/PD 解析（CL0446 解析）でも確認された。また、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にあること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。

PS0010 試験では、評価したいずれの用量でも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。最適な投与間隔を適切に検討するため、第 IIa 相臨床試験（PS0016 試験）を実施し、治療期間に以下のいずれかで BKZ を皮下投与した。

- BKZ 320mg+PBO：ベースライン及び Week 4 に BKZ 320mg を皮下投与し、Week 16 に PBO を投与する
- BKZ 320mg：ベースライン、Week 4 及び 16 に BKZ 320mg を皮下投与する

本試験の結果、Week 16［すなわち、2 回目（Week 4）の投与後 12 週間］までに PASI100 改善率の低下が認められ、投与間隔が 8 週間超になると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、Week 24（Week 16 の投与後 8 週間）まで PASI90 改善率は維持されたが、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。母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションでは、多くの被験者で Q8W 投与により PASI90 改善率が維持され、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。

これらの臨床データ及び母集団 PK/PD 解析の結果に基づき、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者も組み入れた PS0014 試験コホート B（本邦のみ）を含む第 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。

3.7.2 第 III 相臨床試験の用法・用量

第 III 相臨床試験の PS0009 試験及び PS0013 試験の結果から、導入期間に BKZ 320mg を Q4W で投与した場合、Week 16 の有効性の複合主要評価項目（PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）で PBO 投与と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た。

- PS0009 試験では、複合主要評価項目である Week 16 の PASI90 改善率は、PBO 群（4.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（85.0%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（PBO 群に対するオッズ比 99.869、$p<0.001$）。また、複合主要評価項目である Week 16 の IGA 0/1 改善率も、PBO 群（4.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群

（84.1%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（PBO 群に対するオッズ比 118.762、p<0.001）

- PS0013 試験では、複合主要評価項目である Week 16 の PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 90.8%及び PBO 群 1.2%であり、Week 16 の IGA 0/1 改善率はそれぞれ 92.6%及び 1.2%であった。いずれの評価項目でも、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（いずれも p<0.001）

更に、第 III 相臨床試験の PS0008 試験では、BKZ を 16 週間皮下投与した時の有効性をアダリムマブと比較した結果、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率にアダリムマブとの間に統計学的優越性及び臨床的に意義のある差が認められた。

第 III 相臨床試験の PS0009 試験（BKZ 320mg Q4W 群及び PBO 群のみ）及び PS0013 試験の有効性データを併合した Pool E1（ISE Section 4.1.1）の結果から、導入期間に BKZ 320mg を投与した場合、Week 16 の有効性の複合主要評価項目（PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）の両方で PBO 投与と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た。Week 16 の PASI90 改善率は、BKZ 投与で 88.1%であったのに対して、PBO 投与では 3.0%であった。同様に、Week 16 の IGA 0/1 改善率は、BKZ 投与で 88.5%であったのに対して、PBO 投与では 3.0%であった。BKZ 投与後の臨床反応は速く、BKZ を 1 回投与後の Week 4 における PASI75 改善率は BKZ 投与で 76.4%であったのに対して、PBO 投与では 1.8%であった。

Week 16 の PASI90 レスポンダーでは、維持用量が BKZ 320mg Q4W 及び Q8W のいずれの用量でも、ほとんどの被験者で Week 52 まで臨床反応が維持された。Week 52 の PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q4W で 89.9%及び BKZ 320mg Q8W で 90.3%であった。Week 16 の PASI90 レスポンダーの結果から、BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W のいずれの維持用量も高い臨床反応を維持するために等しく有効であることが示された。2 つの維持用量間で有効性に関して意味のある差は認められなかったが、BKZ 320mg Q4W で有害事象（口腔カンジダ症、皮膚炎／湿疹及び細菌感染）の発現率が高い傾向があった。

体重（100kg 以下及び 100kg 超）のサブグループ解析では、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率への影響は認められなかった。PASI90 改善率は体重 100kg 以下のグループで 89.9%、体重 100kg 超のグループで 83.1%であったが、体重が重くなると臨床反応が低くなる傾向がみられた。Week 16～52 までの臨床反応の持続を評価するために、Pool E2 では PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の有効性データを併合した（ISE Section 4.1.2）。Pool E2 には Week 16 の PASI90 レスポンダーも含め、これらの被験者の体重が PASI90 改善に及ぼす影響は認められなかった。

PS0008 試験（被験者は Week 16 の臨床反応に関係なく、BKZ 320mg Q4W を継続又は Q8W に切替え）では、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の PASI90 改善率が体重 100kg 以下の被験者と比較して体重 100kg 超の被験者で低く、Week 24 でそれぞれ 87.0%及び 81.1%、Week 28 でそれぞれ 91.7%及び 75.5%であり、Week 56 でそれぞれ 84.3%及び 79.2%で差が小さかった（PS0008 Interim CSR Section 8.4.1）。PASI100 改善率には、2 つの体重グループ間でより大きな差が認められた。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、PASI100 改善率は体重 100kg 以下の被験者と比較して体重 100kg 超の被験者で低く、Week 24 でそれぞれ 68.5%及び 60.4%、Week 28 でそれぞれ 76.9%及び 54.7%であり、Week 56 で 74.1%及び 62.3%とその差は持続した（PS0008 Interim CSR Section 8.4.3）。BKZ 320mg Q4W 群では、被験者の体重による PASI90 及び PASI100 改善率への影響は認められなかった。体重 100

kg以下の被験者の PASI100 改善率は、試験期間を通して BKZ 320mg Q4W 群と BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で同程度であった（PS0008 Interim CSR Section 6.4.3.1）。

カンジダ感染（特に口腔カンジダ症）のリスクと被験者の体重には逆相関関係が認められ、体重が重いほどカンジダ感染のリスクは低かった（ISS Section 6.14.1.4）。ただし、被験者数が少なく、体重カテゴリー間で被験者数に数値的な不均衡があるため、この結果の解釈には注意が必要である。

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

PS0014 試験コホート B において、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者の血漿中 BKZ 濃度は、尋常性乾癬の全体的なプロファイルから予想された範囲内であった（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、導入期間の用法・用量として BKZ 320mg Q4W を投与した結果、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、症状の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。

3.7.3 用法・用量（案）

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。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 2-21（Week 16）及び図 2-22（Week 56）に示した。Week 16 までに BKZ の PK 及び臨床反応の両方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。同様に、Week 56 の結果からは、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、実際に得られた臨床データと合致していた。

2.2.5 項に記載したとおり、ベースラインの体重は PK に対して臨床的に意義のある影響が認められた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。ベースラインの体重は、IGA 改善率に関する母集団 PK/PD モデルの EC_{50} に対する共変量でもあり、体重が軽い被験者と比較して、体重が重い被験者ほどより高い用量の

BKZ 投与が必要となることが示された。ベースラインの体重は PASI 改善率に関する母集団 PK/PD モデルの E_{max} に対する共変量でもあった。

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（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 つの用量群（BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群）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。

用法・用量の検討に関する主な結果は以下のとおりであった。

- BKZ は導入期間に 320mg Q4W で投与することにより良好なベネフィット／リスクプロファイルを示した
- 第 III 相臨床試験では、検討したいずれの維持用量（すなわち、BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）でもベネフィット／リスクプロファイルは良好であった
- 第 III 相臨床試験の結果から、ほとんどの被験者（88.1%）が Week 16 までに PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q8W 投与での臨床反応の持続が認められた
- BKZ 320mg Q4W と BKZ 320mg Q8W 投与時の安全性プロファイルはほぼ同様であった。BKZ 320mg Q8W 群では、偶発的に発現した事象に起因して有害事象発現率がわずかに高かったが、BKZ 320mg Q4W 群では BKZ の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
- 母集団 PK/PD 解析の結果、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%低いことが示された。BKZ の血漿中濃度トラフ値にも同様の傾向が認められた
- 体重 120kg 以上の一部の被験者では、Week 16 の C_{av} が低いことから臨床反応も低くなるが、これらの被験者には 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ある
- 尋常性乾癬を有する日本人集団では、全体集団と一致した PK 及び免疫原性プロファイルが認められ、有効性及び安全性の結果も同様であったことから、尋常性乾癬を有する被験者では全体集団と同じ用法・用量が日本人集団にも適用可能である
- 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者数は限られていたものの、PS0014 試験コホート B の結果に基づき、これらの患者集団にも尋常性乾癬患者と同じ用法・用量が適用可能であることが確認された

以上のことから、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られた。

4. 特別な試験

該当なし。

5. 付録

臨床薬理の評価に用いた試験のデザイン及び主な結果を表 5-1（第 I 相臨床試験）及び表 5-2（第 II 相及び III 相臨床試験）に示した。

表 5-1　臨床薬理の評価に用いた第 I 相臨床試験の概要

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dose, route of administration (N)	BKZ PK parameter (geometric mean and geometric CV %)[a]				
				C_{max} (µg/mL)	t_{max}[b] (day)	AUC (µg.day/mL)	AUC(0-t) (µg.day/mL)	$t_{1/2}$[b] (days)
UP0008	Phase 1/ mild to moderate PSO study participants	Randomized, participant-blind, investigator-blind, PBO-controlled, single-dose, dose-escalating study to evaluate safety, PK, and PD	8mg iv infusion (N=4)	2.929 (27.09)	0.063 (0.041, 0.125)	42.82 (58.22)	34.99 (61.18)	25.55 (11.2, 29.8)
			40mg iv infusion (N=4)	17.54 (16.42)	0.052 (0.041, 0.125)	222.7 (64.15)	216.0 (64.29)	17.00 (11.4, 27.1)
			160mg iv infusion (N=6)	60.87 (30.37)	0.064 (0.062, 0.126)	1019 (22.03)	988.6 (21.58)	22.30 (17.1, 26.7)
			480mg iv infusion (N=6)	211.1 (11.67)	0.094 (0.063, 0.210)	3298 (36.27)	3251 (35.12)	21.80 (13.7, 28.7)
			640mg iv infusion (N=6)	260.0 (21.40)	0.065 (0.063, 0.125)	3787 (39.03)	3709 (36.65)	20.90 (13.0, 35.0)
PA0007	Phase 1/ PsA study participants	Randomized, participant-blind, investigator-blind, PBO-controlled, multiple-dose study to evaluate safety, tolerability, PK, and PD	80mg/40mg iv infusion (N=6)	16.33 (25.8)	0.052 (0.042, 1.00)	167.1 (31.4)	NC	NC
			160mg/80mg iv infusion (N=6)	39.02 (19.5)	0.208 (0.042, 1.00)	435.1 (21.8)	NC	NC
			240mg/160mg iv infusion (N=20)	66.16 (13.8)	0.063 (0.042, 1.00)	691.5 (18.5)	NC	NC
			560mg/320mg iv infusion (N=6)	134.2 (22.0)	0.042 (0.042, 0.063)	1463 (18.9)	NC	NC
UP0042	Phase 1/ healthy study participants	Randomized double-blind, PBO-controlled, single-dose, parallel-group study to evaluate safety, tolerability, and PK in Japanese and Caucasians	Japanese: 80mg single dose sc injection (N=5)	9.294 (17.6)	4.021 (4.02, 6.05)	342.3 (29.6)	327.9 (27.4)	21.99 (16.3, 28.2)
			Caucasian: 80mg single dose sc injection (N=6)	8.808 (20.2)	5.041 (4.03, 6.06)	284.8 (14.2)	271.3 (13.9)	20.81 (16.6, 33.1)
			Japanese: 160mg single dose sc injection (N=6)	19.80 (8.9)	6.038 (4.03, 6.20)	679.4 (19.0)	667.9 (18.8)	22.35 (19.1, 24.3)
			Caucasian: 160mg single dose sc injection (N=6)	17.17 (20.6)	6.052 (4.03, 6.05)	673.2 (22.9)	655.6 (22.1)	25.00 (20.4, 32.4)
			Japanese: 320mg single dose sc injection (N=6)	41.33 (16.0)	6.035 (4.01, 6.04)	1278 (17.8)	1257 (16.8)	19.06 (14.8, 30.6)
			Caucasian: 320mg single dose sc injection (N=6)	33.60 (19.7)	6.043 (4.04, 6.05)	1450 (13.2)	1406 (12.5)	25.91 (23.2, 32.6)

表 5-1　臨床薬理の評価に用いた第 I 相臨床試験の概要（続き）

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dose, route of administration (N)	BKZ PK parameter (geometric mean and geometric CV %)[a]				
				C_{max} (µg/mL)	t_{max}[b] (day)	AUC (µg.day/mL)	AUC(0-t) (µg.day/mL)	$t_{1/2}$[b] (days)
UP0034	Phase 1/ healthy study participants	Open-label, randomized, parallel-group, single-dose study to evaluate the antibody response of influenza vaccine following concomitant exposure to BKZ	320mg sc single dose (N=28)	33.44 (23.1)	7.000 (2.00, 14.0)	1200 (33.4)	1164 (32.7)	22.96 (14.2, 35.7)

AUC=area under the plasma concentration time curve from time 0 to infinity; BKZ=bimekizumab; C_{max}=maximum plasma concentration; C_{maxSS}=maximum plasma concentration at steady state; C_{minSS}=minimum plasma concentration at steady state; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; iv=intravenous; PBO=placebo; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetic; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; NC=not calculated; sc=subcutaneous; $t_{1/2}$=apparent terminal half-life; t_{max}=time of occurrence of C_{max}

Note: The Phase 1 studies RA0124, UP0031, and UP0033 are described in Module 2.7.1 Appendix Table 4-6

a C_{maxss}, t_{maxss} and $AUC_{(0\text{-}tau)}$ for PA0007

b median (minimum, maximum) for t_{max} and $t_{1/2}$

Data source: UP0008 CSR Table 7.2; PA0007 CSR Table 3.2; UP0042 CSR Table 3.1.4.1 and Table 3.1.4.2; UP0034 CSR Table 4.1

表 5-2　臨床薬理の評価に用いた第 II 相及び III 相臨床試験の概要

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma C_{trough} (μg/mL) (geometric mean and geometric CV %) [N]				
PS0010	Phase 2/ moderate to severe PSO study participants	Randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, dose-ranging study to assess dose response		Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
			64mg Q4W sc	4.45 (56.3) [39]	3.47 (45.3) [39]	2.13 (47.3) [39]	2.31 (93.4) [38]	2.31 (156.6) [38]
			160mg Q4W sc	9.25 (112.4) [42]	8.69 (47.6) [41]	5.38 (59.0) [41]	7.19 (108.8) [38]	9.53 (54.3) [38]
			160mg w/LD Q4W sc	20.8 (139.1) [40]	19.0 (45.6) [39]	11.3 (58.0) [39]	10.2 (45.0) [37]	10.3 (49.7) [33]
			320mg Q4W sc	21.9 (131.4) [43]	19.0 (39.7) [42]	11.9 (43.6) [41]	16.3 (50.9) [40]	18.3 (64.6) [40]
			480mg Q4W sc	31.8 (131.9) [43]	27.6 (49.1) [42]	17.2 (50.3) [40]	23.3 (53.2) [40]	28.1 (63.7) [39]
PS0011	Phase 2/ moderate to severe PSO study participants	Double-blind, PBO-controlled, parallel group, extension study to assess long-term safety and tolerability in participants who completed PS0010	64mg Q4W sc	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
				2.95 (143.6) [15]	4.10 (46.6) [14]	4.35 (53.5) [14]	4.03 (54.3) [14]	4.11 (54.7) [13]
				Week 28	Week 40	Week 48	SFU	
				4.08 (43.9) [13]	4.04 (46.4) [12]	4.09 (48.5) [12]	NC (NC) [11]	
			160mg Q4W sc	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
				NC (NC) [111]	7.30 (110.4) [109]	9.36 (70.1) [105]	9.33 (83.2) [101]	9.64 (84.0) [95]
				Week 28	Week 40	Week 48	SFU	
				10.1 (59.6) [88]	10.7 (53.5) [84]	11.5 (53.3) [80]	0.39 (140.6) [77]	
			320mg Q4W sc	Baseline	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
				19.1 (80.5) [91]	18.7 (67.7) [89]	18.9 (68.1) [87]	18.8 (75.2) [82]	18.5 (71.6) [78]
				Week 28	Week 40	Week 48	SFU	
				20.4 (54.2) [76]	22.2 (59.0) [63]	21.8 (55.4) [62]	0.79 (157.2) [62]	

表 5-2　臨床薬理の評価に用いた第 II 相及び III 相臨床試験の概要（続き）

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma C_{trough} (μg/mL) (geometric mean and geometric CV %) [N]				
PS0016	Phase 2/ moderate to severe PSO study participants	Randomized, participant-blind, investigator-blind; time-course of PASI over a 28-week period	320mg+PBO sc [320mg at Baseline and Week 4; PBO at Week 16]	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
				19.7 (43.7) [32]	11.4 (45.3) [31]	16.7 (43.3) [31]	5.97 (58.0) [31]	2.20 (108.8) [31]
				Week 20	Week 24	Week 28	Week 36	
				0.798 (164.1) [31]	NC (NC) [29]	NC (NC) [26]	NC (NC) [24]	
			320mg sc [at Baseline, Week 4, and Week 16]	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16
				14.4 (58.9) [16]	9.08 (48.7) [17]	14.0 (45.6) [16]	5.47 (67.0) [15]	2.29 (102.4) [15]
				Week 20	Week 24	Week 28	Week 36	
				9.70 (55.9) [15]	4.38 (63.4) [15]	1.93 (92.6) [13]	0.322 (153.5) [14]	
PS0018	Phase 2/ moderate to severe PSO study participants	OL extension; long-term safety and tolerability of participants who completed PS0016	320mg+PBO sc [PS0016 treatment group]	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 28
				5.78 (49.0) [27]	7.65 (60.4) [28]	8.60 (46.6) [27]	9.20 (48.8) [25]	9.68 (43.2) [24]
				Week 40	Week 48	SFU		
				9.84 (44.6) [24]	9.61 (53.4) [24]	0.331 (142.7) [23]		
			320mg sc [PS0016 treatment group]	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 28
				4.56 (42.4) [15]	6.55 (62.6) [12]	6.79 (67.2) [12]	7.74 (63.7) [12]	8.59 (62.0) [13]
				Week 40	Week 48	SFU		
				8.14 (63.6) [12]	8.04 (50.4) [12]	0.272 (225.6) [12]		

表 5-2　臨床薬理の評価に用いた第 II 相及び III 相臨床試験の概要（続き）

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma C_{trough} (µg/mL) (geometric mean and geometric CV %) [N]
PS0008	Phase 3/ moderate to severe PSO study participants	Randomized, double-blind, active-controlled (adalimumab), parallel-group Initial Treatment Period: 16 weeks Maintenance Treatment Period: 40 weeks	BKZ 320mg sc Q4W throughout the study (N=158), BKZ 320mg sc Q4W until Week 16 followed by Q8W through Week 52 (N=161), or adalimumab (N=159). At Week 24, study participants on adalimumab treatment were re-allocated to treatment with BKZ 320mg sc Q4W through Week 52. (Note: N=159 study participants were initially randomized to ADA and N=146 represents the PK-PPS)	Overall, geometric mean plasma BKZ trough concentrations increased over time, as expected for a drug with linear kinetics, and were within the expected concentration ranges at each visit. In the BKZ 320mg Q4W group, steady state BKZ concentrations were reached between Week 12 (geometric mean [CV%]: 17.735µg/mL [73.7%]) and Week 16 (geometric mean [CV%]: 18.228µg/mL [75.7%]) and were generally maintained through Week 56 (geometric mean [CV%]: 18.335µg/mL [89.5%]). In the BKZ 320mg Q4W/Q8W group, steady state BKZ concentrations were also reached between Week 12 (geometric mean [CV%]: 17.471µg/mL [58.4%]) and Week 16 (geometric mean [CV%]: 16.888µg/mL [89.0%]). Between Week 4 and Week 16, trough plasma BKZ concentration accumulations of 1.57-fold and 1.54-fold were observed in the BKZ 320mg Q4W and Q4W/Q8W groups, respectively. Bimekizumab concentrations were similar between the BKZ 320mg Q4W and Q4W/Q8W groups until Week 20, after which time the trough plasma concentrations for the Q4W/Q8W dose group decreased until a new steady state was achieved, as expected due to the decreased dosing frequency. Bimekizumab concentrations observed for the BKZ 320mg Q4W group were higher compared with the BKZ 320mg Q4W/Q8W group at Week 24 (geometric mean [CV%]: 17.260µg/mL [70.9%] and 8.134µg/mL [101.4%], respectively) through Week 56 (geometric mean [CV%]: 18.335µg/mL [89.5%] and 5.273µg/mL [90.3%], respectively). In the ADA/BKZ 320mg Q4W group, once study participants switched to BKZ treatment starting at Week 24, the PK of BKZ followed similar trends as the BKZ 320mg Q4W group, with similar concentrations at Week 56 (geometric mean [CV%]: 16.555µg/mL [58.9%] and 18.335µg/mL [89.5%], respectively).
PS0009	Phase 3/ moderate to severe PSO study participants	Randomized, double-blind, PBO- and active-controlled (ustekinumab), parallel-group Initial Treatment Period: 16 weeks Maintenance Treatment Period: 36 weeks	BKZ 320mg sc Q4W (N=321) throughout the study or following 16 weeks of placebo administration (N=83); study participants therefore received BKZ for 52 or 36 weeks, respectively.	Geometric mean plasma BKZ concentrations were consistent with linear PK, reaching steady state trough concentrations between Week 12 and Week 16, and were within the expected concentration ranges at each visit. In the BKZ 320mg Q4W group, steady state BKZ trough concentrations were reached between Week 12 (geometric mean [CV%]: 19.341µg/mL [52.7%]) and Week 16 (geometric mean [CV%]: 19.568µg/mL [57.3%]) and decreased slightly at Week 52 (geometric mean [CV%]: 17.485µg/mL [69.3%]). A 1.65-fold accumulation in geometric mean trough plasma BKZ concentration was observed between Week 4 and Week 16. In the placebo/BKZ 320mg Q4W group, once study participants switched to BKZ treatment, the PK of BKZ followed similar trends with study participants randomized to BKZ 320mg Q4W at Baseline. At Week 28, the next assessment after BKZ treatment initiation for the placebo/BKZ 320mg Q4W group, the geometric mean [CV%] BKZ plasma concentration was 18.879µg/mL (46.8%) and was 17.370µg/mL (67.3%) at Week 52.

表 5-2　臨床薬理の評価に用いた第 II 相及び III 相臨床試験の概要（続き）

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma C_{trough} (µg/mL) (geometric mean and geometric CV %) [N]
PS0013	Phase 3/ moderate to severe PSO study participants	Randomized, double-blind, PBO-controlled Initial Treatment Period: 16 weeks Randomized-Withdrawal Period: 40 weeks Escape arm: 12 weeks	BKZ 320mg sc Q4W (N=349) or placebo (N=86) at Baseline, Week 4, Week 8, and Week 12. At Week 16, PASI90 responders in the Q4W BKZ arm were re-randomized to receive BKZ 320mg sc Q4W (N=106), BKZ 320mg sc Q8W (N=100) or placebo (N=105). Study participants who did not achieve a PASI90 response at Week 16 or who relapsed at Week 20 or later received OL BKZ 320mg sc Q4W for 12 weeks.	Geometric mean plasma BKZ concentrations were consistent with linear PK. In the BKZ 320mg Q4W group, a steady state concentration of BKZ was achieved between Week 12 and Week 16. In the BKZ 320mg Q4W/Q8W group, BKZ concentrations decreased after Week 20 until a new steady state was achieved, as expected based on the decreased dosing frequency. Geometric mean plasma BKZ concentrations were within the expected concentration ranges at each visit. In the BKZ 320mg Q4W group, steady state BKZ concentrations were reached between Week 12 (geometric mean [CV%]: 19.269µg/mL [51.8%]) and Week 16 (geometric mean [CV%]: 18.907µg/mL [72.6%]) and did not decrease after Week 16. A 1.59-fold accumulation in trough plasma BKZ concentration was observed between Week 4 and Week 16. In the BKZ 320mg Q4W/Q8W group, BKZ concentrations decreased after Week 20 until a new steady state was achieved, as expected based on the decreased dosing frequency. Of note, the BKZ concentration at Week 36 for the BKZ 320mg Q4W/Q8W group appeared high relative to Weeks 24, 48, and 56 because Week 36 was not a trough plasma concentration (ie, Week 36 occurred at the fourth week of the 8-week dose interval). Bimekizumab concentrations at Week 56 were lower in the BKZ 320mg Q4W/Q8W group (geometric mean [CV%]: 6.132 [69.8%]) compared with the BKZ 320mg Q4W/Q4W group (geometric mean [CV%]: 19.388 [54.8%]).

表 5-2　臨床薬理の評価に用いた第 II 相及び III 相臨床試験の概要（続き）

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma C_{trough} (µg/mL) (geometric mean and geometric CV %) [N]
PS0014	Phase 3/ moderate to severe PSO study participants Cohort B also directly enrolled moderate to severe PSO, GPP and EP study participants	OL extension; long term safety and tolerability Cohort B was included in Japan only	Cohort A: BKZ 320mg sc Q4W BKZ 320mg sc Q8W Cohort B: PSO: BKZ 320mg sc Q4W until Week 16; BKZ 320mg sc Q8W thereafter through Week 48 GPP/EP: BKZ 320mg sc Q4W until Week 16; BKZ 320mg sc Q8W thereafter through Week 48 if they obtained IGA response (nonresponders continued Q4W to end of study).	Cohort A: Geometric mean plasma BKZ concentrations were consistent with linear PK and were within the expected concentration ranges at each visit. The concentrations observed in the study remained steady throughout the 48-week period, except in participants where the dose regimen was changed (eg, from BKZ 320mg Q4W to BKZ 320mg Q8W). In the BKZ 320mg Q4W group, mean plasma concentrations were lower at Baseline due to the inclusion of a higher proportion of participants with no or limited prior BKZ exposure in the feeder studies. In the BKZ 320mg Q4W/Q4W group, the geometric mean trough BKZ plasma concentration was 8.161µg/mL at Baseline, 18.803µg/mL at Week 16, and 18.279µg/mL at Week 24. In the BKZ 320mg Q8W/Q8W group, the geometric mean trough BKZ plasma concentration was 6.274µg/mL at Baseline, 6.746µg/mL at Week 16, and 6.457µg/mL at Week 24. Of the participants who completed Week 48, stable plasma concentrations in both treatment groups were observed at Week 24 and Week 48. In the BKZ 320mg Q4W/Q8W group, the geometric mean trough BKZ plasma concentration was 5.108µg/mL at Baseline, 19.143µg/mL at Week 16, 21.056µg/mL at Week 24, 6.948µg/mL at Week 40, and 5.635µg/mL at Week 48. Note: fewer samples were available at Week 40 and Week 48. Cohort B: Geometric mean plasma BKZ concentrations were consistent with linear PK, reaching steady state trough concentrations between Week 12 and Week 16, and were within the expected concentration ranges at each visit. In participants who received BKZ 320mg Q4W/Q4W, once steady state was achieved at Week 12 to 16, the concentrations observed in the study remained steady throughout the 48-week period. In study participants who received 320mg Q4W/Q8W, as expected, the plasma concentration of BKZ decreased after Week 16. In the BKZ 320mg Q4W group, steady state geometric mean BKZ trough concentrations were reached between Week 12 (17.313µg/mL) and Week 16 (18.152µg/mL). A 1.52-fold accumulation in geometric mean trough plasma BKZ concentration was observed between Week 4 and Week 16. Plasma concentration in the BKZ 320mg Q4W/Q4W group remained stable after Week 16. Plasma concentrations in the bimekizumab 320mg Q4W/Q8W group decreased after Week 16 as expected because the duration between the doses increased from Q4W to Q8W. Geometric mean plasma bimekizumab concentrations until Week 48 were similar among Japanese PSO, GPP, and EP study participants treated with the same dose regimen (PS0014 Cohort B).

BKZ=bimekizumab; CSR=clinical study report; Ctrough=trough concentration; CV=coefficient of variation; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; IGA=Investigator's Global Assessment; LD=loading dose; NC=not calculable (due to the majority of concentrations being below the bioanalytical assay limit of quantification); OL=open-label; PASI(90)=Psoriasis Area and Severity Index (90% reduction); PBO=placebo; PK=pharmacokinetic(s); PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; PSO=psoriasis; Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks; sc=subcutaneous; SFU=Safety Follow-up
Note: The Phase 3 substudies DV0002 and DV0006 are described in Module 2.7.1 Appendix Table 4-6.
Data source: PS0010 CSR Table 6.1; PS0011 CSR Table 6.1; PS0016 CSR Table 3.2, PS0018 CSR Table 3.1; PS0008 Interim CSR; PS0009 Interim CSR; PS0013 Interim CSR; PS0014 Interim CSR.

目次

1. 背景及び概観 10
1.1 緒言 10
1.2 第 III 相臨床試験の用量選択 12
1.3 有効性評価に用いた臨床試験の概要 12
1.3.1 主要な有効性試験 17
1.3.1.1 PS0008 試験 17
1.3.1.2 PS0009 試験 17
1.3.1.3 PS0013 試験 17
1.3.2 その他の有効性試験 17
1.3.2.1 PS0010 試験 17
1.3.2.2 PS0016 試験 17
1.3.3 長期継続投与試験 18
1.3.3.1 PS0011 試験 18
1.3.3.2 PS0018 試験 18
1.3.3.3 PS0014 試験 18
1.3.4 自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのサブスタディ 18
1.3.4.1 DV0002 試験 19
1.3.4.2 DV0006 試験 19
1.3.5 第 IIIb 相臨床試験 19
1.3.5.1 PS0015 試験 19
1.3.6 有効性解析に用いた評価項目 19
1.3.6.1 乾癬面積・重症度指標（PASI） 20
1.3.6.2 医師による全般的評価（IGA） 20
1.3.6.3 医師による頭皮乾癬の全般的評価（scalp-IGA） 21
1.3.6.4 修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI） 21
1.3.6.5 医師による掌蹠乾癬の全般的評価（pp-IGA） 21
1.3.6.6 病変 BSA 22
1.3.6.7 患者症状日誌を用いた改善評価 22
1.3.6.8 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI） 22
1.3.6.9 その他の患者報告アウトカム評価 23
1.3.6.10 日本人膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症患者集団に用いた有効性評価 23
1.3.7 部分集団における有効性評価 24
1.4 有効性データの併合及び解析方法の概要 24
1.4.1 臨床試験の併合 24
1.4.2 有効性データの解析 25
2. 個々の試験結果の要約 27
2.1 主要な有効性試験 27
2.1.1 PS0008 試験［PS0008 Interim CSR］ 27
2.1.1.1 複合主要評価項目 29
2.1.1.2 副次評価項目 29
2.1.1.3 その他の評価項目 32
2.1.1.4 部分集団解析 40

2.1.1.5 結論 41
2.1.2 PS0009 試験［PS0009 Interim CSR］ 42
2.1.2.1 複合主要評価項目 43
2.1.2.2 副次評価項目 45
2.1.2.3 その他の評価項目 50
2.1.2.4 部分集団解析 56
2.1.2.5 結論 57
2.1.3 PS0013 試験［PS0013 Interim CSR］ 58
2.1.3.1 複合主要評価項目 60
2.1.3.2 副次評価項目 60
2.1.3.3 その他の評価項目 62
2.1.3.4 部分集団解析 65
2.1.3.5 結論 65
2.2 その他の有効性試験 67
2.2.1 PS0010 試験［PS0010 CSR］ 67
2.2.2 PS0016 試験［PS0016 CSR］ 68
2.3 長期試験 69
2.3.1 PS0011 試験［PS0011 CSR］ 69
2.3.2 PS0018 試験［PS0018 CSR］ 70
2.3.3 PS0014 試験［PS0014 Interim CSR］ 71
2.4 自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのサブスタディ 74
2.4.1 DV0002 試験［DV0002 CSR］ 74
2.4.2 DV0006 試験［DV0006 CSR］ 74
2.5 第 IIIb 相臨床試験 75
2.5.1 PS0015 試験［PS0015 Interim CSR］ 75
2.5.1.1 主要評価項目 77
2.5.1.2 副次評価項目 77
2.5.1.3 その他の評価項目 79
2.5.1.4 結論 85
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 86
3.1 導入期間の有効性 86
3.1.1 試験対象集団 86
3.1.2 全試験の有効性結果の比較 88
3.1.2.1 複合主要評価項目 90
3.1.2.2 副次評価項目 92
3.1.2.3 その他の患者報告アウトカム評価 95
3.1.2.4 その他の評価項目 95
3.1.3 部分集団における結果の比較 96
3.2 維持期間の有効性 106
3.2.1 試験対象集団 106
3.2.2 有効性の結果 106
3.2.2.1 Week 16 に改善を達成した被験者 106
3.2.2.2 Week 16 に改善を達成しなかった被験者 109
3.2.3 部分集団における結果 110

3.3 実薬対照との有効性の比較 112
3.3.1 アダリムマブとの有効性の比較 112
3.3.2 ウステキヌマブとの有効性の比較 113
3.3.3 セクキヌマブとの有効性の比較 113
3.4 日本人集団の有効性 114
3.4.1 日本人尋常性乾癬患者集団の有効性 114
3.4.1.1 PS0009 試験 114
3.4.1.2 PS0014 試験コホート B 115
3.4.2 日本人膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症患者集団（PS0014 試験コホート B） 122
3.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性 122
3.4.2.2 有効性の結果 124
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 133
4.1 尋常性乾癬 133
4.2 膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症 135
5. 効果の持続、耐薬性 135
5.1 効果の持続 135
5.1.1 試験対象集団 136
5.1.2 BKZ 長期曝露における主要及び副次有効性評価項目の結果 136
5.1.3 BKZ 長期曝露におけるその他の有効性評価項目の結果 138
5.1.4 BKZ 長期曝露における患者報告アウトカム（DLQI 改善率）の結果 139
5.1.5 部分集団における結果 139
5.2 治療離脱、再燃までの時間、リバウンド 140
5.2.1 治療離脱 140
5.2.2 再燃が認められるまでの時間 142
5.2.3 再投与 143
5.2.4 リバウンド 144
6. 付録 145

表

表 1-1 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした BKZ の有効性評価に用いた臨床試験 14
表 1-2 PASI 算出に用いた身体部位 20
表 1-3 IGA の 5 ポイントスケール 20
表 1-4 Scalp-IGA の 5 ポイントスケール 21
表 1-5 pp-IGA の 5 ポイントスケール 21
表 1-6 膿疱性乾癬の JDA 重症度分類スコア 23
表 1-7 膿疱性乾癬の全般改善度 24
表 1-8 有効性併合解析の概要 25
表 2-1 Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率 – PS0008 試験（RS、NRI） 29
表 2-2 Week 16 及び 24 の PASI100 改善率 – PS0008 試験（RS、NRI） 30
表 2-3 Week 24 及び 56 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率 – PS0008 試験（RS、NRI） 31
表 2-4 Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率 – PS0009 試験（RS、NRI） 44
表 2-5 Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率 – PS0009 試験（RS、NRI） 46

表 2-6 Week 12 及び 52 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率 – PS0009 試験（RS、NRI） 49
表 2-7 Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率 – PS0013 試験（RS、NRI） 60
表 2-8 Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率 – PS0013 試験（RS、NRI） 61
表 2-9 Week 16 の PASI100 改善率 – PS0015 試験（RS、NRI） 77
表 2-10 Week 48 の PASI100 改善率 – PS0015 試験（RS 及び MS、NRI） 78
表 2-11 Week 16 の PASI90 改善率 – PS0015 試験（RS、NRI） 78
表 2-12 Week 4 の PASI75 改善率 – PS0015 試験（RS、NRI） 79
表 2-13 Week 16 の IGA 0/1 改善率 – PS0015 試験（RS、NRI） 79
表 3-1 主要な人口統計学的特性及びベースライン特性 – Pool E1 87
表 3-2 Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善 – PS0009 試験及び PS0013 試験（RS、NRI） 91
表 3-3 Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善 – Pool E1（NRI） 92
表 3-4 Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率 – Pool E1（NRI） 93
表 3-5 Week 16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率の感度分析 – Pool E1（NRI） 94
表 3-6 Week 16 の PASI スコアが 2 以下を達成した被験者の割合 – Pool E1（NRI） 96
表 3-7 Week 16 レスポンダーを対象とした PASI90、IGA 0/1、PASI100 及び IGA 0 改善の持続 – Pool E2（NRI） 107
表 3-8 維持期間の PASI スコアが 2 以下になった被験者の割合（Week 16 に PASI スコアが 2 以下になった被験者のみ対象） – Pool E2（NRI） 109
表 3-9 Week 16 レスポンダーを対象とした Week 52 の改善の部分集団解析の要約 – Pool E2（NRI） 111
表 3-10 尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の PASI90 改善率（CBPSO-FAS、NRI 及び CB-FAS、OC） 116
表 3-11 尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の IGA 0/1 改善率（CBPSO-FAS、NRI 及び OC） 117
表 3-12 尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の IGA 0 改善率（CBPSO-FAS、NRI 及び OC） 119
表 3-13 尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の PASI100 改善率（CBPSO-FAS、NRI 及び CB-FAS、OC） 120
表 3-14 尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（CBPSO-FAS、NRI 及び CB-FAS、OC） 121
表 3-15 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の Week 16～48 の内訳（CB-W16SS） 123
表 3-16 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の PASI90 改善率（CB-FAS、OC） 125
表 3-17 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の IGA 0/1 改善率（CBGPP-FAS 及び CBEP-FAS、OC） 126
表 3-18 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の IGA 0 改善率（CBGPP-FAS 及び CBEP-FAS、OC） 127
表 3-19 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の PASI100 改善率（CB-FAS、OC） 128
表 3-20 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（CB-FAS、OC） 129

表 3-21 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の CGI-I（CBGPP-FAS 及び CBEP-FAS、OC） 130
表 3-22 膿疱性乾癬を有する被験者における JDA 重症度分類スコアの評価時点別の平均値及びベースラインからの平均変化量（CBGPP-FAS、OC） 131
表 3-23 全般的改善度（CBGPP-FAS、OC） 132
表 5-1 無作為化離脱期間の PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率及び IGA 0 改善率 – PS0013 試験（Week 16 レスポンダー、NRI） 141
表 6-1 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を含む第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要 145

図

図 2-1 試験デザインの概要 – PS0008 試験 28
図 2-2 PASI90 改善率の推移 – PS0008 試験（RS、NRI） 32
図 2-3 IGA 0/1 改善率の推移 – PS0008 試験（RS、NRI） 33
図 2-4 PASI100 改善率の推移 – PS0008 試験（RS、NRI） 34
図 2-5 IGA 0 改善率の推移 – PS0008 試験（RS、NRI） 34
図 2-6 PASI90 改善率の推移 – PS0008 試験（BKZ-Week 24 解析対象集団、NRI） 37
図 2-7 IGA 0/1 改善率の推移 – PS0008 試験（BKZ-Week 24 解析対象集団、NRI） 38
図 2-8 PASI100 改善率の推移 – PS0008 試験（BKZ-Week 24 解析対象集団、NRI） 39
図 2-9 IGA 0 改善率の推移 – PS0008 試験（BKZ-Week 24 解析対象集団、NRI） 39
図 2-10 試験デザインの概要 – PS0009 試験 42
図 2-11 PASI90 改善率の推移 – PS0009 試験（RS、NRI） 50
図 2-12 PASI90 改善率の推移 – PS0009 試験（MS、NRI） 51
図 2-13 IGA 0/1 改善率の推移 – PS0009 試験（RS、NRI） 52
図 2-14 IGA 0/1 改善率の推移 – PS0009 試験（MS、NRI） 52
図 2-15 PASI100 改善率の推移 – PS0009 試験（RS、NRI） 53
図 2-16 PASI100 改善率の推移 – PS0009 試験（MS、NRI） 54
図 2-17 IGA 0 改善率の推移 – PS0009 試験（RS、NRI） 55
図 2-18 IGA 0 改善率の推移 – PS0009 試験（MS、NRI） 55
図 2-19 試験デザインの概要 – PS0013 試験 59
図 2-20 無作為化離脱期間の PASI90 改善率の推移 – PS0013 試験（WK16ResS、NRI） 63
図 2-21 無作為化離脱期間の IGA 0/1 改善率の推移 – PS0013 試験（WK16ResS、NRI） 64
図 2-22 試験デザインの概要 – PS0010 試験 67
図 2-23 試験デザインの概要 – PS0016 試験 68
図 2-24 試験デザインの概要 – PS0011 試験 69
図 2-25 試験デザインの概要 – PS0018 試験 70
図 2-26 試験デザインの概要 – PS0014 試験 72
図 2-27 試験デザインの概要 – DV0002 試験 74
図 2-28 試験デザインの概要（日本）– DV0006 試験 75
図 2-29 試験デザインの概要（欧州）– DV0006 試験 75
図 2-30 試験デザインの概要 – PS0015 試験 76
図 2-31 PASI100 改善率の推移 – PS0015 試験（RS、NRI） 80
図 2-32 PASI100 改善率の推移 – PS0015 試験（MS、NRI） 81
図 2-33 PASI90 改善率の推移 – PS0015 試験（RS、NRI） 82

図 2-34 PASI90 改善率の推移 – PS0015 試験（MS、NRI） 82
図 2-35 IGA 0 改善率の推移 – PS0015 試験（RS、NRI） 83
図 2-36 IGA 0 改善率の推移 – PS0015 試験（MS、NRI） 84
図 2-37 IGA 0/1 改善率の推移 – PS0015 試験（RS、NRI） 85
図 2-38 IGA 0/1 改善率の推移 – PS0015 試験（MS、NRI） 85
図 3-1 Week 16 の IGA 0/1 改善率、PASI90 改善率、PASI100 改善率、IGA 0 改善率及び DLQI 改善率 – Pool E1 89
図 3-2 年齢、性別、人種及び乾癬罹病期間別の Week 16 の PASI90 改善率 – Pool E1（NRI） 97
図 3-3 地理的地域、ベースラインの BMI、体重及び疾患重症度別の Week 16 の PASI90 改善率 – Pool E1（NRI） 98
図 3-4 過去の生物学的製剤、TNF 阻害薬、光線療法又は化学療法及び IL-17 阻害薬の使用の有無別の Week 16 の PASI90 改善率 – Pool E1（NRI） 99
図 3-5 過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験の有無及び抗 BKZ 抗体発現状況別の Week 16 の PASI90 改善率 – Pool E1（NRI） 100
図 3-6 年齢、性別、人種及び乾癬罹病期間別の Week 16 の IGA 0/1 改善率 – Pool E1（NRI） 102
図 3-7 地理的地域、ベースラインの BMI、体重及び疾患重症度別の Week 16 の IGA 0/1 改善率 – Pool E1（NRI） 103
図 3-8 過去の生物学的製剤、TNF 阻害薬、光線療法又は化学療法及び IL-17 阻害薬の使用の有無別の Week 16 の IGA 0/1 改善率 – Pool E1（NRI） 104
図 3-9 過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験の有無及び抗 BKZ 抗体発現状況別の Week 16 の IGA 0/1 改善率 – Pool E1（NRI） 105
図 3-10 Week 16 レスポンダーを対象とした維持期間の PASI90 改善率の推移 – Pool E2（NRI） 108
図 3-11 Week 16 レスポンダーを対象とした維持期間の IGA 0/1 改善率の推移 – Pool E2（NRI） 108
図 3-12 尋常性乾癬を有する被験者の PASI90 改善率の推移（CBPSO-FAS、NRI） 117
図 3-13 尋常性乾癬を有する被験者の IGA 0/1 改善率の推移（CBPSO-FAS、NRI） 118
図 3-14 尋常性乾癬を有する被験者の PASI100 改善率の推移（CBPSO-FAS、NRI） 120
図 3-15 尋常性乾癬を有する被験者の PASI75 改善率の推移（CBPSO-FAS、NRI） 121
図 5-1 導入期間及び維持期間の PASI90 改善率 – Pool E3（NRI） 136
図 5-2 導入期間及び維持期間の IGA 0/1 改善率 – Pool E3（NRI） 137
図 5-3 導入期間及び維持期間の mNAPSI100 改善率 – Pool E3（NRI） 139
図 5-4 無作為化離脱期間に再燃が認められるまでの時間推移 – PS0013 試験（Week 16 レスポンダー） 143

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADA	adalimumab	アダリムマブ
AI	auto-injector	オートインジェクター
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
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
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CSR	clinical study report	治験総括報告書
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患の QOL 評価指標
EP	erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
GPP	generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
IGA	Investigator’s Global Assessment	医師による全般的評価
IL	interleukin	インターロイキン
IMP	investigational medicinal product	治験薬
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
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
ITT	intention-to-treat	—
JDA	Japanese Dermatological Association	日本皮膚科学会
LD	loading dose	初回用量
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index	修正爪乾癬重症度指数
MS	Maintenance Set	維持期間解析対象集団
NA	not applicable	該当せず
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NRI	non-responder imputation	—
OC	observed case	欠測値の補完を行わないデータ
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
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
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
sc	subcutaneous	皮下投与
scalp-IGA	scalp-specific Investigator’s Global Assessment	医師による頭皮乾癬の全般的評価
SFU	Safety Follow-Up	安全性追跡調査
SIAQ	Self-Injection Assessment Questionnaire	自己注射評価質問票
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ

略語（略称）	内容	
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
Uste	ustekinumab	ウステキヌマブ
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
WK16ResS	Week 16 Responder Set	Week 16 レスポンダー解析対象集団

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 ヵ月以内に 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、掻痒及び落屑）のスコアが疼痛では 1.98 以上、掻痒では 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. 背景及び概観

1.1 緒言

ビメキズマブ（BKZ）は、インターロイキン（IL）-17A、IL-17F 及び IL-17A/F に対し、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、免疫グロブリン 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）、及びブロダルマブ（抗 IL-17 受容体モノクローナル抗体）といった他の IL-17 を標的とした薬剤とは異なる新規の薬剤として位置づけられる。IL-17A 抗体薬では、乾癬、関節症性乾癬及び強直性脊椎炎に対する有効性が示されているが、これまでのところ、IL-17A 及び IL-17F の両サイトカインの活性を選択的かつ強力に阻害する抗体薬は承認されていない。しかし、in vitro の免疫介在性疾患モデルを用いた検討では、BKZ による IL-17A 及び IL-17F 両方の中和が、IL-17A 単独の中和よりも有効であることが示唆されている（Glatt et al, 2018）。

UCB は中等度～重度の尋常性乾癬を有する成人患者に対する治療薬として BKZ を開発中であり、他の炎症性疾患（関節症性乾癬、体軸性脊椎関節炎及び化膿性汗腺炎）を対象とした開発プログラムも同時進行中である。

本概要は、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の治療への BKZ の使用を支持するものである。主要な第 III 相有効性試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）では、尋常性乾癬を有する被験者を対象に BKZ の有効性を評価した。また、第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験）では、尋常性乾癬を有する被験者を対象に BKZ の有効性をセクキヌマブと比較した。第 III 相非盲検試験（PS0014 試験）のコホート B では、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者を対象に BKZ の有効性を評価した。また、PS0014 試験のコホート A（非盲検継続投与コホート）では、PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験を完了した尋常性乾癬を有する被験者を対象に長期投与時の有効性を評価した。

尋常性乾癬に対する日本人での BKZ の有効性を評価するため、PS0009 試験に参加した日本人被験者及び PS0014 試験のコホート B に直接登録された尋常性乾癬を有する日本人被験者の結果を本概要に示した。PS0009 試験に参加した日本人被験者は、引き続き PS0014 試験のコホート A に参加しているが、PS0014 試験組入れ前に各先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）で約 1 年間評価されるため M2.7.6 項に示すのみとし、本概要には含めなかった。

- 主要な第 III 相有効性試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）の各試験で、主要評価項目及び順位付けした副次評価項目のすべてが達成された。これらの試験では、一貫して以下に示した結果が得られた。
  - BKZ を投与した結果、複合主要評価項目である Week 16 の PASI90 改善率及び医師による全般的評価（IGA）0/1 改善率で、プラセボ（PBO）、アダリムマブ及びウステキヌマブと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるより高い改善率が認められた。
  - BKZ 投与では、順位付けしたすべての副次評価項目で、PBO 又は実薬対照と比較して優越性が認められた。BKZ 投与後、尋常性乾癬の徴候、症状及び影響に関する医師及び患者による評価の顕著な改善が速やかに認められ、これらの改善は試験を通して持続した。
  - BKZ 320mg を 4 週間隔（Q4W）で導入投与後、速やか（1 回目の投与後に PASI75 改善を達成）かつ深い（PASI100 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）改善が達成された。

- BKZ 投与群では、すべての有効性評価項目で、PBO 及びウステキヌマブと比較して、Week 16 に達成した導入投与による改善が Week 52 又は 56 まで十分に維持された。
- 維持期間における Week 56 までの有効性結果は、16 週間の BKZ 320mg Q4W を導入投与後に BKZ 320mg を Q4W で投与した場合と 8 週間隔（Q8W）で投与した場合で同様であった。

- PS0009 試験及び PS0013 試験の有効性データを併合した Pool E1（PBO 対照）では、Week 16 までの臨床反応を評価し、以下に示した結果が得られた。
  - BKZ 320mg Q4W 群では、PBO 群と比較して、Week 16 の PASI90、IGA 0/1、PASI100 及び IGA 0 改善率で優越性が示された。解析したすべてのその他の有効性評価項目についても同様の結果が示された。
  - BKZ 群の Week 16 の PASI90、IGA 0/1 及び PASI100 改善率は、部分集団間でおおむね同様であった。重要な部分集団である疾患重症度別（PASI スコアが 20 未満又は 20 以上）及び体重別の部分集団で、PASI90 及び IGA 0/1 改善率に特筆すべき差はなく、疾患重症度別（PASI スコアが 20 未満又は 20 以上）の部分集団では、PASI100 改善率にも特筆すべき差は認められなかった。Week 16 の中和抗体発現状況については、一部違いが認められたが、長期曝露後の有効性への影響は認められなかった。
- PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の有効性データを併合した Pool E2 では、臨床効果の持続を評価し、以下に示した結果が得られた。
  - 維持期間の BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q8W 群で Week 52 までの効果の持続は同様であった。いずれの用法・用量でも、すべての有効性評価項目で Week 52 まで導入投与の効果が維持された。
  - 解析したすべての部分集団で、PASI90、IGA 0/1 及び PASI100 改善率に、一貫した臨床的に意義のある改善が認められ、その改善はすべての部分集団及び維持期間の 2 つの用法・用量（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）でおおむね同様であった。
- PS0008 試験及び PS0009 試験の有効性データを併合した Pool E3 では、BKZ 320mg Q4W を 1 年にわたり継続投与した時の有効性を検討した。
  - 被験者は、PASI90 及び IGA 0/1 改善率で速やかに改善を達成し、その改善は Week 52 まで持続した。解析したすべてのその他の有効性評価項目についても同様の結果が示された。
  - 解析した部分集団で、Week 52 の PASI90、IGA 0/1 及び PASI100 改善率に、一貫した臨床的に意義のある改善が認められた。
- PS0013 試験では、疾患症状及び重症度を評価する有効性評価項目を用いて、治療離脱が臨床反応に与える影響を評価した。
  - おおむね BKZ の投与中止（治療離脱）から 12 週後に効果の消失が認められた。リバウンドが認められた被験者はいなかった。BKZ を再投与したところ、被験者に再び速やかな改善が認められ、治療を中断する必要がある場合、再投与により有効性が得られることが示唆された。
- 主要な第 III 相有効性試験と同様に、BKZ の有効性をセクキヌマブと比較した第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験）で、主要評価項目及び順位付けした副次評価項目のすべてが達成された。

- 尋常性乾癬を有する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の有効性と同様であった。PS0009 試験及び PS0014 試験のコホート B のデータを用いて評価した日本人集団と尋常性乾癬を適応症とした主要な第 III 相臨床試験の全体集団で、有効性評価項目において、同様の臨床的に意義のあるかつ持続的な改善が認められた。
- PS0014 試験のコホート B では、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者における BKZ の有効性を評価した。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［医師による頭皮乾癬の全般的評価（scalp-IGA）0/1 等］において、臨床的に意義のある改善が認められた。

1.2 第 III 相臨床試験の用量選択

第 III 相臨床試験で検討された BKZ の用法・用量は、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした 2 つの第 II 相臨床試験（PS0010 試験及び PS0016 試験）及び第 IIb 相臨床試験終了時に実施した母集団 PK/PD 解析から入手した安全性、有効性及び PK データに基づき選択された（M2.7.2.3.7 項）。

これらの臨床データ及び母集団 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 BKZ 320mg Q4W 投与が、維持期間（Week 16～52 又は 56）の用量として BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q8W 投与の両方が選択された。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の用法・用量については、尋常性乾癬で得られた知見を参照し、尋常性乾癬と同じ用法・用量にて検討することが妥当であると考え、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の用法・用量についても、Week 16 までの導入期間の用量として BKZ 320mg Q4W 投与が、維持期間の用量として BKZ 320mg Q4W 投与及び BKZ 320mg Q8W 投与の両方が選択された。

1.3 有効性評価に用いた臨床試験の概要

有効性に関する統合概要（ISE）のデータカットオフ時点で、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした BKZ の臨床開発プログラムは、4 つの完了した第 II 相臨床試験及び 5 つの継続中の第 III/IIIb 相臨床試験から構成された。

BKZ を用いた 52 又は 56 週間の治療の有効性及び安全性を評価するため、3 つの第 III 相臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）を実施した。これらの適切にデザインされた比較対照試験で、中等度～重度の尋常性乾癬を有する成人被験者に対する BKZ の使用を支持する第 III 相データが示された。PS0009 試験及び PS0013 試験の有効性データを併合した Pool E1 では、PBO を対照に Week 16 までの有効性を評価した。PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の有効性データを併合した Pool E2 では、導入治療で Week 16 に効果が認められた被験者を対象として、2 つの BKZ 用法・用量［BKZ 320mg Q4W（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）並びに BKZ 320mg Q8W（PS0008 試験及び PS0013 試験）］を用いた場合の Week 52 までの臨床効果の持続を評価した。PS0008 試験及び PS0009 試験の有効性データを併合した Pool E3 では、BKZ 320mg Q4W を 1 年にわたり投与した時の有効性を評価した。

主要な第 III 相臨床試験の維持期間では、治療効果の長期持続を評価した。

尋常性乾癬を有する被験者を対象とした BKZ の第 III 相臨床試験には、非盲検継続投与試験である PS0014 試験に移行しなかった被験者に対して BKZ の 5 半減期までの安全性をモニタリングする

ため、20 週間の安全性追跡調査期間を含めた。PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験では、維持期間の最終来院後（安全性追跡調査は含まない）に臨床データベースをカットオフし、中間報告書を作成した。その結果、少数の被験者はデータカットオフ時点で安全性追跡調査期間を継続中であった。

PS0014 試験は、3 つの第 III 相先行試験のうち、いずれか 1 試験を完了した被験者を対象に、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する第 III 相非盲検継続投与試験であり（コホート A）、本邦では、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新たに登録できるように、PS0014 試験に非盲検コホート（コホート B）を設定した。本邦での承認申請にあたって、PS0014 試験に関して、尋常性乾癬を有する日本人被験者の長期投与データを補完し、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者の有効性及び安全性を評価することを目的とし、中間報告書を作成した。本概要では、日本人被験者の評価を目的とし設定したコホート B の結果に焦点をあて、コホート A の結果は M 2.7.6 項に示した。

その他、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セクキヌマブと比較する第 IIIb 相臨床試験（PS0015 試験）を実施しており、Week 48 時点でデータカットオフし中間報告書を作成し、参考資料として本邦の承認申請資料に含めた。

PS0014 試験及び PS0015 試験については、試験ごとの評価とし、有効性併合解析には含めなかった。

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした BKZ の有効性評価に用いた臨床試験を表 1-1 に示した。

表 1-1　中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした BKZ の有効性評価に用いた臨床試験

試験番号/開発相/ 試験デザイン	試験期間	投与を受けた被験者数			最長 治療期間	ISE pool[d]
		BKZ	PBO	実薬対照		
主要な有効性試験						
PS0008/第 III 相/ 多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群間試験	導入期間	320mg Q4W：319	NA	アダリムマブ：159[a]	16 週間	E1 E2 E3
	維持期間	320mg Q4W/320mg Q4W：153 320mg Q4W/320mg Q8W：154 アダリムマブ/320mg Q4W：149	NA	NA[a]	40 週間	
PS0009/第 III 相/ 多施設共同、二重盲検、無作為化 PBO 及び実薬対照、並行群間試験	導入期間	320mg Q4W：321	83	ウステキヌマブ 45mg/90mg[b]：163	16 週間	E2 E3
	維持期間	320mg Q4W/320mg Q4W：306 PBO/320mg Q4W：74	NA	ウステキヌマブ 45mg/90mg[c]：157	36 週間	
PS0013/第 III 相/ 多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験	導入期間	320mg Q4W：349	86	NA	16 週間	E1 E2
	無作為化離脱期間	320mg Q4W/320mg Q4W：106 320mg Q4W/320mg Q8W：100	320mg Q4W/PBO：105 PBO/PBO：1	NA	40 週間	
主要な有効性試験の総曝露		320mg Q4W：1293 320mg Q8W：257 BKZ 投与を受けた被験者の合計：1293	169	アダリムマブ：159 ウステキヌマブ 45mg/90mg：163		
その他の有効性試験						
PS0010/第 II 相/ 多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定試験	治療期間	64mg Q4W：39 160mg Q4W：43 ベースラインに 320mg LD 投与後 160mg Q4W：40 320mg Q4W：43 480mg Q4W：43	42	NA	12 週間	NA
PS0016/第 IIa 相/ 多施設共同、被験者/医師盲検、無作為化試験	治療期間	ベースライン及び Week 4 に 320mg 投与後 Week 16 に PBO：32 ベースライン、Week 4 及び 16 に 320mg：17	NA	NA	28 週間	NA
長期継続投与試験						
PS0011/第 IIb 相/ 多施設共同、二重盲検、PBO 対照、並行群間、継続投与試験	治療期間	64mg Q4W：15 160mg Q4W：111 320mg Q4W：91	NA	NA	48 週間	NA
PS0018/第 IIa 相/ 多施設共同、非盲検、継続投与試験	治療期間	160mg Q4W：43	NA	NA	48 週間	NA

試験番号/開発相/ 試験デザイン	試験期間	投与を受けた被験者数			最長 治療期間	ISE pool[d]
		BKZ	PBO	実薬対照		
PS0014/第 III 相/ 多施設共同、非盲検、継続投与試験	治療期間	コホート A[e]: 320mg Q4W：903 320mg Q8W：383 コホート B: Week 16 まで 尋常性乾癬を有する被験者 320mg Q4W：45 膿疱性乾癬を有する被験者 320mg Q4W：10 乾癬性紅皮症を有する被験者 320mg Q4W：11 Week 16 以降 尋常性乾癬を有する被験者 320mg Q8W：43 膿疱性乾癬を有する被験者 320mg Q4W：4 320mg Q8W：6 乾癬性紅皮症を有する被験者 320mg Q4W：10 320mg Q8W：1	NA	NA	144 週間	NA
第 IIIb 相臨床試験						
PS0015/第 IIIb 相/ 多施設共同、二重盲検、無作為化、 実薬対照、並行群間試験	導入期間	320mg Q4W：373	NA	セクキヌマブ 300mg を Week 1、2、3 及び 4 に投与後 Q4W：370	16 週間[f]	NA
	維持期間	320mg Q4W/Q4W：147 320mg Q4W/Q8W：215	NA	セクキヌマブ 300mg Q4W：354	32 週間[f]	

試験番号/開発相/ 試験デザイン	試験期間	投与を受けた被験者数			最長 治療期間	ISE pool[d]
		BKZ	PBO	実薬対照		

BKZ：ビメキズマブ、 LD：初回用量、NA：該当せず、PBO：プラセボ

a Study participants randomized to treatment with adalimumab continued treatment through Week 24. At Week 24, study participants in the adalimumab treatment arm were assigned to receive bimekizumab 320mg Q4W through Week 52.

b For study participants ≤100kg (220lbs), 45mg at Baseline and Week 4. For study participants >100kg (220lbs), 90mg at Baseline and Week 4.

c For study participants ≤100kg (220lbs), 45mg at Weeks 16, 28, and 40. For study participants >100kg (220lbs), 90mg at Weeks 16, 28, and 40.

d PS0008, PS0009, and PS0013 were included in the integrated efficacy pools. Efficacy data from PS0010, PS0011, PS0014, PS0015, PS0016, and PS0018 were not integrated and data from individual studies supported overall efficacy evaluation.

e In PS0014 Cohort A, at Week 24, for study participants receiving bimekizumab 320mg Q4W, if PASI90 was achieved, the Investigator was able to change the participant's dosing interval from 320mg Q4W to 320mg Q8W.

f In PS0015, the Treatment Period with active comparator is 48 weeks; the total study duration of PS0015 is 144 weeks.

Data source(s): PS0008 Interim CSR Table 1.1.2.1, Table 1.1.1.3, PS0009 Interim CSR Table 1.1.2.1.1, Table 1.1.2.2.1, PS0010 CSR Table 1.2, PS0016 CSR Table 1.2, PS0011 CSR Table 1.1, PS0013 Interim CSR Table 1.1.2.1, Table 1.1.2.2, PS0014 Interim CSR Table 1.2.1.1a, Table 1.3.1b, Table 1.3.2b, PS0015 Interim CSR Table 1.1.2.1, Table 1.1.2.2, PS0018 CSR Table 1.2, ISE Table 1, Table 1.1, Section 4.1.1, Section 4.1.2, Section 4.1.3

1.3.1 主要な有効性試験

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に対する BKZ を用いた治療の主要な有効性評価のため、適切かつ十分にコントロールされた 3 つの臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）を実施した（表 1-1）。

これらの有効性試験間の類似性の概観は、ISE Section 2.1 に示した。

1.3.1.1 PS0008 試験

本試験は、16 週間の導入期間及び 40 週間の維持期間から構成され、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アダリムマブと比較する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験であった。

1.3.1.2 PS0009 試験

本試験は、16 週間の導入期間及び 36 週間の維持期間から構成され、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 PBO 及びウステキヌマブと比較する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、PBO 及び実薬対照試験であった。

1.3.1.3 PS0013 試験

本試験は、16 週間の導入期間及び 40 週間の無作為化離脱期間から構成され、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評価する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、PBO 対照試験であった。

1.3.2 その他の有効性試験

3 つの主要な有効性試験に加え、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした BKZ の治療に対する補助的な有効性評価のため、2 つの第 II 相臨床試験（PS0010 試験及び PS0016 試験）のデータを用いた（表 1-1）。

1.3.2.1 PS0010 試験

本試験は、尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ 皮下投与の安全性、有効性、PK 及び PD を評価する、第 IIb 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、PBO 対照、並行群間、用量設定試験であった。

1.3.2.2 PS0016 試験

本試験は、第 III 相臨床試験の用量選択を目的とし、尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、BKZ 皮下投与の PD、PK 及び安全性を評価する、第 IIa 相、多施設共同、無作為化、被験者／医師盲検試験であった。

1.3.3 長期継続投与試験

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした BKZ の治療に対する補助的な有効性評価のため、3 つの長期継続投与試験（PS0011 試験、PS0014 試験及び PS0018 試験）のデータも用いた（表 1-1）。

1.3.3.1 PS0011 試験

本試験は、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 の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する、多施設共同、48 週、二重盲検、PBO 対照、並行群間、継続投与試験であった。

1.3.3.2 PS0018 試験

本試験は、PS0016 試験に参加した中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する、多施設共同、48 週、非盲検、継続投与試験であった。

1.3.3.3 PS0014 試験

本試験は、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、継続中の多施設共同、非盲検、継続投与試験であった。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 BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W の投与を受けた。本試験では、この被験者集団における BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性に関する継続データを収集した。

また、本邦では、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含む異なるタイプの乾癬を有する被験者を新たに登録できるように、本試験に非盲検コホート（コホート B）を別途設定した。

安全性の包括的併合データを示すため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に PS0014 試験の臨床データベースをカットオフした。データカットオフ時点で本試験の臨床データベースに登録されたすべての安全性データは、安全性の併合データの要約に使用された［安全性に関する統合概要（ISS Section 4.1）］。なお、本概要に示した有効性併合解析の結果には、PS0014 試験の有効性データは含まれていない。

本邦の承認申請のため、尋常性乾癬を有する日本人被験者の長期投与データを補完し、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者の有効性及び安全性を評価することを目的とし、PS0014 試験のコホート 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（コホート A 及び B を含む、データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で中間報告書を作成した。

1.3.4 自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのサブスタディ

PS0014 試験に登録された尋常性乾癬を有する被験者に対し、2 種類の自己注射用製剤［安全機能付シリンジ（SS）1mL 及びオートインジェクター（AI）1mL］を用いて、BKZ を安全かつ効果的に自己注射することが可能であるか評価するため、2 つのサブスタディ（DV0002 試験及び DV0006 試験）を実施した。

DV0002 試験及び DV0006 試験では、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を評価した。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。

1.3.4.1 DV0002 試験

本試験は、尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、BKZ の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて安全かつ効果的に皮下注射できるかを評価する、第 III 相、無作為化、非盲検、非対照試験（北米における PS0014 試験のサブスタディ）であった。

1.3.4.2 DV0006 試験

本試験は、尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて安全かつ効果的に皮下注射できるかを評価する、第 III 相、無作為化、非盲検、非対照試験（欧州及び日本における PS0014 試験のサブスタディ）であった。

1.3.5 第 IIIb 相臨床試験

1.3.5.1 PS0015 試験

本試験は、48 週間の二重盲検期間及び 96 週間の非盲検継続期間から構成され、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、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験であった。

1.3.6 有効性解析に用いた評価項目

有効性の複合主要評価、副次評価、特定のその他の評価及びヘルスアウトカム評価に用いた評価項目について以下の項に示した。個々の試験結果の解析については、各 CSR に含めた統計解析計画書で定義し示した［主要な有効性試験（PS0008 SAP、PS0009 SAP 及び PS0013 SAP）、その他の有効性試験（PS0010 SAP 及び PS0016 SAP）、長期試験（PS0011 SAP、PS0018 SAP 及び PS0014 SAP）、第 IIIb 相臨床試験（PS0015 SAP）］。有効性併合解析に用いた評価項目に関しては 1.4.2 項及び統合解析計画書（ISAP Section 4.3）に示した。

尋常性乾癬を有する被験者を対象とした臨床試験に用いた有効性評価項目について、1.3.6.1 項～1.3.6.9 項に示した。PS0009 試験では、米国リウマチ学会の基準に基づきベースラインに乾癬性関節炎の症状を有していた被験者を対象に症状の改善についても評価した。詳細については PS0009 Interim CSR Section 4.2.17 に示した。

本邦の承認申請では、2 試験（PS0014 試験及び PS0015 試験）を臨床データパッケージに追加した。PS0014 試験では、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者のみを対象とした評価項目以外は、主要な有効性試験と同じ有効性評価項目を用いた。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者のみを対象とした評価項目については、1.3.6.10 項に示した。PS0015 試験では同じ評価項目を用いたが、PASI100 改善率を有効性主要評価項目とした。

1.3.6.1 乾癬面積・重症度指標（PASI）

PASI 算出に用いた身体部位を表 1-2 に示した。

PASI は、臨床試験において乾癬の重症度を評価するために最も一般的に使用されている確立した評価方法である（Feldman, 2004）。PASI は各身体部位における疾患の重症度と病変範囲をスコア化し、各身体部位が体表面積（BSA）に占める割合を加重して算出した。

4 つの身体部位（頭部、上肢、体幹及び下肢）ごとに、各部位における病変範囲を算出した。部位ごとの病変範囲は 0～6（0：病変範囲が 0%、1：病変範囲が 1%以上 10%未満、2：病変範囲が 10%以上 30%未満、3：病変範囲が 30%以上 50%未満、4：病変範囲が 50%以上 70%未満、5：病変範囲が 70%以上 90%未満、6：病変範囲が 90%以上 100%以下）でスコア化した。

治験責任医師は部位ごとに発赤、肥厚及び落屑の重症度の平均スコアを、それぞれ 5 ポイントスケール（0：なし、1：軽度、2：中等度、3：顕著、4：非常に顕著）でスコア化した。

PASI スコアの範囲は 0～72 であり、スコアが高いほど疾患重症度が高いことを示す。

表 1-2 PASI 算出に用いた身体部位

身体部位	部位の詳細	体表面積	身体部位の病変範囲の程度 [a]
頭部	顔面、後頭部	10%	0～6
上肢	左右、上下の屈側面及び伸側面	20%	0～6
体幹	前、後、鼠径部	30%	0～6
下肢	左右、上下の屈側面及び伸側面（臀部を含む）	40%	0～6
合計		100%	

a 0=病変範囲が 0%、1=病変範囲が 1%以上 10%未満、2=病変範囲が 10%以上 30%未満、3=病変範囲が 30%以上 50%未満、4=病変範囲が 50%以上 70%未満、5=病変範囲が 70%以上 90%未満、6=病変範囲が 90%以上 100%以下

PASI75、PASI90 及び PASI100 改善は、PASI スコアがそれぞれ少なくとも 75%、90%及び 100%改善した場合と定義した。

全体表面積に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）は 0%～100%で算出した。

1.3.6.2 医師による全般的評価（IGA）

乾癬に対する医師による全般的評価（IGA）の 5 ポイントスケールを表 1-3 に示した。

試験期間中、乾癬評価用 IGA を用いて、すべての被験者の疾患重症度を評価した。

表 1-3 IGA の 5 ポイントスケール

スコア	簡易な記述	詳細な記述
0	消失	乾癬の徴候なし。炎症後色素過剰が見られることがある。
1	ほぼ消失	肥厚なし。正常～ピンク色。落屑なし～軽微。
2	軽度	かろうじて検出可能～軽度の肥厚。ピンク～淡赤色。主に細かい落屑。
3	中等度	明らかに識別可能～中等度の肥厚。暗赤色～鮮紅色。中等度の落屑。
4	重度	固い輪郭を伴う重度の肥厚。鮮紅色～深赤色。すべての又はほぼすべての病変を覆う重度の粗い落屑。

1.3.6.3 医師による頭皮乾癬の全般的評価（scalp-IGA）

scalp-IGA の 5 ポイントスケールを表 1-4 に示した。

頭皮乾癬評価用 IGA を用いて、頭皮病変の疾患重症度を評価した。

ベースラインにすべての被験者に対して、scalp-IGA を用いた評価を実施した。ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ、各 CSR で規定した来院時に scalp-IGA を実施した。ベースラインに頭皮病変を有する被験者は、ベースラインの scalp-IGA スコアが 1 以上であった被験者と定義したが、有効性解析では、ベースラインの scalp-IGA スコアが 2 以上であった被験者を対象として解析した。

表 1-4 Scalp-IGA の 5 ポイントスケール

スコア	簡易な記述	詳細な記述
0	消失	頭部に乾癬の徴候なし。炎症後色素過剰がみられることがある。
1	ほぼ消失	頭部に肥厚なし。正常～ピンク色。落屑なし～軽微。
2	軽度	頭部にかろうじて検出可能～軽度の肥厚。ピンク色～淡赤色。主に細かい落屑。
3	中等度	頭部に明らかに識別可能～中等度の肥厚。暗赤色～鮮紅色。中等度の落屑。
4	重度	頭部に固い輪郭を伴う重度の肥厚。鮮紅色～深赤色。すべての又はほぼすべての病変を覆う重度の粗い落屑。

1.3.6.4 修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）

爪乾癬は、修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）を用いて評価した。すべての爪病変について、爪甲剥離／油滴状変色、爪甲の崩壊及び点状陥凹をそれぞれ 0～3 でスコア化し、爪甲白濁、爪床角質増殖、線状出血及び爪半月の紅色斑点をそれぞれ 0（なし）又は 1（あり）でスコア化した。7 項目の mNAPSI スコアの合計は 0～13 の範囲であり、スコアが高いほど爪乾癬の重症度が高いことを示す。mNAPSI の総スコアは、個々の爪の mNAPSI スコアの合計とした。病変のない爪に関しては、その旨記録し mNAPSI の総スコアには含めなかった。ベースラインに爪乾癬を有する被験者は、ベースラインの mNAPSI スコアが 1 以上であった被験者と定義した。

1.3.6.5 医師による掌蹠乾癬の全般的評価（pp-IGA）

医師による掌蹠乾癬の全般的評価（pp-IGA）の 5 ポイントスケールを表 1-5 に示した。

掌蹠乾癬評価用 IGA を用いて、掌蹠病変の疾患重症度を評価した。

ベースラインにすべての被験者に対して、pp-IGA を用いた評価を実施した。ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ、各 CSR で規定した来院時に pp-IGA を実施した。ベースラインに掌蹠病変を有する被験者は、ベースラインの pp-IGA スコアが 1 以上であった被験者と定義したが、有効性解析では、ベースラインの pp-IGA スコアが 2 以上であった被験者を対象として解析した。

表 1-5 pp-IGA の 5 ポイントスケール

スコア	簡易な記述	詳細な記述
0	消失	掌蹠部位に乾癬の徴候なし。炎症後色素過剰がみられることがある。
1	ほぼ消失	掌蹠部位に肥厚なし。正常～ピンク色。落屑なし～軽微。
2	軽度	掌蹠部位にかろうじて検出可能～軽度の肥厚。ピンク色～淡赤色。主に細かい落屑。
3	中等度	掌蹠部位に明らかに識別可能～中等度の肥厚。暗赤色～鮮紅色。中等度の落屑。
4	重度	掌蹠部位に固い輪郭を伴う重度の肥厚。鮮紅色～深赤色。すべての又はほぼすべての病変を覆う重度の粗い落屑。多数の裂溝。

1.3.6.6 病変 BSA

病変 BSA は各 CSR で規定した来院時に評価し、0%～100%の範囲で記録した。病変 BSA は PASI 評価（1.3.6.1 項）の一環で使用し、独立した有効性評価項目とした。

1.3.6.7 患者症状日誌を用いた改善評価

UCB は、中等度～重度の尋常性乾癬患者における主要な症状の評価のために、新たな患者報告アウトカム評価方法を開発し、臨床試験で使用した。その評価方法の精神測定の妥当性を確認するために、PS0010 試験では一部の実施国でドラフト版による患者報告アウトカム評価を実施した。日誌の内容は、文献レビュー、臨床専門家との協議及び中等度～重度の尋常性乾癬を有する 15 名の患者を対象とした質的インタビュー（概念抽出と認知インタビューの組み合わせ）を基に開発した。患者症状日誌は 14 項目（発赤、落屑、亀裂、病変、肥厚、掻痒、疼痛、灼熱感、乾燥、刺激、過敏、疲労、困惑及び衣服選択）から構成され、乾癬関連の徴候、症状及び機能的影響を測定した。

各項目の振り返り期間を過去 24 時間とし、重症度、程度及び影響の大きさを 0～10（0：なし、10：重度）にスコア化した。

患者症状日誌の項目のうち、乾癬症状に関する主要な 3 項目（掻痒、疼痛及び落屑）について、主要な第 III 相有効性試験である PS0009 試験及び PS0013 試験で副次評価項目として選択し、評価した。臨床的に意義のある改善（患者症状日誌の各項目で改善を達成した被験者の定義）を事前に規定し、掻痒スコアでは 2.39 以上、疼痛スコアでは 1.98 以上、及び落屑スコアでは 2.86 以上の改善とした。また、より厳格な改善基準を用いた疼痛、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）の補助的な感度分析を実施し、0～10 ポイントスケールで 4 以上改善した場合に、臨床的に意義のある改善と規定した。

患者症状日誌は、電子による患者報告アウトカムの一環として、スクリーニングから Week 16 まで（PS0009 試験及び PS0013 試験）又は Week 24 まで（PS0008 試験）、被験者が電子端末を用いて実施した。

スクリーニング来院時に、被験者は治験実施医療機関スタッフによる電子日誌の使用方法のトレーニングを受け、その後、配布された電子端末を自宅に持ち帰り、Week 16（PS0009 試験及び PS0013 試験）又は Week 24（PS0008 試験）まで使用した。

被験者が許容期間内に電子的な方法で日誌の記入を完了できるように、電子日誌ソフトウェアをプログラミングした。電子日誌で収集されたデータは、21 CFR Part 11 を遵守し、中央サーバーデータベースにアップロードした。治験実施医療機関では、適切な GCP 手順（被験者及び治験実施医療機関スタッフのトレーニング及び検査を含む）が実施された。

1.3.6.8 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）

皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）は、乾癬を有する成人患者に使用するためにデザインされた健康関連 QOL の質問票である。DLQI は皮膚疾患に特化した質問票で、症状と治療が被験者の健康関連 QOL にどの程度の影響を及ぼしているかを評価することを目的としている。DLQI は、症状と感情、日常生活、余暇、仕事と勉強、人間関係及び治療に関する質問から構成され、広く使用されていると共に、乾癬を有する患者における適切な精神測定特性を有する（He et al, 2013; Shikiar et al, 2006; Mazzotti et al, 2005; Shikiar et al, 2003; Badia et al, 1999）。DLQI の総スコアは 0～30 の範囲であり、スコアが高いほど健康関連 QOL への影響が大きいことを示す。DLQI の総スコアの改善（DLQI

改善）が 4 以上の場合、被験者にとって臨床的に意義のある改善である（レスポンダー）ことが報告されており（Basra et al, 2015）、DLQI スコアが 0 又は 1 の場合、健康関連 QOL への疾患の影響がないことが示されている（Hongbo et al, 2005）。

1.3.6.9 その他の患者報告アウトカム評価

個々の臨床試験で有効性評価に用いたその他の患者報告アウトカム評価は、EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票、簡易型 36 項目健康調査票、患者による全般的評価、乾癬性関節炎のスクリーニング及び評価、視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた患者による関節炎痛の評価、関節炎の VAS を用いた患者による疾患活動性の全般的評価、健康評価質問票を用いた機能障害指数、関節炎の VAS を用いた医師による疾患活動性の全般的評価、仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（特定の健康問題）であった。これらの評価の詳細については、必要に応じて各 CSR に示した。

1.3.6.10 日本人膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症患者集団に用いた有効性評価

本邦では、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者を PS0014 試験のコホート B に組み入れた。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者のみを対象とした有効性評価には、医師による臨床全般印象改善度（CGI-I）、日本皮膚科学会（JDA）重症度分類スコア及び全般改善度等を用いた。

CGI-I は、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症のベースラインからの変化について、治験責任医師が 4 ポイントスケール（寛解、改善、変化なし、悪化）で評価した。

膿疱性乾癬の JDA 重症度分類スコアを表 1-6 に示した。

膿疱性乾癬の JDA 重症度分類スコアは、総紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫面積、発熱、白血球、C 反応性蛋白及び血清アルブミンから構成された。

膿疱性乾癬の JDA 重症度分類の総スコアは 0（最も良い）～17（最も悪い）でスコア化した。

表 1-6 膿疱性乾癬の JDA 重症度分類スコア

重症度分類	軽度	中等度	重度	
A+B (複合スコア)	0～6	7～10	11～17	
A. 皮膚症状 (合計スコア 0～9)				
スコア	3	2	1	0
紅斑面積 (BSA %)	≥75	≥25, <75	<25	0
膿疱を伴う紅斑面積 (BSA %)	≥50	≥10, <50	<10	0
浮腫面積 (BSA %)	≥50	≥10, <50	<10	0
B. 全身症状及び臨床検査所見 (合計スコア 0～8)				
スコア	2	1	0	
発熱 (℃)	≥38.5	≥37.0, <38.5	<37.0	
白血球数 (/μL)	≥15,000	≥10,000, <15,000	<10,000	
CRP (mg/dL)	≥7.0	≥0.3, <7.0	<0.3	
血清アルブミン (g/dL)	<3.0	≥3.0, <3.8	≥3.8	

膿疱性乾癬の全般改善度を表 1-7 に示した。

全般改善度は、膿疱性乾癬を有する被験者を対象に、JDA 重症度分類スコア及びコンポーネントのベースラインからの変化について、治験責任医師が著明改善、中等度改善、軽度改善、不変又は悪化で評価した。

表 1-7　膿疱性乾癬の全般改善度

	JDA 重症度分類スコアの変化		その他の基準
著明改善	3 ポイント以上減少	又は	膿疱性乾癬の症状なし又はほとんどない
中等度改善	1 又は 2 ポイント減少	又は	以下のうち 1 つ以上： ・膿疱を伴う紅斑面積 (%) がベースラインと比較し 30%以上減少 [a] ・JDA 重症度分類スコアの他項目 (紅斑面積、浮腫面積、発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン) の 2 つ以上に臨床的な意味のある改善がみられる
軽度改善	0 ポイント (変化なし)	及び	以下のうち 1 つ以上： ・膿疱を伴う紅斑面積 (%) がベースラインと比較し 20%以上減少 [a] ・JDA 重症度分類スコアの他項目 (紅斑面積、浮腫面積、発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン) の 1 つ以上に臨床的な意味のある改善がみられる
不変	0 ポイント (変化なし)	及び	「軽度改善」のその他の基準を満たさない
悪化	1 ポイント以上上昇	—	該当せず

a Prior to first study drug administration at Baseline

1.3.7　部分集団における有効性評価

主要な第 III 相有効性試験では、有効性主要評価項目である Week 16 の PASI90 改善率及び Week 16 の IGA 0/1 改善率及び有効性副次評価項目である Week 16 の PASI100 改善率の治療効果の一貫性について部分集団別に評価した。特定の部分集団（性別、年齢、体重、疾患重症度等）の有効性評価の詳細は、PS0008 Interim CSR Section 6.2.8、PS0009 Interim CSR Section 6.2.8 及び PS0013 Interim CSR Section 6.2.7 に示した。PS0009 試験及び PS0014 試験で実施した日本人集団の有効性解析については、3.4 項及び M2.7.6 項に示した。

1.4　有効性データの併合及び解析方法の概要

1.4.1　臨床試験の併合

有効性併合解析の概要を表 1-8 に示した。

本概要では、中等度～重度の尋常性乾癬の治療における BKZ の有効性を明確にするため、3 つの主要な第 III 相有効性試験の個々の結果を示した。これに加えて、特定の部分集団に対する有効性を検討すると共に、併合した患者集団を用いてより正確な BKZ の治療効果を推定するため、PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験のデータを本項で詳細を示したように併合した。有効性併合解析の詳細については、ISE［Section 4.1.1（Pool E1）、Section 4.1.2（Pool E2）及び Section 4.1.3（Pool E3）］に示した。

表 1-8 有効性併合解析の概要

併合解析対象集団	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 ISE Section 4.1.1	PS0009 試験 PS0013 試験	BKZ 320mg Q4W 群 PBO 群	導入期間 (Weeks 0～16)	併合した第 III 相臨床試験における Week 16 までの治療効果（BKZ vs PBO）をより正確に推定し、特定の部分集団における有効性を検討する
E2 ISE Section 4.1.2	PS0008 試験 PS0009 試験 PS0013 試験	維持期間の用量群： BKZ 320mg Q4W 群 BKZ 320mg Q8W 群	維持期間 (Weeks 16～52)	Week16 に改善基準を達成した被験者を対象に 2 種類の BKZ 用法・用量を用いた時の Week 52 までの効果の持続を評価する
E3 ISE Section 4.1.3	PS0008 試験 PS0009 試験	BKZ 320mg Q4W 群 (PS0009 試験) BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 (PS0008 試験)[a]	導入期間+維持期間 (Weeks 0～52)	ITT の原則に基づき、BKZ 320mg Q4W を 1 年間投与した時の有効性の併合データを入手する

BKZ：ビメキズマブ、ITT：intent-to-treat、PBO：プラセボ
a BKZ 320mg Q4W/Q4W refers to study participants that maintain BKZ Q4W (and do not switch to Q8W) after Week 16

1.4.2 有効性データの解析

各 CSR に含めた統計解析計画書に規定したように、各試験解析対象集団において個々の試験結果の解析を定義し示した。

有効性併合解析については 1.4.1 項に示した。欠測データの扱いについては ISAP（Section 4.3.3.6、Section 4.3.3.7 及び Section 4.3.3.8）に示した。

主要な有効性試験では、それぞれ事前に規定した手順で複合主要評価項目及び順位付けした複合評価項目の検定を実施し、仮説検定の多重性を制御した。

Pool E1 では、試験、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定で、Week 16 までの PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率、IGA 0 改善率、PASI75 改善率、scalp-IGA 0/1 改善率、病変 BSA が 1%以下の被験者の割合、DLQI 改善率（DLQI スコアが 0 又は 1 となった被験者の割合）、mNAPSI 改善率（mNAPSI75、mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率）、pp-IGA 0/1 改善率及び疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく PSD 改善率の併合解析を実施した。一般連関統計量に対する p 値を用いた CMH 検定により、治療の対比較（BKZ 320mg Q4W vs PBO）を実施した。Wald 検定により、オッズ比及びその信頼区間を算出した。いずれかの治療群で改善がない又は非常に小さい場合には、CMH 検定の使用を中止し、代わりに logit 法を用いることとした。また、Week 16 までの PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率、IGA 0 改善率、PASI75 改善率、scalp-IGA 0/1 改善率、病変 BSA が 1%以下の被験者の割合、DLQI 改善率、mNAPSI 改善率（mNAPSI75、mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率）、pp-IGA 0/1 改善率及び疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく PSD 改善率について、記述統計量を算出した。

Pool E2 では、維持期間中（Week 16～52）の PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率、IGA 0 改善率及び scalp-IGA 0/1 改善率の併合解析について、non-responder imputation（NRI）法を用いて記述統計量を算出した。これらの評価項目の結果は、BKZ の用法・用量別（BKZ 320mg Q4W 又は Q8W）に図で示した。本解析は、Pool E2 を構成する各試験で要約された各評価項目に関して、Week 16 に改善基準を達成した被験者（Week 16 レスポンダー）を対象として実施した。Pool E2 では、PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率及び IGA 0 改善率に関して、PS0008 試験及び

PS0013 試験の Week 16 レスポンダーを対象に要約し、改善の持続についてサブセット解析を実施した。

また、Pool E2 では、維持期間中（Week 16～52）の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関して、PS0008 試験及び PS0009 試験の Week 16 に改善基準を達成しなかった被験者（Week 16 非レスポンダー）を対象にサブセット解析を実施し、NRI 法を用いて記述統計量を算出した。これらの評価項目の結果は、BKZ の用法・用量別（BKZ 320mg Q4W 又は Q8W）に図で示した。

Pool E3 では、Week 52 までの PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率、IGA 0 改善率、scalp-IGA 0/1 改善率、病変 BSA が 1%以下の被験者の割合、DLQI 改善率、mNAPSI 改善率（mNAPSI75、mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率）及び pp-IGA 0/1 改善率の併合解析について、NRI 法を用いて記述統計量を算出した。BKZ 320mg Q4W 群のこれらの評価項目の結果については図で示した。

併合解析の詳細については、ISAP Section 4.3.3 に示した。

有効性の主要評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び Week 16 の 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、Pool E1 の Week 16 のデータ、Week 16 レスポンダーを対象とした Pool E2 の Week 52 のデータ及び Pool E3 の 1 年間 BKZ 320mg Q4W の投与を受けた被験者の Week 52 のデータを用いて、部分集団ごとに治療効果の一貫性を評価した。改善率の要約では、欠測値について NRI 法を用いて補完した。以下に示す部分集団及びカテゴリーについて、投与群別に記述統計量を表に示した。

- 地理的地域（中欧／東欧、北米、西欧、アジア／オーストラリア）
- ベースラインの人口統計学的因子
  - 年齢グループ（40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）
  - 性別（男性、女性）
  - 人種グループ（白人、黒人、その他）
  - 民族（ヒスパニック又はラテン系、非ヒスパニック又は非ラテン系）
- 罹病期間（中央値未満、中央値以上）
- ベースラインの体重（100kg 以下、100kg 超）
- 付加的なベースラインの体重（120kg 以下、120kg 超 130kg 以下、130kg 超 140kg 以下、140kg 超）：Pool E2 の Week 16 レスポンダーを対象とした解析のみ
- BMI（25kg/m^2 未満、25～30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上）
- ベースラインの疾患重症度（PASI スコア 20 未満、PASI スコア 20 以上）
- 過去の生物学的製剤の使用（あり、なし）
- 過去の腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬の使用（あり、なし）
- 過去の IL-17 阻害薬の使用（あり、なし）
- 過去の光線療法又は化学療法の経験（あり、なし）
- 過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験（あり、なし）
- 抗 BKZ 抗体発現状況（カテゴリーについては ISAP Section 4.5.2 参照）

- 中和抗体発現状況（カテゴリー及び定義については ISAP Section 4.5.3）：中和抗体の解析は抗 BKZ 抗体陽性の被験者のみ実施した。中和抗体発現状況（陽性／陰性）別に要約した。

いずれかの部分集団において 95%以上の被験者が 1 カテゴリーに分類された場合、該当する部分集団について要約を示さなかった。同様に、3 カテゴリー以上ある部分集団で、1 カテゴリーに分類された被験者が 5%未満の場合、該当する部分集団について要約を示さない、又は、探索的目的である Pool E2 の付加的な体重グループを除き、適切な場合には被験者数が少ないカテゴリーを別のカテゴリーと併合することとした。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 主要な有効性試験

すべての主要な第 III 相有効性試験で、同じ複合主要評価項目を用いた。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）並びに順位付けしたすべての副次評価項目で、PBO、アダリムマブ及びウステキヌマブと比較して、BKZ 320mg Q4W による投与で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。

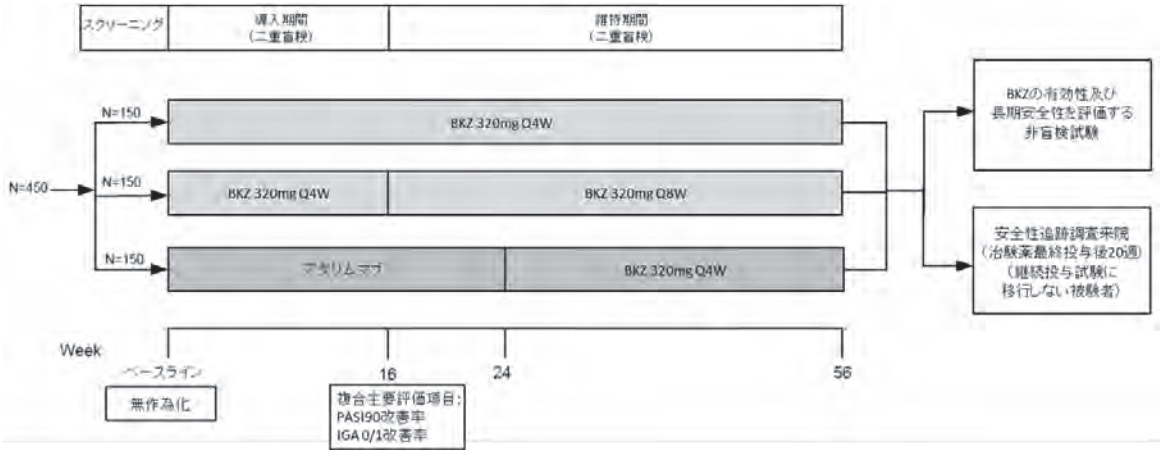
導入治療で得られた Week 16 の効果は、BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で継続投与した後も、すべての有効性評価項目（PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率、IGA 0 改善率及び scalp-IGA 0/1 改善率）で Week 52 又は 56 まで維持された。また、Week 16 に改善を達成しなかった被験者のほとんどが、以降の評価時点で改善を達成し、Week 52 又は 56 までその改善が維持された。維持期間の Week 52 又は 56 までの有効性結果は、BKZ 320mg Q4W 群と BKZ 320mg Q8W 群で同様であった。

2.1.1 PS0008 試験［PS0008 Interim CSR］

PS0008 試験は第 III 相、多施設共同試験であり、被験者は BKZ 320mg Q4W 群［導入期間及び維持期間（ベースライン～Week 56）を通して BKZ 320mg を Q4W で投与］、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群［BKZ 320mg を導入期間（ベースライン～Week 16）は Q4W、維持期間（Week 16～56）は Q8W で投与］又はアダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群（ベースライン～Week 24 までアダリムマブ投与後、Week 56 まで BKZ 320mg を Q4W で投与）のいずれかの群に盲検下で 1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。導入期間及び維持期間の結果は、割り付けられた投与群（BKZ 320mg Q4W 群、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び全 BKZ 群を含む）に基づき要約した。

本試験のデザインの概要を図 2-1 に示した。

図 2-1　試験デザインの概要 –PS0008 試験



BKZ：ビメキズマブ
Note: N represented the number of study participants (planned).
Data source: PS0008 Interim CSR Figure 3-1

本試験では合計 478 例が無作為化され、導入期間を開始した。投与群別の被験者の内訳は、全 BKZ 群 319 例（BKZ 320mg Q4W 群 158 例、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 161 例）及びアダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群 159 例であった。

全体で 457 例（95.6%）が導入期間を完了した。導入期間を完了した被験者の割合は大きく、投与群別の割合は全 BKZ 群（96.2%）及びアダリムマブ群（94.3%）で同程度であった。導入期間に試験を中止した被験者の割合は小さく、投与群別の割合は同程度であった。

被験者の内訳に関する詳細は M2.7.6 項に示した。

ベースライン特性は、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。被験者の多くが男性、年齢グループ 40～65 歳未満、白人であった（PS0008 Interim CSR Table 3.1.1.2）。全被験者の病変 BSA の平均値は 25.6%及び PASI スコアの平均値は 19.81 であり、IGA スコアはすべての被験者で 3 以上であった（PS0008 Interim CSR Table 3.1.2.2）。乾癬関連及びその他のベースラインの特性は、投与群間でおおむね均衡していた。過去に乾癬治療薬の使用経験がある被験者の割合は、全 BKZ 群（99.4%）及びアダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群（96.9%）でおおむね同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 4.1.3.1）。

BKZ 320mg Q4W の投与により、複合主要評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）及び順位付けしたすべての副次評価項目で、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。

複合主要評価項目及び副次評価項目は、多重性を考慮し固定順序法を用いて解析した。

本試験の複合主要評価項目及び副次評価項目の結果を本項に示した。

2.1.1.1 複合主要評価項目

複合主要評価項目である Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率［無作為化解析対象集団（RS）-NRI］を表 2-1 に示した。

本試験の複合主要評価項目は達成され、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関して、アダリムマブ群に対する全 BKZ 群の優越性が認められた。アダリムマブ群に対するオッズ比は、Week 16 の PASI90 改善率では 7.459、Week 16 の IGA 0/1 改善率では 4.341 であり、いずれの評価項目でも投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（いずれも p<0.001）。

表 2-1 Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率 – PS0008 試験（RS、NRI）

	PASI90 改善率		IGA 0/1 改善率	
	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ群 N=159	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ群 N=159
改善率				
n (%)	275 (86.2)	75 (47.2)	272 (85.3)	91 (57.2)
n/Nsub (%)	275/303 (90.8)	75/148 (50.7)	272/303 (89.8)	91/148 (61.5)
アダリムマブ群に対するオッズ比 [a]	7.459	—	4.341	—
95%信頼区間	4.709, 11.816	—	2.785, 6.765	—
p 値 [b]	<0.001	—	<0.001	—
リスク差 [c]	39.3	—	28.2	—
95%信頼区間	30.9, 47.7	—	19.7, 36.7	—

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、RS：無作為化解析対象集団

Note: In the n (%) row, study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI at the given week, and percentages were calculated accordingly (OC).

Note: The evaluation of noninferiority was tested at a 1-sided alpha level of 0.025 and based on a 1-sided 97.5% CI and a noninferiority margin of 10%.

a Odds ratio for BKZ/ADA was calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

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

c Risk difference for BKZ/ADA was calculated using stratified CMH

Data source(s): PS0008 Interim CSR Table 6.1.1.2

2.1.1.2 副次評価項目

（1） Week 16 及び 24 の PASI100 改善率

Week 16 及び 24 の PASI100 改善率（RS-NRI）を表 2-2 に示した。

Week 16 の PASI100 改善率は、アダリムマブ群（23.9%）と比較して全 BKZ 群（60.8%）で高く（p<0.001）、Week 24 の PASI100 改善率も、アダリムマブ群（29.6%）と比較して全 BKZ 群（66.8%）で高かった（p<0.001）。いずれの評価時点でも、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた。BKZ 320mg Q4W 群の Week 24 の PASI100 改善率（67.7%）も、アダリムマブ群（29.6%）と比較して高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。

表 2-2　Week 16 及び 24 の PASI100 改善率 – PS0008 試験（RS、NRI）

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ群 N=159
Week 16				
n (%)	—	—	194 (60.8)	38 (23.9)
n/Nsub (%)	—	—	194/303 (64.0)	38/148 (25.7)
アダリムマブ群に対するオッズ比 [a]	—	—	4.974	—
95%信頼区間	—	—	3.230, 7.661	—
p 値 [b]	—	—	<0.001	—
Week 24				
n (%)	106 (65.8)	107 (67.7)	213 (66.8)	47 (29.6)
n/Nsub (%)	106/149 (71.1)	107/149 (71.8)	213/298 (71.5)	47/147 (32.0)
アダリムマブ群に対するオッズ比 [a]	4.689	5.249	4.974	—
95%信頼区間	2.904, 7.573	3.207, 8.593	3.257, 7.594	—
p 値 [b]	<0.001 [c]	<0.001	<0.001	—

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、RS：無作為化解析対象集団

Note: In the n (%) row, study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI at the given week, and percentages were calculated accordingly (OC).

a Odds ratio for BKZ/ADA was calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

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

c Nominal p value

Data source(s): PS0008 Interim CSR Table 6.2.1.1

（2）　Week 4 の PASI75 改善率

Week 4 の PASI75 改善率（RS-NRI）は、全 BKZ 群 76.5%及びアダリムマブ群 31.4%と全 BKZ 群で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（p<0.001）（PS0008 Interim CSR Table 6.2.2.1）。

（3）　Week 24 及び 56 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率

Week 24 及び 56 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 2-3 に示した。

Week 24 の PASI90 改善率は、アダリムマブ群（51.6%）と比較して全 BKZ 群（85.6%）で高く、Week 24 の IGA 0/1 改善率も、アダリムマブ群（57.9%）と比較して全 BKZ 群（86.5%）で高かった。これらの評価項目の投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（いずれも p<0.001）。全 BKZ 群では、Week 24 に認められた PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率が Week 56（それぞれ 83.7%及び 82.8%）まで持続した。

また、BKZ 320mg Q4W 群の Week 24 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率は、アダリム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優越性が認められた（p<0.001）。

Week 56 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群（それぞれ 84.8%及び 82.3%）と BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（それぞれ 82.6%及び 83.2%）で同程度であった。

表 2-3　Week 24 及び 56 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率 – PS0008 試験（RS、NRI）

	PASI90 改善率				IGA 0/1 改善率			
	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ群 N=159	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ群 N=159
Week 24								
n (%)	137 (85.1)	136 (86.1)	273 (85.6)	82 (51.6)	140 (87.0)	136 (86.1)	276 (86.5)	92 (57.9)
n/Nsub (%)	137/149 (91.9)	136/149 (91.3)	273/298 (91.6)	82/147 (55.8)	140/149 (94.0)	136/149 (91.3)	276/298 (92.6)	92/147 (62.6)
アダリムマブ群に対するオッズ比 [a]	5.284	6.231	5.750	—	4.779	4.724	4.762	—
95%信頼区間	3.084, 9.054	3.515, 11.046	3.657, 9.041	—	2.737, 8.345	2.683, 8.318	3.014, 7.523	—
p 値 [b]	<0.001 [c]	<0.001	<0.001	—	<0.001 [c]	<0.001	<0.001	—
Week 56								
n (%)	133 (82.6)	134 (84.8)	267 (83.7)	— [d]	134 (83.2)	130 (82.3)	264 (82.8)	— [d]
n/Nsub (%)	133/143 (93.0)	134/140 (95.7)	267/283 (94.3)	— [d]	134/143 (93.7)	130/140 (92.9)	264/283 (93.3)	— [d]

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、RS：無作為化解析対象集団

Note: In the n (%) row, study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of study participants with a nonmissing measurement at the given week, and percentages were calculated accordingly (OC).

a　Odds ratio for BKZ/ADA was calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

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

c　Nominal p value

d　Study participants in the ADA/BKZ 320mg Q4W group were excluded from this summary.

Data source(s): PS0008 Interim CSR Table 6.2.3.1, Table 6.2.4.1, Table 6.2.5.1, Table 6.2.6.1

2.1.1.3 その他の評価項目

BKZ 投与開始後、尋常性乾癬の徴候、症状及び影響に関する医師及び患者による評価の顕著な改善が速やかに認められ、これらの改善は試験を通して持続した。病変の範囲及び疾患重症度の評価には PASI 改善率（PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率）並びに IGA 0/1 改善率及び IGA 0 改善率を、影響の大きい病変領域の評価には scalp-IGA 改善率、mNAPSI 改善率及び pp-IGA 改善率を、患者による自覚症状の評価には疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率を、患者の健康関連 QOL の評価には DLQI 改善率等を用いた。

その他の評価項目の結果の詳細は PS0008 Interim CSR Section 8.3 に示した。

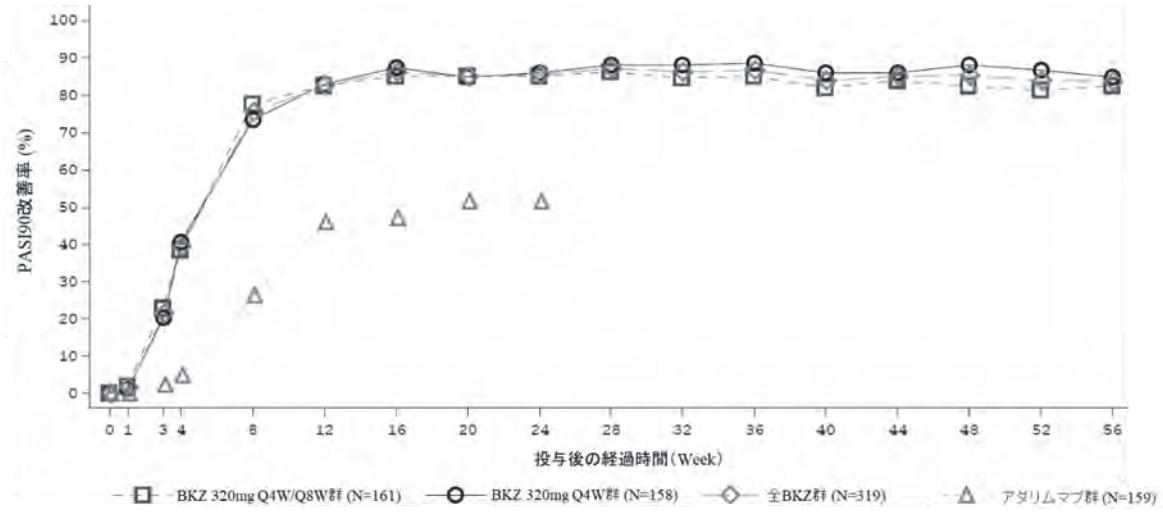
2.1.1.3.1 PASI90 改善率の経時的推移

PASI90 改善率の推移（RS-NRI）を図 2-2 に示した。

PASI90 改善率は、投与開始早期である Week 3 にアダリムマブ群（2.5%）と比較して全 BKZ 群（21.6%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.1、Table 6.3.22）。全 BKZ 群では、PASI90 改善率が速やかに上昇し、Week 24 までアダリムマブ群より高く、Week 24 の PASI90 改善率は全 BKZ 群 85.6%及びアダリムマブ群 51.6%であった。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の PASI90 改善率は、Week 16 にそれぞれ 87.3%及び 85.1%、Week 56 にそれぞれ 84.8%及び 82.6%と Week 56 まで同程度の改善率が持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.1）。

Week 16 の PASI90 レスポンダーの PASI90 改善率は、Week 56 に BKZ 320mg Q4W 群 91.3%及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 89.8%であり、改善の持続は同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.3）。

図 2-2 PASI90 改善率の推移 – PS0008 試験（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(s): PS0008 Interim CSR Figure 1.1.1

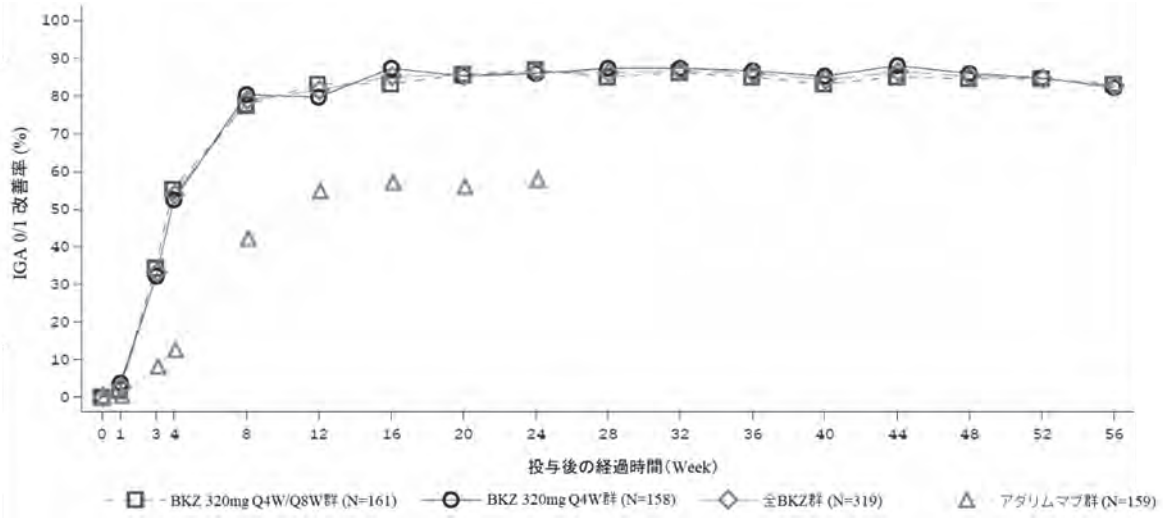
2.1.1.3.2 IGA 0/1 改善率の経時的推移

IGA 0/1 改善率の推移（RS-NRI）を図 2-3 に示した。

IGA 0/1 改善率は、投与開始早期である Week 3 にアダリムマブ群（8.2%）と比較して全 BKZ 群（33.2%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.4.3、Table 6.3.22）。全 BKZ 群では、IGA 0/1 改善率が速やかに上昇し、Week 24 までアダリムマブ群より全評価時点で高く、Week 24 の IGA 0/1 改善率は全 BKZ 群 86.5%及びアダリムマブ群 57.9%であった。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の IGA 0/1 改善率は、Week 16 にそれぞれ 87.3%及び 83.2%であり、Week 56（それぞれ 82.3%及び 83.2%）まで同程度の改善率が持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.4.3）。

Week 16 の IGA 0/1 レスポンダーの IGA 0/1 改善率は、Week 56 に BKZ 320mg Q4W 群 87.7%及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 90.3%であり、改善の持続は同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.4.5）。

図 2-3 IGA 0/1 改善率の推移 – PS0008 試験（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: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least 2-category improvement from Baseline.
Note: ADA group only goes to Week 24 as study participants switched to BKZ at Week 24.
Data source(s): PS0008 Interim CSR Figure 1.4.1

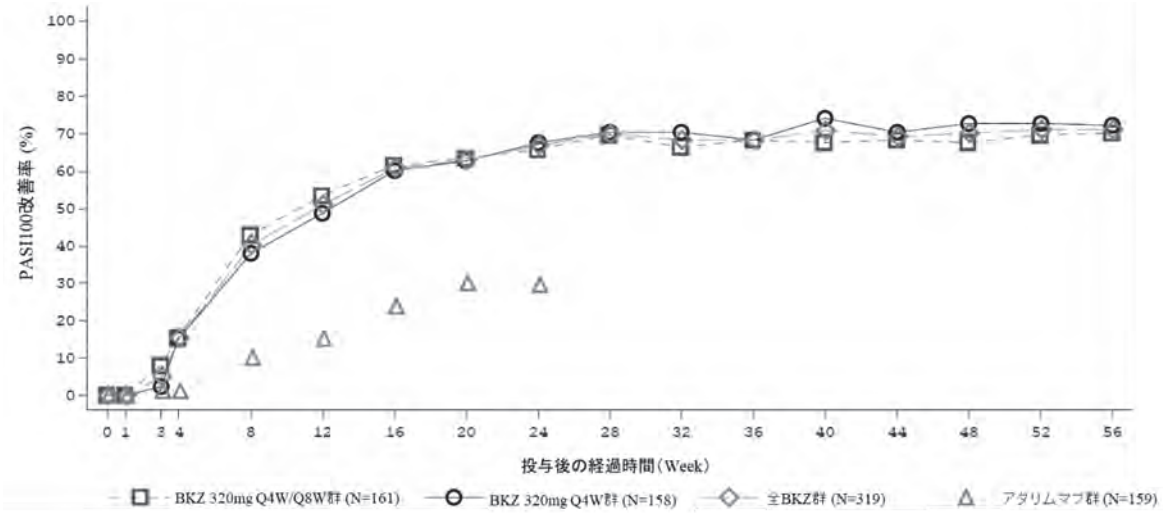
2.1.1.3.3 PASI100 改善率の経時的推移

PASI100 改善率の推移（RS-NRI）を図 2-4 に示した。

Week 16 の PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 60.1%及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 61.5%、Week 56 にそれぞれ 72.2%及び 70.2%と Week 56 まで同程度の改善率の上昇が認められた。

Week 16 の PASI100 レスポンダーの PASI100 改善率は、Week 56 に BKZ 320mg Q4W 群 84.2%及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 89.9%であり、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で改善の持続はわずかに低かった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.11）。

図 2-4　PASI100 改善率の推移 – PS0008 試験（RS、NRI）



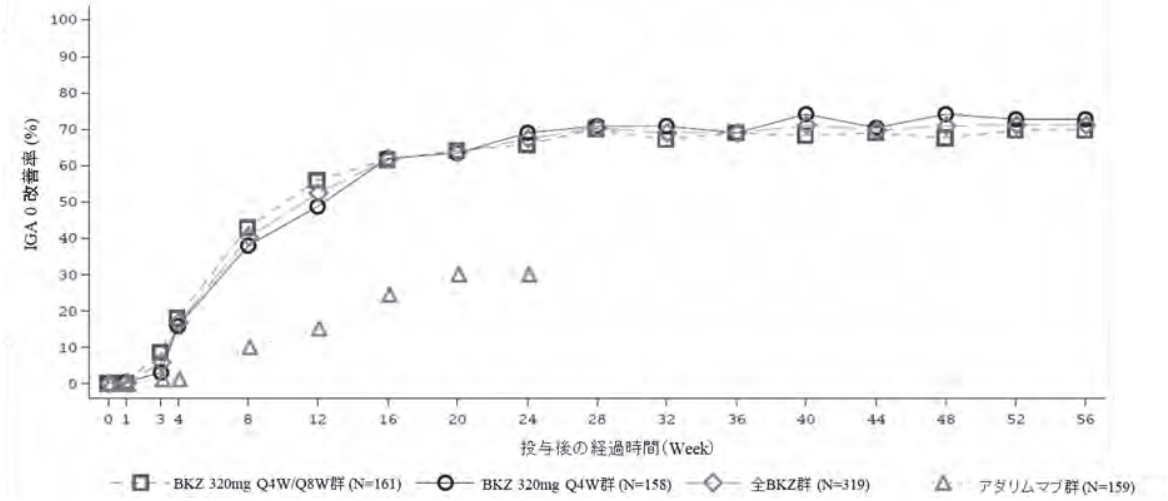
ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: ADA group only goes to Week 24 as study participants switched to BKZ at Week 24.
Data source(s): PS0008 Interim CSR Figure 1.2.1

2.1.1.3.4　IGA 0 改善率の経時的推移

IGA 0 改善率の推移（RS-NRI）を図 2-5 に示した。

Week 16 の IGA 0 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 62.0%及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 61.5%であり、Week 56（それぞれ 72.8%及び 69.6%）まで改善率が上昇した。

図 2-5　IGA 0 改善率の推移 – PS0008 試験（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: IGA 0 response was defined as clear (0) with at least 2-category improvement from Baseline.
Note: ADA group only goes to Week 24 as study participants switched to BKZ at Week 24.
Data source(s): PS0008 Interim CSR Figure 1.4.3

2.1.1.3.5 scalp-IGA 0/1 改善率

scalp-IGA 0/1 改善率は、ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみを対象に評価した。

scalp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で Week 1 に速やかに上昇し、導入期間及び Week 24 まで継続して高かった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.5.1）。

scalp-IGA 0/1 改善率は、投与開始早期（Week 1）にアダリムマブ群（9.4%）と比較して全 BKZ 群（25.0%）で高かった。全 BKZ 群では、scalp-IGA 0/1 改善率が速やかに上昇し、Week 16 に全 BKZ 群 86.5%及びアダリムマブ群 67.4%（名目上の p<0.001）とアダリムマブ群より高く、Week 24（それぞれ 86.8%及び 68.8%）まで継続してアダリムマブ群より高かった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.5.1、Table 6.3.22）。

BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の scalp-IGA 0/1 改善率は、Week 16 にそれぞれ 88.0%及び 85.1%、Week 56 にそれぞれ 81.0%及び 83.8%と Week 56 まで同程度の改善率が持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.5.1）。

2.1.1.3.6 pp-IGA 改善率

pp-IGA 0/1 改善率は、ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみを対象に評価した。

pp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、Week 4 に全 BKZ 群でアダリムマブ群より上昇し、導入期間及び Week 24 まで継続してアダリムマブ群より上昇した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.6.1）。

pp-IGA 0/1 改善率は、投与開始早期（Week 4）に、アダリムマブ群（41.2%）と比較して全 BKZ 群（57.8%）で高かった。全 BKZ 群では、pp-IGA 0/1 改善率が Week 16 に全 BKZ 群 83.3%及びアダリムマブ群 70.6%（名目上の p=0.070）とアダリムマブ群より数値的に高く、Week 24（それぞれ 82.2%及び 76.5%）まで継続してアダリムマブ群より高かった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.6.1、Table 6.3.22）。

BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の pp-IGA 0/1 改善率は、Week 16 にそれぞれ 82.6%及び 84.1%であり、BKZ 320mg Q4W 群では Week 56（84.8%）まで改善率が持続し、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 56（75.0%）にかけて低下した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.6.1）。

2.1.1.3.7 DLQI 改善率

ベースラインの DLQI スコアの平均値は、全被験者で 10.8、各投与群の DLQI スコアの平均値の範囲は 10.5～11.1 であり、投与群間で同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 3.1.2.2）。ベースラインに DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（RS-NRI）は小さく、投与群間で同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.10.1）。

DLQI 改善率は、全 BKZ 群で Week 12 まで速やかに上昇し、Week 24 まで継続して徐々に上昇した。DLQI 改善率は、Week 1～24 まで、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で高かった（Week 16 における名目上の p<0.001）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.10.1、Table 6.3.22）。

BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の DLQI 改善率は、Week 16 にそれぞれ 62.0%及び 64.0%であり、Week 56（それぞれ 74.1%及び 78.9%）まで上昇した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.10.1）。

2.1.1.3.8 Week 16 及び 24 の PSD 改善率

疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率（RS-NRI）は Week 1～16 までアダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で高く、Week 24 まで持続した。Week 16 の群間比較では疼痛で名目上の p=0.010、掻痒で名目上の p<0.001 及び落屑で名目上の p<0.001 であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.14.1、Table 6.3.22）。レスポンダー定義の基準値に関係なく、Week 16 の累積分布曲線ではアダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で高い改善が認められ、その差は顕著であった（PS0008 Interim CSR Figure 1.6.2）。

2.1.1.3.9 mNAPSI100 改善率

爪乾癬の経時的変化は mNAPSI を用いて評価した。mNAPSI スコア及び改善率は、ベースラインに爪病変を有する被験者のみを対象に評価した。

mNAPSI100 改善率（RS-NRI）は、Week 16 にアダリムマブ群（22.1%）と比較して全 BKZ 群（29.8%）で数値的に高く（名目上の p=0.299）、Week 24 には全 BKZ 群 52.5%及びアダリムマブ群 38.9%であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.16.5、Table 6.3.22）。Week 24 の mNAPSI100 改善率は、全 BKZ 群で Week 56（56.9%）まで持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.16.5）。

BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の mNAPSI100 改善率は、Week 16 にそれぞれ 25.3%及び 34.4%であった。Week 16 以降、BKZ 320mg Q4W 群では mNAPSI100 改善率が Week 56（69.2%）まで継続して上昇したが、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 24 に 54.4%に上昇した後、Week 56 に 44.4%まで低下した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.16.5）。

2.1.1.3.10 アダリムマブから BKZ に切替え後の有効性

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切替え後の各評価項目で、ベースラインから BKZ 投与に割り付けられた被験者と同程度の改善を達成し、その改善が維持された。

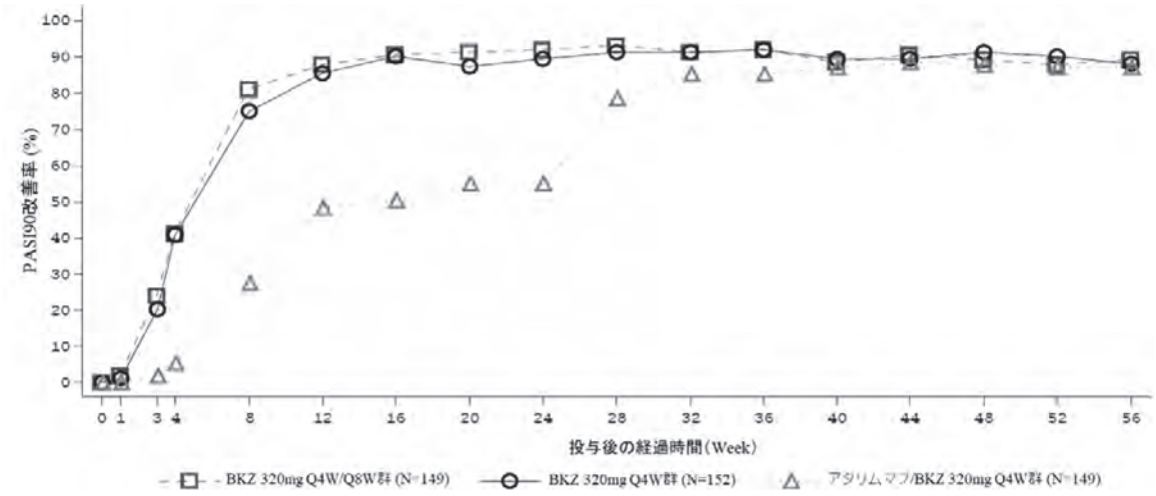
2.1.1.3.10.1 PASI90 改善率の経時的推移

Week 24 以降に BKZ を 1 回以上投与された被験者集団（BKZ-Week 24 解析対象集団）を対象とした PASI90 改善率の推移（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）を図 2-6 に示した。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の PASI90 改善率は、Week 24 に 55.0%、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に 78.5%であり、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに上昇した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後 16 週（Week 40）の PASI90 改善率（87.2%）が BKZ 320mg Q4W 群（89.5%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（88.6%）と同程度であり、いずれの投与群でも Week 56（それぞれ 87.2%、88.2%及び 89.3%）まで同程度の改善率が持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.2）。

更に、アダリムマブ群の Week 24 の PASI90 非レスポンダーは、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 2-6 PASI90 改善率の推移 – PS0008 試験（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: 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 source(s): PS0008 Interim CSR Figure 1.1.2

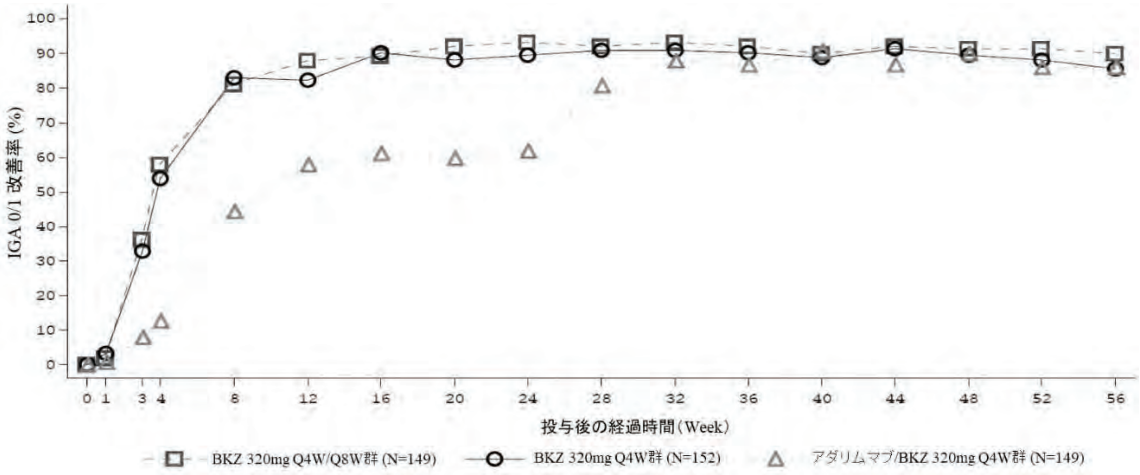
2.1.1.3.10.2 IGA 0/1 改善率の経時的推移

IGA 0/1 改善率の推移（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）を図 2-7 に示した。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の IGA 0/1 改善率は、Week 24 に 61.7%、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に 80.5%であり、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに上昇した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後 16 週（Week 40）の IGA 0/1 改善率（90.6%）が BKZ 320mg Q4W 群（88.8%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（89.9%）と同程度であり、いずれの投与群でも Week 56（それぞれ 85.9%、85.5%及び 89.9%）まで同程度の改善率が持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.4.4）。

更に、アダリムマブ群の Week 24 の IGA 0/1 非レスポンダーは、BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後、IGA 0/1 改善率が Week 40 に 83.6%、Week 56（BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後 32 週）に 78.2%に達した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.4.6）。

図 2-7　IGA 0/1 改善率の推移 – PS0008 試験（BKZ-Week 24 解析対象集団、NRI）



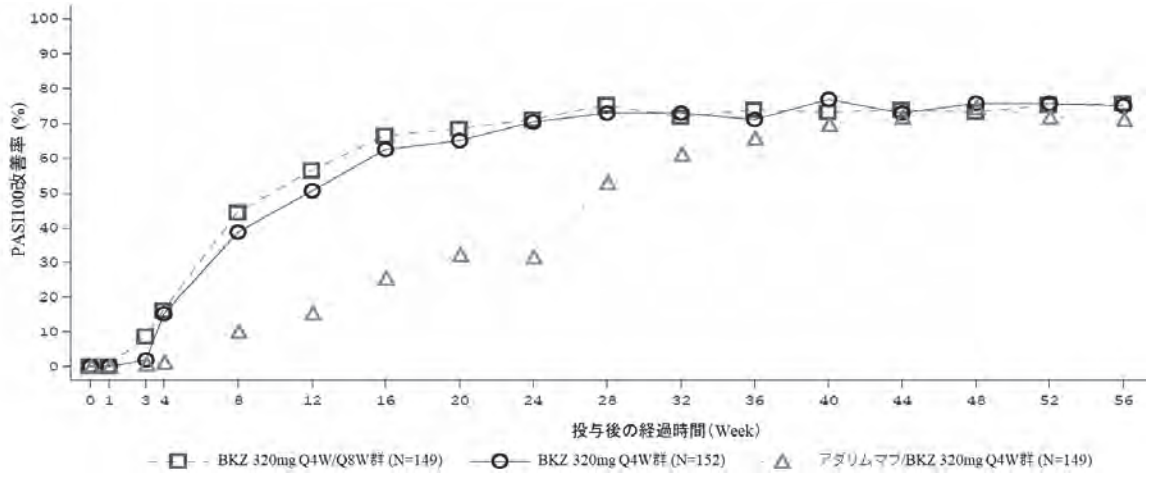
ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation
Note: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least 2-category improvement from Baseline.
Note: Only study participants who received BKZ at Week 24 or later are included.
Note: Study participants in the BKZ Q4W/Q8W group 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 source(s): PS0008 Interim CSR Figure 1.4.2

2.1.1.3.10.3　PASI100 改善率の経時的推移

PASI100 改善率の推移（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）を図 2-8 に示した。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の PASI100 改善率は、Week 24 に 31.5%、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に 53.0%であり、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに上昇した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後 16 週（Week 40）の PASI100 改善率（69.8%）が BKZ 320mg Q4W 群（77.0%）よりわずかに低く、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（73.2%）と同程度であった。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI100 改善率が Week 40～56 まで持続し、Week 56 の PASI100 改善率（71.1%）は BKZ 320mg Q4W 群（75.0%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（75.8%）と同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.10）。

図 2-8　PASI100 改善率の推移 – PS0008 試験（BKZ-Week 24 解析対象集団、NRI）



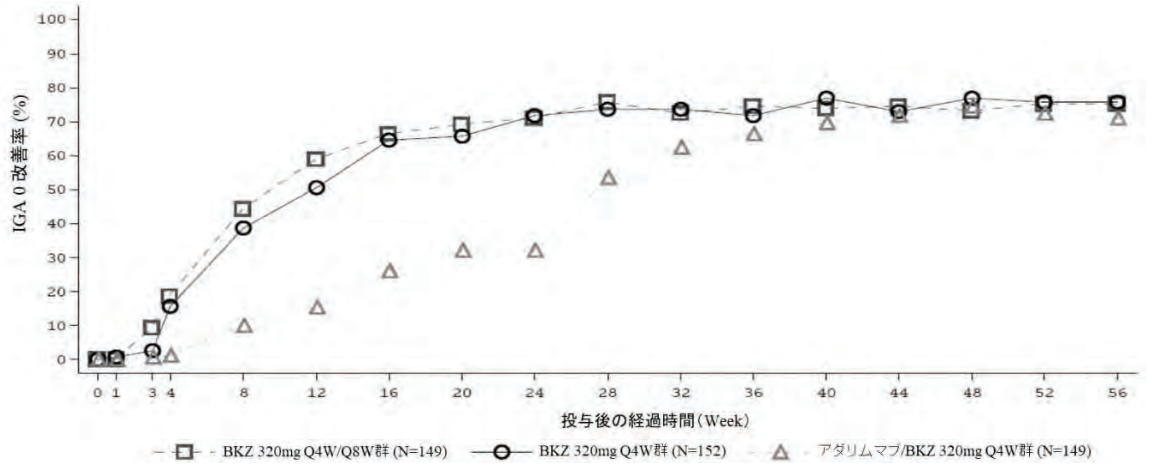
ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation
Note: Only study participants who received BKZ at Week 24 or later are included.
Note: Study participants in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16. Study participants in the ADA/BKZ group switched from ADA to BKZ at Week 24.
Data source(s): PS0008 Interim CSR Figure 1.2.2

2.1.1.3.10.4　IGA 0 改善率の経時的推移

IGA 0 改善率の推移（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）を図 2-9 に示した。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の IGA 0 改善率は、Week 24 に 32.2%、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に 53.7%であり、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに上昇した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、IGA 0 改善率が Week 28～48（74.5%）まで継続して上昇し、Week 56（71.1%）まで持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.4.2）。

図 2-9　IGA 0 改善率の推移 – PS0008 試験（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 response was defined as clear (0) with at least 2-category improvement from Baseline.
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.
Note: Only study participants who received BKZ at Week 24 or later are included.
Data source(s): PS0008 Interim CSR Figure 1.4.4

2.1.1.3.10.5 scalp-IGA 0/1 改善率

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の scalp-IGA 0/1 改善率（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）は、Week 24 に 73.6%、Week 32（BKZ を 2 回投与後の評価時点）に 87.6%であり、BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後に上昇した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、Week 32 の scalp-IGA 0/1 改善率が Week 56（83.7%）まで持続し、BKZ 320mg Q4W 群（84.6%）と同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.5.2）。

2.1.1.3.10.6 pp-IGA 改善率

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の pp-IGA 0/1 改善率（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）は、Week 24 に 81.3%、Week 32（BKZ を 2 回投与後の評価時点）に 93.8%であり、BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後に上昇した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、Week 32 の pp-IGA 0/1 改善率が Week 56（93.8%）まで持続し、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と比較して高かった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.6.2）。

2.1.1.3.10.7 DLQI 改善率

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の DLQI 改善率（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）は、Week 24 に BKZ 320mg Q4W 投与へ切替え後、Week 32（BKZ を 2 回投与後の評価時点）までに上昇した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、DLQI 改善率が Week 56 まで上昇し、BKZ 320mg Q4W 群と同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.10.2）。

2.1.1.3.10.8 mNAPSI100 改善率

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の mNAPSI100 改善率（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）は、Week 24 に BKZ 320mg Q4W 投与へ切替え後更に上昇し、Week 56 に BKZ 320mg Q4W 群と同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.16.6）。

2.1.1.4 部分集団解析

PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率について、以下に示す部分集団ごとに解析した。

- 年齢グループ（40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 罹病期間［中央値（15.88 年）未満、中央値（15.88 年）以上］
- 地理的地域（北米、西欧、中欧／東欧、アジア／オーストラリア）
- 体重（100kg 以下、100kg 超）
- BMI（25kg/m^2 未満、25～30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上）
- 過去の光線療法又は化学療法の経験（あり、なし）
- 過去の生物学的製剤の使用（あり、なし）
- 過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験（あり、なし）

- ベースラインの PASI スコア（20 未満、20 以上）

Week 16 及び 24 の PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率は、すべての部分集団において、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で臨床的に意義のある改善が認められた。Week 56 までの PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率は、すべての部分集団において、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群でおおむね同程度であった。

部分集団解析の結果の詳細は PS0008 Interim CSR Section 8.4 に示した。

2.1.1.5 結論

PS0008 試験では複合主要目的が達成され、中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者に BKZ 320mg を Q4W で投与した結果、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率にアダリムマブと比較して、頑健で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。

PS0008 試験ではすべての副次目的が達成され、BKZ 320mg を Q4W で 16 週間投与後、Q4W 又は Q8W で投与した結果、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が速やかに認められ、Week 56 まで改善が持続した。

- 導入期間に、アダリムマブ群と比較して、全 BKZ 群（BKZ 320mg Q4W 投与）で PASI75、PASI90 及び PASI100 改善がより速やかに達成された。BKZ 320mg Q4W 群では、アダリムマブ群と比較して、Week 4 の PASI75 改善率の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。
- BKZ 320mg を Q4W で投与した結果、深い改善及びアダリムマブに対する優越性が認められた。BKZ 320mg Q4W の投与開始後、アダリムマブと比較して、Week 24 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率（乾癬症状の高い改善の指標）、並びに Week 16 及び 24 の PASI100 改善率（乾癬症状の完全消失の指標）で、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。
- BKZ の用法・用量（BKZ 320mg Q4W 又は Q8W）に関わらず、Week 16 で見られた高い PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率は、Week 56 まで持続した。

導入期間及び Week 24 までのその他の有効性評価項目［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 の指標（DLQI 改善率等）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、mNAPSI 改善率）］で、BKZ 320mg Q4W の投与開始後、アダリムマブと比較して、一貫して速やかかつ持続的な臨床的に意義のある改善が認められた。

BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で Week 56 まで維持投与した時の有効性プロファイルに、特筆すべき差は認められなかった。

Week 16 の PASI90、PASI100 及び IGA 0/1 レスポンダーでは、BKZ の用法・用量に関わらず Week 56 まで PASI90、PASI100 及び IGA 0/1 の改善が維持された。

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では、切替え後早期（Week 24 の次の評価時点）に、有効性のその他の評価項目で更なる臨床的改善がみられ、Week 56 まで持続した。この改善は、ベースラインから BKZ 投与に割り付けられた被験者とおおむね同程度の改善であった。

Week 16 及び 24 の PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率は、すべての部分集団において、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で臨床的に意義のある改善が認められた。Week 56 までの PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率は、すべての部分集団において、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群でおおむね同程度であった。Week 24～56 に、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、体重の重いグループ（体重 100kg 超）で改善率が低かったが、BKZ 320mg Q4W 群では、体重グループに関係なく同程度の改善率が認められた。解析し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。

2.1.2　PS0009 試験［PS0009 Interim CSR］

PS0009 試験は第 III 相、多施設共同試験であり、被験者は BKZ 320mg Q4W 群［導入期間及び維持期間（ベースライン～Week 52）を通して BKZ 320mg を Q4W で投与］、ウステキヌマブ群［導入期間及び維持期間（ベースライン～Week 52）を通してウステキヌマブを投与］又は PBO/BKZ 320mg Q4W 群［導入期間（ベースライン～Week 16）に PBO、維持期間（Week 16～52）に BKZ 320mg を Q4W で投与］のいずれかの群に盲検下で 4：2：1 の割合で無作為に割り付けられた。

本試験のデザインの概要を図 2-10 に示した。

図 2-10　試験デザインの概要 – PS0009 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: N represented the number of study participants (planned).
Data source: PS0009 Interim CSR Figure 3-1

本試験では合計 567 例が無作為化され、導入期間を開始した。投与群別の被験者の内訳は、BKZ 320mg Q4W 群 321 例、ウステキヌマブ群 163 例及び PBO/BKZ 320mg Q4W 群 83 例であった。

導入期間を完了した被験者の割合は、PBO 群（89.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（95.3%）及びウステキヌマブ群（96.3%）で大きかった。導入期間に試験を中止した被験者の割合は、いずれの投与群でも小さかった。

被験者の内訳に関する詳細は M2.7.6 項に示した。

ベースライン特性は、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。被験者の多くが男性、年齢グループ 40～65 歳未満、白人であった（PS0009 Interim CSR Table 3.1.1.1.1）。全被験者の病変 BSA の平均値は 28.2%及び PASI スコアの平均値は 21.54 であり、IGA スコアは、3 例を除き、すべての被験者で 3 以上であった（PS0009 Interim CSR Table 3.1.2.1.1）。乾癬関連及びその他のベースラインの特性は、投与群間でおおむね均衡していた。過去に乾癬治療薬の使用経験がある被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群（99.1%）、ウステキヌマブ群（98.2%）及び PBO/BKZ 320mg Q4W 群（96.4%）でおおむね同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 4.1.3.1.1）。

本試験の日本人集団の内訳及びベースライン特性については、3.4.1.1.1 項及び M 2.7.6 項に示した。

BKZ 320mg Q4W 群では、ウステキヌマブ群及び PBO/BKZ 320mg Q4W 群と比較して、複合主要評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）及び順位付けしたすべての副次評価項目で、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。

複合主要評価項目及び副次評価項目は、多重性を考慮し固定順序法を用いて解析した。

本試験の複合主要評価項目及び副次評価項目の結果を本項に示した。

本試験の日本人集団における有効性の結果は、3.4.1.1.2 項及び M2.7.6 項に示した。

2.1.2.1 複合主要評価項目

複合主要評価項目である Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 2-4 に示した。

本試験の複合主要評価項目は達成され、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関して、PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の優越性が認められた。PBO 群に対するオッズ比は、Week 16 の PASI90 改善率では 99.869、Week 16 の IGA 0/1 改善率では 118.762 であり、いずれの評価項目でも投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（いずれも $p<0.001$）。

ウステキヌマブ群との比較でも、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関して、BKZ 320mg Q4W 群の優越性が認められた。

表 2-4　Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率 – PS0009 試験（RS、NRI）

	PASI90 改善率			IGA 0/1 改善率		
	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
改善率						
n (%)	4 (4.8)	273 (85.0)	81 (49.7)	4 (4.8)	270 (84.1)	87 (53.4)
n/Nsub (%)	4/76 (5.3)	273/307 (88.9)	81/155 (52.3)	4/76 (5.3)	270/307 (87.9)	87/156 (55.8)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	99.869	—	—	118.762	—
95%信頼区間	—	34.020, 293.175	—	—	36.701, 384.307	—
p 値 [b]	—	<0.001	—	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [a, c]	—	6.056	—	—	4.809	—
95%信頼区間	—	3.874, 9.466	—	—	3.096, 7.470	—
p 値 [b]	—	<0.001	—	—	<0.001	—
リスク差 [d,e]	79.9	—	35.2	78.9	—	30.4
95%信頼区間	74.0, 85.9	—	27.0, 43.4	72.9, 84.8	—	22.2, 38.7

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団、Uste：ウステキヌマブ

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

Note: Nsub represented the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI at the given week, and percentages were calculated accordingly.

a Odds ratio was calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

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

c The comparison of bimekizumab to ustekinumab was a secondary endpoint.

d Risk difference: BKZ-PBO or BKZ-Uste were calculated based on stratified CMH.

e The evaluation of noninferiority was tested at a 1-sided alpha level of 0.025 and based on a 1-sided 97.5% CI and a noninferiority margin of 10%.

Data source(s): PS0009 Interim CSR Table 6.1.1.2.1

2.1.2.2 副次評価項目

（1） Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率

Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率（RS-NRI）を表 2-5 に示した。

Week 16 の PASI100 改善率は、PBO 群（0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（58.6%）で高く（p<0.001）、Week 16 の IGA 0 改善率も、PBO 群（0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（58.6%）で高かった（p<0.001）。いずれの評価項目でも、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた。

Week 16 の PASI100 改善率は、ウステキヌマブ群（20.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（58.6%）で高く（名目上の p<0.001）、Week 16 の IGA 0 改善率も、ウステキヌマブ群（22.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（58.6%）で高かった（名目上の p<0.001）。いずれの評価項目でも、臨床的に意義のある群間差が認められた。

表 2-5　Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率 – PS0009 試験（RS、NRI）

	PASI100 改善率			IGA 0 改善率		
	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
n (%)	0	188 (58.6)	34 (20.9)	0	188 (58.6)	36 (22.1)
n/Nsub (%)	0/76	188/307 (61.2)	34/155 (21.9)	0/76	188/307 (61.2)	36/156 (23.1)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	25.590	—	—	25.471	—
95%信頼区間	—	9.063, 72.253	—	—	9.020, 71.925	—
p 値 [b]	—	<0.001	—	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	5.675	—	—	5.219	—
95%信頼区間	—	3.616, 8.908	—	—	3.357, 8.112	—
p 値 [b]	—	<0.001	—	—	<0.001	—

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: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders.
Note: Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI or IGA at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: Study participants were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
Note: IGA 0 response was defined as clear (0) with at least a 2-category improvement from Baseline.
a Odds ratio: Bimekizumab/PBO calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables. The logit method was used where CMH test was not possible due to very low response.
b p values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test from the general association.
c Odds ratio: Bimekizumab/ustekinumab calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
Data source(s): PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1

（2） Week 4 の PASI75 改善率

Week 4 の PASI75 改善率（RS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群 76.9%、PBO 群 2.4%及びウステキヌマブ群 15.3%と BKZ 320mg Q4W 群で高く、PBO 群及びウステキヌマブ群との間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（いずれも p<0.001）（PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1）。

（3） Week 16 の PSD 改善率

Week 16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率（RS-NRI）は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。項目別の PSD 改善率は、疼痛が BKZ 320mg Q4W 群 77.3%及び PBO 群 16.7%、掻痒がそれぞれ 76.6%及び 13.1%、落屑がそれぞれ 78.5%及び 12.7%であり、すべての項目の PSD 改善率に統計学的に有意な群間差が認められた（いずれの項目でも p<0.001）（PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1）。

Week 16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率は、ウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。項目別の PSD 改善率は、疼痛が BKZ 320mg Q4W 群 77.3%及びウステキヌマブ群 68.2%（名目上の p=0.053）、掻痒がそれぞれ 76.6%及び 65.8%（名目上の p=0.035）、落屑がそれぞれ 78.5%及び 59.5%（名目上の p<0.001）であった（PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1）。

本試験では、患者症状日誌の主要な 3 項目（疼痛、掻痒及び落屑）について、より厳格な改善基準（4 以上改善）を用いた PSD 改善率の補助的な感度分析を実施した（ISE Table 6.1.11.3）。その結果、PSD 改善率の副次評価項目の結果と一致していた（3.1.2.2 項）。レスポンダー定義の基準値に関係なく、Week 16 の累積分布曲線では PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高い改善が認められ、その差は顕著であった（PS0009 Interim CSR Figure 1.8.2）。

（4） Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率

scalp-IGA 0/1 改善率は、ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみを対象に評価した。

Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群 84.2%、PBO 群 15.3%及びウステキヌマブ群 70.5%と BKZ 320mg Q4W 群で高く、PBO 群と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た（p<0.001）。また、ウステキヌマブ群との比較でも、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）（PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1）。

（5） Week 12 及び 52 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率

Week 12 及び 52 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 2-6 に示した。

Week 12 の PASI90 改善率は、PBO 群（2.4%）及びウステキヌマブ群（43.6%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（85.0%）で高く、Week 12 の IGA 0/1 改善率も、PBO 群（4.8%）及びウステキヌマブ群（52.1%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（81.9%）で高かった。いずれの評価項目でも、ウステキヌマブ群と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（いずれも p<0.001）、PBO 群との間に臨床的に意義のある差が認められた（いずれも名目上の p<0.001）。

BKZ 320mg Q4W 群では、PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率が Week 16～52 まで持続した。Week 52 の PASI90 改善率は BKZ 320mg Q4W 群 81.6%及びウステキヌマブ群 55.8%、IGA 0/1 改善率は、BKZ

320mg Q4W 群 77.9%及びウステキヌマブ群 60.7%であり、いずれの評価項目でも BKZ 320mg Q4W 群で高く、これらの群間差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（いずれも $p<0.001$）。

表 2-6　Week 12 及び 52 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率 – PS0009 試験（RS、NRI）

	PASI90 改善率			IGA 0/1 改善率		
	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
Week 12						
n (%)	2 (2.4)	273 (85.0)	71 (43.6)	4 (4.8)	263 (81.9)	85 (52.1)
n/Nsub (%)	2/77 (2.6)	273/314 (86.9)	71/153 (46.4)	4/78 (5.1)	263/314 (83.8)	85/154 (55.2)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	272.193	—	—	79.717	—
95%信頼区間	—	58.342, 1269.907	—	—	28.383, 223.888	—
名目上の p 値 [b]	—	<0.001	—	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	8.047	—	—	4.379	—
95%信頼区間	—	5.107, 12.679	—	—	2.850, 6.730	—
p 値 [b]	—	<0.001	—	—	<0.001	—
Week 52						
n (%)	—	262 (81.6)	91 (55.8)	—	250 (77.9)	99 (60.7)
n/Nsub (%)	—	262/276 (94.9)	91/138 (65.9)	—	250/276 (90.6)	99/139 (71.2)
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	3.710	—	—	2.367	—
95%信頼区間	—	2.391, 5.759	—	—	1.545, 3.625	—
p 値 [b]	—	<0.001	—	—	<0.001	—

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: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders.

Note: Study participants were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period. Placebo study participants switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.

a Odds ratio: Bimekizumab/PBO calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables. The logit method was used where CMH test was not possible due to very low response.

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

c Odds ratio: Bimekizumab/ustekinumab calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

Data source(s): PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1

2.1.2.3 その他の評価項目

BKZ 投与開始後、尋常性乾癬の徴候、症状及び影響に関する医師及び患者による評価の顕著な改善が速やかに認められ、これらの改善は試験を通して持続した。病変の範囲及び疾患重症度の指標として PASI 改善率（PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率）並びに IGA 0/1 改善率及び IGA 0 改善率を、影響の大きい病変領域の指標として scalp-IGA 改善率、mNAPSI 改善率及び pp-IGA 改善率を、患者による自覚症状の指標として疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率を、患者の健康関連 QOL の指標として DLQI 改善率等を用いた。

その他の評価項目の結果の詳細は PS0009 Interim CSR Section 8.3 に示した。

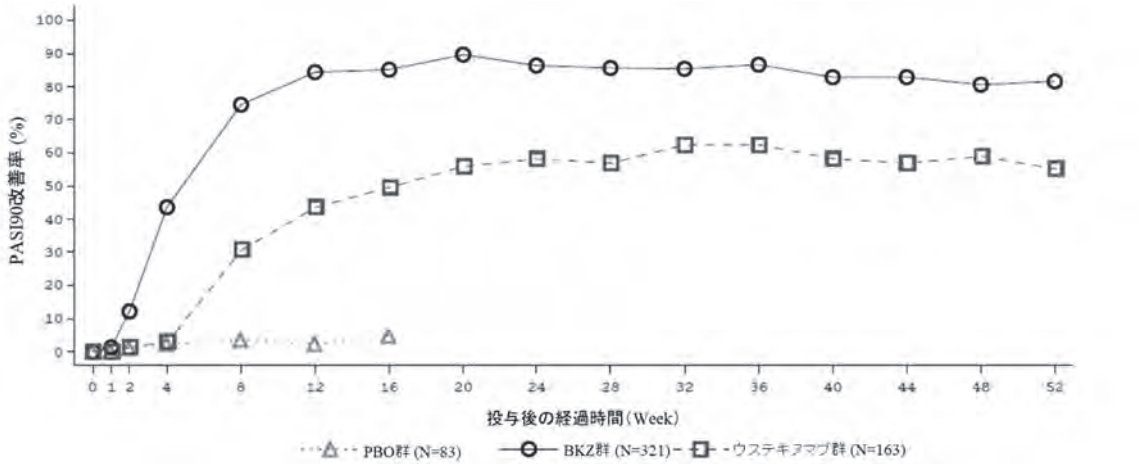
2.1.2.3.1 PASI90 改善率の経時的推移

PASI90 改善率の推移を図 2-11（RS-NRI）及び図 2-12［維持期間解析対象集団（MS）-NRI］に示した。

PASI90 改善率（RS-NRI）は、導入期間及び維持期間の全評価時点でウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。Week 16 の PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 85.0%、PBO 群 4.8%及びウステキヌマブ群 49.7%であった。Week 52 の PASI90 改善率は、ウステキヌマブ群（55.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（81.6%）で高く、両群とも PASI90 改善率が Week 16～52 までおおむね持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.1.1）。

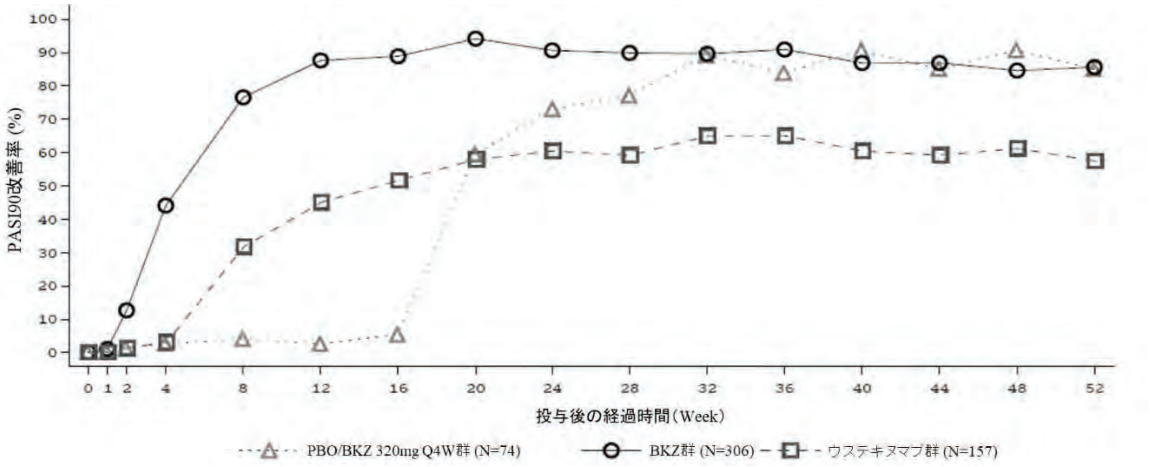
PASI90 改善率（MS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群では Week 16 までの各評価時点で上昇し、Week 16 に 88.9%に達し、Week 52（85.6%）まで持続した。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI90 改善率が Week 16（5.4%）まで低かったが、BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後の Week 20 に 59.5%、Week 32 に 87.8%に上昇し、Week 52（85.1%）まで持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.2.1）。

図 2-11 PASI90 改善率の推移 – PS0009 試験（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
Note: The placebo group only goes to Week 16 as study participants switched to bimekizumab 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).
Data source(s): PS0009 Interim CSR Figure 1.1.1.1

図 2-12　PASI90 改善率の推移 – PS0009 試験（MS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: The Placebo/BKZ group only included study participants that switched from placebo to BKZ in the Maintenance Treatment Period.
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).
Data source(s): PS0009 Interim CSR Figure 1.1.2

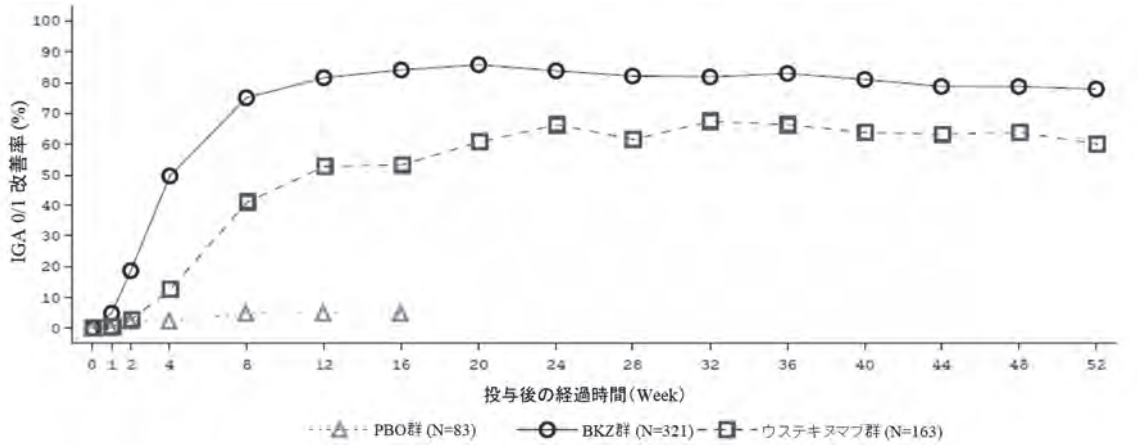
2.1.2.3.2　IGA 0/1 改善率の経時的推移

IGA 0/1 改善率の推移を図 2-13（RS-NRI）及び図 2-14（MS-NRI）に示した。

IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、導入期間及び維持期間の全評価時点でウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。Week 16 の IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 84.1%、PBO 群 4.8%及びウステキヌマブ群 53.4%であった。BKZ 320mg Q4W 群では、IGA 0/1 改善率が Week 16～52 まで持続し、Week 52 にウステキヌマブ群（60.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（77.9%）で高かった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.4.3.1）。

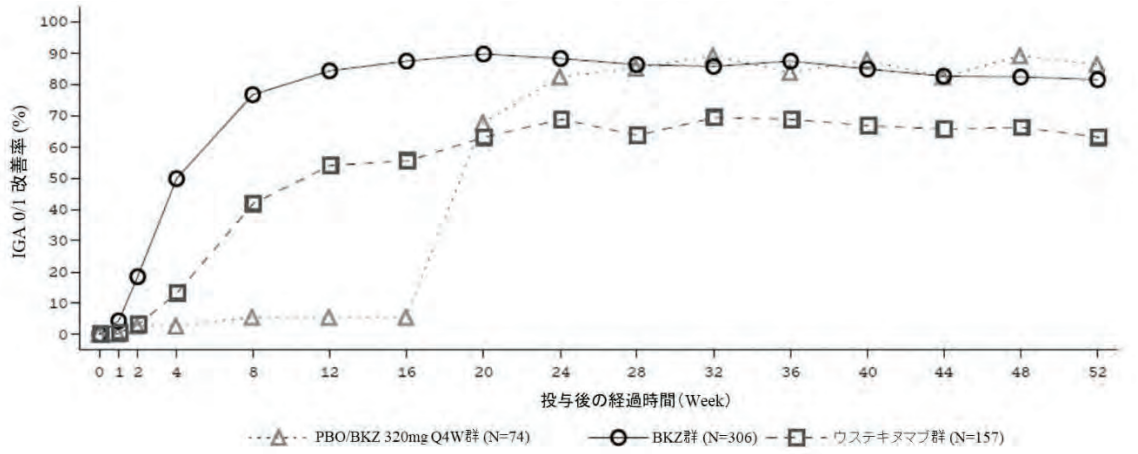
IGA 0/1 改善率（MS-NRI）は、PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 320mg Q4W 初回投与後に速やかな上昇が認められ、Week 32 には BKZ 320mg Q4W 群と同程度に達し、Week 52 まで持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.4.4.1）。

図 2-13　IGA 0/1 改善率の推移 – PS0009 試験（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
Note: The placebo group only goes to Week 16 as study participants switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).
Note: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-category improvement from Baseline.
Data source(s): PS0009 Interim CSR Figure 1.5.1.1

図 2-14　IGA 0/1 改善率の推移 – PS0009 試験（MS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: The Placebo/BKZ group only included study participants that switched from placebo to BKZ in the Maintenance Treatment Period.
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).
Note: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-category improvement from Baseline.
Data source(s): PS0009 Interim CSR Figure 1.5.2

2.1.2.3.3　PASI100 改善率の経時的推移

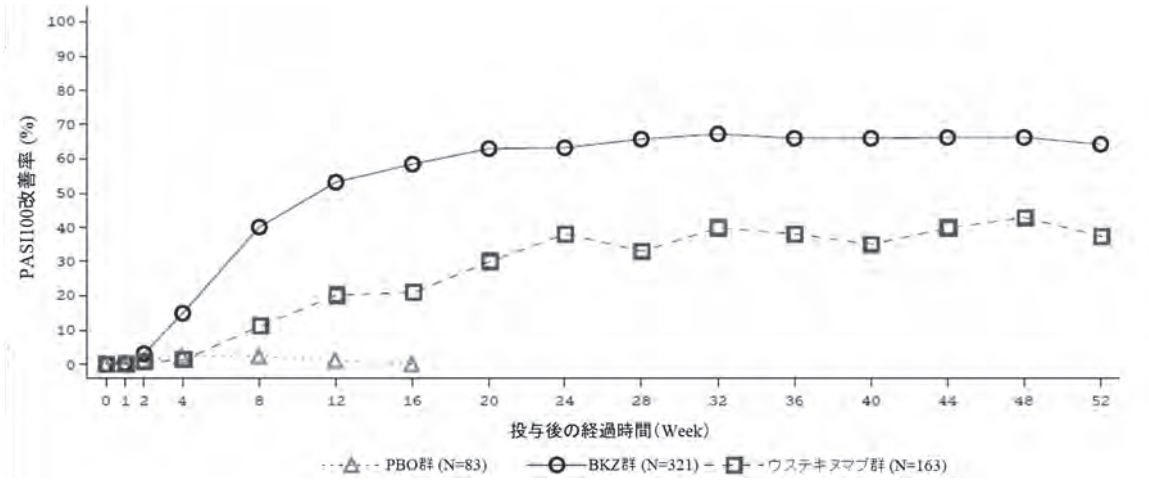
PASI100 改善率の推移を図 2-15（RS-NRI）及び図 2-16（MS-NRI）に示した。

PASI100 改善率（RS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群では導入期間に速やかに上昇し、Week 16 の PASI100 改善率は PBO 群（0%）及びウステキヌマブ群（20.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（58.6%）で高いままであった（ウステキヌマブ群に対する名目上の p<0.001）（2.1.2.2 項）。BKZ 320mg Q4W 群では PASI100 改善率が Week 16～52 まで持続し、Week 52 でもウステキヌマブ群（38.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（64.2%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.8.1）。

PASI100 改善率（MS-NRI）は、全評価時点でウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 320mg Q4W 初回投与後に速やかな上昇が認められ、Week 40 までに BKZ 320mg Q4W 群と同程度に達し、Week 52 まで持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.8.1）。BKZ 320mg Q4W 群では、PASI100 改善率が来院の度に上昇して Week 16 に 61.1%に達し、Week 32（70.6%）まで継続して上昇がみられ、Week 52（67.3%）まで持続した。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI100 改善率が Week 16 に 0%であったが、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに上昇し、Week 20 に 29.7%、Week 24 に 58.1%及び Week 40 に 68.9%に上昇し、Week 52（67.6%）まで持続した。ウステキヌマブ群では、PASI100 改善率が Week 16 に 21.7%で、Week 52 に 39.5%まで上昇した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.9.1）。

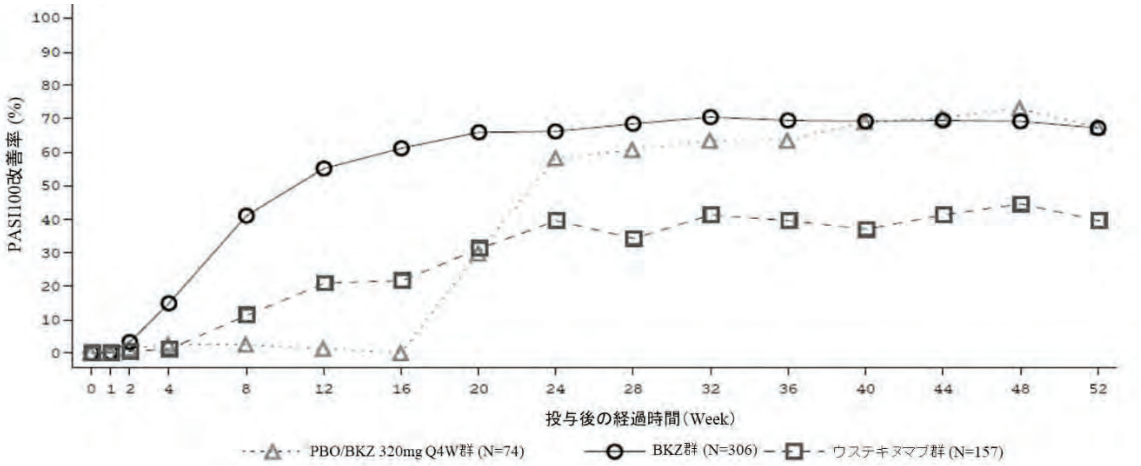
Week 16 に PASI100 レスポンダーであった被験者の PASI100 改善率（MS-NRI）は BKZ 320mg Q4W 群で Week 52（79.7%）まで維持された（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.10.1）。

図 2-15　PASI100 改善率の推移 – PS0009 試験（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
Note: The placebo group only goes to Week 16 as study participants switched to BKZ 320mg Q4W during the Maintenance Treatment Period.
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).
Data source(s): PS0009 Interim CSR Figure 1.3.1.1

図 2-16 PASI100 改善率の推移 – PS0009 試験（MS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: The Placebo/BKZ group only included study participants that switched from placebo to BKZ in the Maintenance Treatment Period.
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).
Data source(s): PS0009 Interim CSR Figure 1.3.2

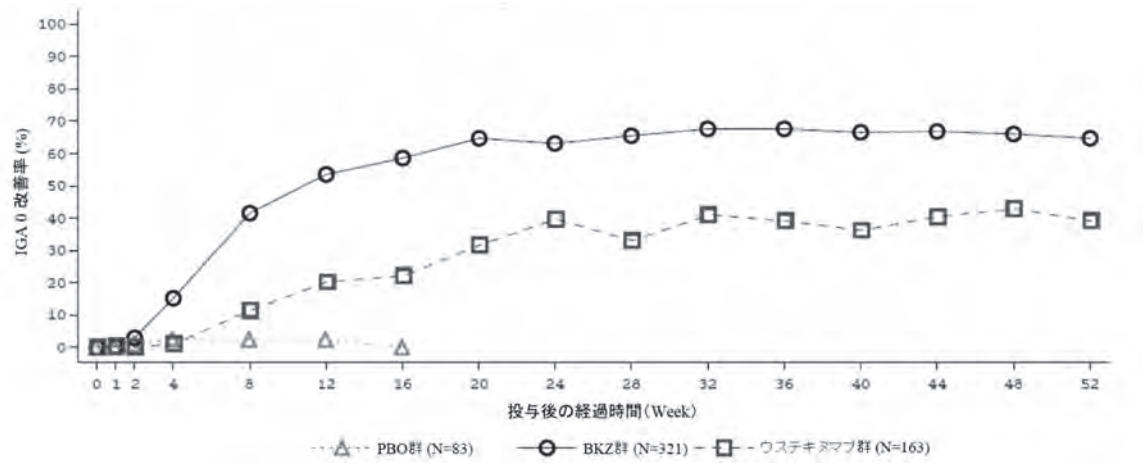
2.1.2.3.4 IGA 0 改善率の経時的推移

IGA 0 改善率の推移を図 2-17（RS-NRI）及び図 2-18（MS-NRI）に示した。

IGA 0 改善率（RS-NRI）は、Week 16 にウステキヌマブ群（22.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（58.6%）で高かった（名目上の p<0.001）（2.1.2.2 項）。PBO 群では Week 16 に IGA 0 改善を達成した被験者はいなかった。BKZ 320mg Q4W 群では IGA 0 改善率が Week 16～52 まで持続し、Week 52 でもウステキヌマブ群（39.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（64.8%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0009 Interim CSR Table 6.3.4.1）。

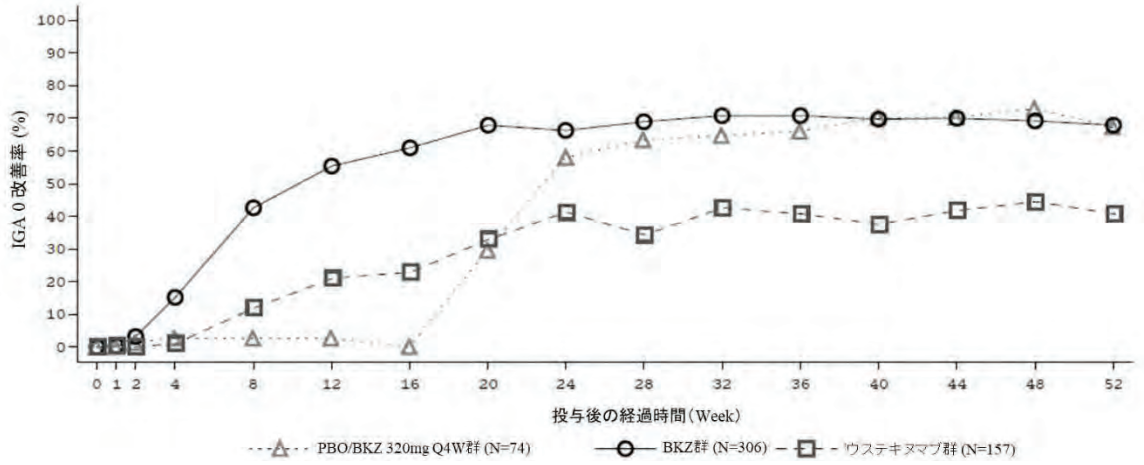
IGA 0 改善率（MS-NRI）は、Week 1 以降の全評価時点でウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 320mg を 1 回投与した後に速やかな上昇が認められ、Week 40 に BKZ 320mg Q4W 群と同程度に達し、Week 52 まで持続した。BKZ 320mg Q4W 群では、IGA 0 改善率が来院の度に上昇して Week 16 に 61.1%に達し、Week 52（68.0%）までおおむね持続した。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、IGA 0 改善率が Week 16 に 0%であったが、BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後速やかに上昇し、Week 20 に 29.7%、Week 40 に 70.3%となり、Week 52（67.6%）まで持続した。ウステキヌマブ群では、IGA 0 改善率が Week 16 に 22.9%で、Week 52 に 40.8%まで上昇した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.4.2）。

図 2-17　IGA 0 改善率の推移 – PS0009 試験（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
Note: The placebo group only goes to Week 16 as study participants switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: IGA 0 response was defined as Clear (0) with at least a 2-category improvement from Baseline.
Data source(s): PS0009 Interim CSR Figure 1.6.1

図 2-18　IGA 0 改善率の推移 – PS0009 試験（MS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: The Placebo/BKZ group only included study participants that switched from placebo to BKZ in the Maintenance Treatment Period.
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).
Note: IGA 0 response was defined as Clear (0) with at least a 2-category improvement from Baseline.
Data source(s): PS0009 Interim CSR Figure 1.6.2

2.1.2.3.5　DLQI 改善率

ベースラインに DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合は小さく、投与群間で同程度であった。

DLQI 改善率（RS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群では Week 8 までに速やかに上昇し、Week 16 まで継続して徐々に上昇した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.8.1.1）。Week 1～16 までの DLQI 改善率は、PBO 群及びウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった（いずれの投与群に対しても Week 16 の名目上の p<0.001）。DLQI 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群では Week 52 まで持続し、ウステキヌマブ群と比較して高かった（名目上の p=0.009）（PS0009 Interim CSR Table 6.3.23.1）。

2.1.2.3.6 Week 52 の scalp-IGA 0/1 改善率

scalp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で Week 1 に速やかに上昇し、ウステキヌマブ群と比較して Week 52 まで持続して高かった。scalp-IGA 0/1 改善率は、Week 1 に PBO 群（4.2%）及びウステキヌマブ群（4.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（21.1%）で高かった（PBO 群に対する名目上の p<0.001）。scalp-IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群で Week 16 まで継続して上昇し、Week 16 には PBO 群（15.3%）及びウステキヌマブ群（70.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（84.2%）で高かった（ウステキヌマブ群に対する名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群の scalp-IGA 0/1 改善率は Week 16～52 まで持続し、Week 52 に BKZ 320mg Q4W 群 75.4%及びウステキヌマブ群 69.9%で同程度（p=0.136）であった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.14.1.1、Table 6.3.23.1）。

scalp-IGA 0/1 改善率（MS-NRI）は、PBO/BKZ 320mg Q4W 群では Week 16 に 15.4%であったが、Week 28（BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後最初の評価時点）に 81.5%に上昇し、Week 52（86.2%）にはわずかな上昇が認められた（PS0009 Interim CSR Table 6.3.14.2.1）。

2.1.2.3.7 mNAPSI 改善率

mNAPSI100 改善率（RS-NRI）は、Week 16 に PBO 群（7.8%）及びウステキヌマブ群（13.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（29.4%）で高かった（いずれの投与群に対しても名目上の p≤0.013）。mNAPSI100 改善率は、Week 16～52 まで BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群共に上昇したが、Week 52 でもウステキヌマブ群（40.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（60.3%）で高かった（名目上の p=0.038）（PS0009 Interim CSR Table 6.3.15.7、Table 6.3.23.1）。

2.1.2.3.8 pp-IGA 改善率

pp-IGA 0/1 改善率は、ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみを対象に評価した。

pp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、Week 4 に PBO 群（20.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.6%）で高かった。BKZ 320mg Q4W 群では、pp-IGA 0/1 改善率が Week 4～16 にかけて更に上昇し、Week 16 に 81.0%となり、PBO 群（24.1%）と比較して高かった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では Week 16～52 まで改善率が持続し、Week 52 に 85.7%となった。なお、ウステキヌマブ群でも試験期間を通じて、pp-IGA 0/1 改善率の上昇及び持続が認められた（Week 4 に 38.3%、Week 16 に 83.0%及び Week 52 に 80.9%）（PS0009 Interim CSR Table 6.3.16.1、Table 6.3.23.1）。

pp-IGA 0/1 改善率（MS-NRI）は、PBO/BKZ 320mg Q4W 群では Week 16 に 26.1%、Week 28（BKZ 320mg Q4W 投与への切替え後最初の評価時点）に 87.0%に上昇し、Week 52（91.3%）まで持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.16.2）。

2.1.2.4 部分集団解析

PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率について、以下に示す部分集団ごとに解析した。

- 年齢グループ（40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 罹病期間［中央値（14.66 年）未満、中央値（14.66 年）以上］

- 地理的地域（北米、西欧、中欧／東欧、アジア／オーストラリア）
- 体重（100kg 未満、100kg 以上）
- BMI（25kg/m^2 未満、25～30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上）
- 過去の光線療法又は化学療法の経験（あり、なし）
- 過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験（あり、なし）
- 過去の生物学的製剤の使用（あり、なし）
- ベースラインの PASI スコア（20 未満、20 以上）
- 抗 BKZ 抗体発現状況（陰性、陽性）

すべての部分集団において、PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関して、Week 16 で BKZ 320mg Q4W 群と PBO 群及びウステキヌマブ群との間に、Week 52 で BKZ 320mg Q4W 群とウステキヌマブ群との間に、臨床的に意義のある差が認められた。

部分集団解析の結果の詳細は PS0009 Interim CSR Section 8.5 に示した。また、日本人集団の有効性の結果の詳細は 3.4.1.1.2 項及び M2.7.6 項に示した。

2.1.2.5 結論

PS0009 試験では複合主要目的が達成され、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ 320mg を Q4W で投与した結果、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に PBO と比較して、頑健で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。

PS0009 試験ではすべての副次目的が達成され、BKZ 320mg Q4W 投与開始後、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が速やかに認められ、Week 52 まで改善が持続した。

- PBO 群及びウステキヌマブ群と比較して、BKZ 320mg Q4W 群で PASI75、PASI90 及び PASI100 改善がより速やかに達成された。BKZ 320mg Q4W 群では、PBO 群及びウステキヌマブ群と比較して、Week 4 の PASI75 改善率の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。
- BKZ 320mg を Q4W で投与した結果､深い改善並びに PBO 及びウステキヌマブに対する優越性が認められた。BKZ 320mg Q4W の投与開始後、PBO と比較して、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率（乾癬症状の高い改善の指標）、並びに Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率（乾癬症状の完全消失の指標）で、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。BKZ 320mg Q4W 投与では、ウステキヌマブと比較して、Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率で、臨床的に意義のある改善が認められた。
- BKZ 320mg Q4W を継続投与した結果、Week 16 で見られた高い PASI90 改善率及び IGA 改善率は Week 52 まで持続し、ウステキヌマブと比較して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。
- BKZ 320mg Q4W を継続投与した Week 16 の PASI90、PASI100 及び IGA 0/1 レスポンダーでは、Week 52 まで PASI90、PASI100 及び IGA 0/1 の改善が維持された。
- Week 16 の乾癬症状の評価［患者による自覚症状の評価（疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率）並びに患者に大きな影響をもたらす病変領域の評価（scalp-IGA 0/1 改善率）］

で、BKZ 320mg Q4W の投与開始後、PBO と比較して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と比較して臨床的に意義のある改善が認められた。

その他の有効性評価項目［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 等）、健康関連 QOL の指標（DLQI 改善率等）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、mNAPSI 改善率）］で、BKZ 320mg Q4W 投与では、PBO 及びウステキヌマブと比較して、一貫して速やかかつ持続的な臨床的に意義のある改善が認められた。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 320mg Q4W 投与へ切り替えた被験者（PBO/BKZ 320mg Q4W 群）では、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、pp-IGA 0/1 改善率）に渡って、BKZ 320mg Q4W への切替え後最初の評価時点で高い改善が速やかに認められ、ベースライン時に BKZ 群に無作為化された被験者（BKZ 320mg Q4W 群）と同程度の改善率に達し、Week 52 まで改善が持続した。

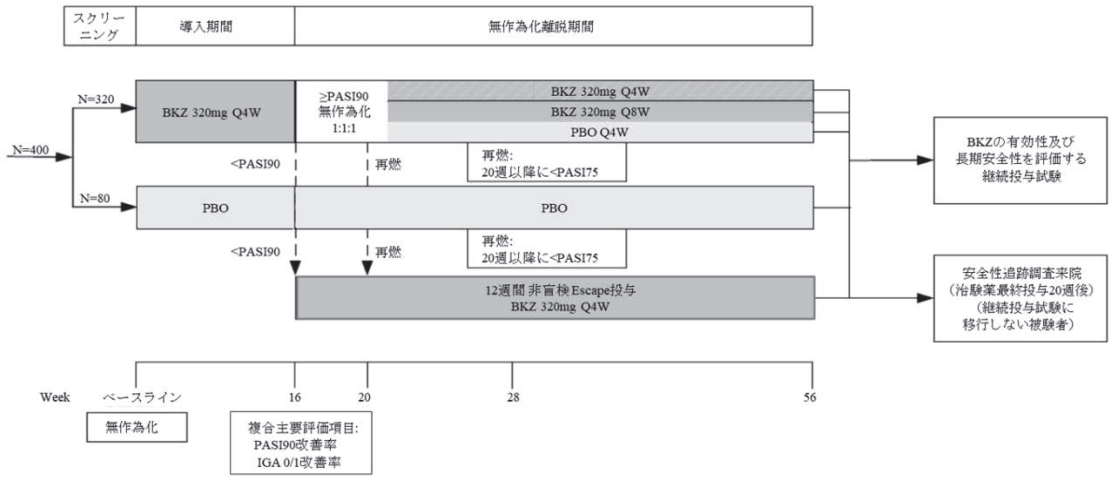
PASI90 及び IGA 0/1 改善率は、すべての部分集団において、Week 16 に PBO 群及びウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で臨床的に意義のある改善が認められ、Week 52 にウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で臨床的に意義のある改善が認められた。解析した一部の部分集団カテゴリーでは被験者数が少なかったため、データの解釈には注意が必要である。

2.1.3 PS0013 試験［PS0013 Interim CSR］

PS0013 試験は第 III 相、多施設共同試験であり、被験者は BKZ 320mg Q4W 群又は PBO 群に盲検下で 4：1 の割合で無作為に割り付けられ導入期間を開始した。Week 16 に PASI90 改善を達成した BKZ 320mg Q4W 群の被験者は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（導入期間及び無作為化離脱期間を通して BKZ 320mg を Q4W で投与）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群［無作為化離脱期間（Week 16～56）は BKZ 320mg を Q8W で投与］又は BKZ 320mg Q4W/PBO 群［無作為化離脱期間は PBO を投与（すなわち治療離脱）］のいずれかの群に盲検下で 1：1：1 の割合で再無作為化した。Week 16 に PASI90 改善を達成した PBO 群の被験者は Week 56 まで PBO を継続投与した。Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった被験者又は無作為化離脱期間の Week 20 以降に再燃が認められた被験者は、12 週間の Escape 投与期間（非盲検下で BKZ 320mg Q4W 投与）に移行した。

本試験のデザインの概要を図 2-19 に示した。

図 2-19　試験デザインの概要 - PS0013 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: N represented the number of study participants (planned).
Data source: PS0013 Interim CSR Figure 3-1

本試験では合計 435 例が無作為化され、導入期間を開始した。投与群別の被験者の内訳は、BKZ 320mg Q4W 群 349 例及び PBO 群 86 例であった。

導入期間を完了した被験者の割合は大きく、BKZ 320mg Q4W 群（97.4%）及び PBO 群（95.3%）で同程度であった。導入期間に試験を中止した被験者の割合は小さく、投与群別の割合は同程度であった。導入期間の全被験者で最も多く報告された主な中止理由は、有害事象（1.1%）であった。

導入期間に BKZ 320mg Q4W 群に割り付けられ Week 16 に PASI90 改善を達成した被験者は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（106 例）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（100 例）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（105 例）に無作為に再割付けされ、無作為化離脱期間に移行した。導入期間に PBO 群に割り付けられ、Week 16 に PASI90 改善を達成した 1 例は、無作為化離脱期間に引き続き PBO を投与された（PBO/PBO 群）。

被験者の内訳に関する詳細は M2.7.6 項に示した。

ベースライン特性は、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。被験者の多くが男性、年齢グループ 40～65 歳未満、白人であった（PS0013 Interim CSR Table 3.1.1.1）。全被験者の病変 BSA の平均値は 24.5%及び PASI スコアの平均値は 20.31 であり、IGA スコアは、すべての被験者で 3 以上であった（PS0013 Interim CSR Table 3.1.2.1）。乾癬関連及びその他のベースラインの特性は、投与群間でおおむね均衡していた。過去に乾癬治療薬の使用経験がある被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群（98.0%）及び PBO 群（100%）でおおむね同程度であった（PS0013 Interim CSR Table 4.1.3.1）。

BKZ 320mg Q4W 群では、PBO 群と比較して、複合主要評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）及び順位付けしたすべての副次評価項目で、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。

複合主要評価項目及び副次評価項目は、多重性を考慮し固定順序法を用いて解析した。

本試験の複合主要評価項目及び副次評価項目の結果を本項に示した。

2.1.3.1 複合主要評価項目

複合主要評価項目である Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 2-7 に示した。

本試験の複合主要評価項目は達成され、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関して、PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の優越性が認められた。PBO 群に対するオッズ比は、Week 16 の PASI90 改善率では 496.318、Week 16 の IGA 0/1 改善率では 657.255 であり、いずれの評価項目でも投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（いずれも p<0.001）。

表 2-7 Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率 – PS0013 試験（RS、NRI）

	PASI90 改善率		IGA 0/1 改善率	
	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
改善率				
n (%)	1 (1.2)	317 (90.8)	1 (1.2)	323 (92.6)
n/Nsub (%)	1/83 (1.2)	317/340 (93.2)	1/83 (1.2)	323/340 (95.0)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	496.318	—	657.255
95%信頼区間	—	82.798, 2975.086	—	105.792, 4083.333
p 値 [b]	—	<0.001	—	<0.001

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: In the n (%) row, study participants with missing data at Week 16 were counted as nonresponders (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for IGA at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-category improvement from Baseline.
a Odds ratio (BKZ/PBO) calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b p values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test from the general association.
Data source(s): PS0013 Interim CSR Table 6.1.1.2

2.1.3.2 副次評価項目

（1） Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率

Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率（RS-NRI）を表 2-8 に示した。

Week 16 の PASI100 改善率は、PBO 群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（68.2%）で高く（p<0.001）、Week 16 の IGA 0 改善率も、PBO 群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（69.6%）で高かった（p<0.001）。いずれの評価項目でも、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた。

表 2-8　Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率 – PS0013 試験（RS、NRI）

	PASI100 改善率		IGA 0 改善率	
	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
改善率				
n (%)	1 (1.2)	238 (68.2)	1 (1.2)	243 (69.6)
n/Nsub (%)	1/83 (1.2)	238/340 (70.0)	1/83 (1.2)	243/340 (71.5)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	220.038	—	224.744
95%信頼区間	—	28.757, 1683.639	—	30.130, 1676.425
p 値 [b]	—	<0.001	—	<0.001

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: In the n (%) row, study participants with missing data at Week 16 were counted as nonresponders (NRI).

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI at the given week, and percentages were calculated accordingly.

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

a　Odds ratio (BKZ/PBO) calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

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

Data source(s): PS0013 Interim CSR Table 6.2.1.1, Table 6.2.2.1

（2）　Week 4 の PASI75 改善率

Week 4 の PASI75 改善率（RS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群 75.9%及び PBO 群 1.2%と BKZ 320mg Q4W 群で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.2.3.1）。

（3）　Week 16 の PSD 改善率

Week 16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率（RS-NRI）は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。項目別の PSD 改善率は、疼痛が BKZ 320mg Q4W 群 78.8%及び PBO 群 9.0%、掻痒がそれぞれ 75.5%及び 5.6%、落屑がそれぞれ 78.0%及び 5.7%であり、すべての項目の PSD 改善率に統計学的に有意な群間差が認められた（いずれの項目でも p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.2.4.1）。

本試験では、患者症状日誌の主要な 3 項目（疼痛、掻痒及び落屑）について、より厳格な改善基準（4 以上改善）を用いた PSD 改善率の補助的な感度分析を実施した（ISE Table 6.1.11.4）。その結果、PSD 改善率の副次評価項目の結果と一致していた（3.1.2.2 項）。レスポンダー定義の基準値に関係なく、Week 16 の累積分布曲線では PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高い改善が認められ、その差は顕著であった（PS0013 Interim CSR Figure 1.9.1）。

（4）　Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率

scalp-IGA 0/1 改善率は、ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみを対象に評価した。

Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群 92.3%及び PBO 群 6.8%と BKZ 320mg Q4W 群で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.2.5.1）。

（5） Week 56 の PASI90 改善率（Week 16 の PASI90 レスポンダーのみ）

Week 16 の PASI90 レスポンダーを対象とした Week 56 の PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（16.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W + Q8W 群（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び Q4W/Q8W 群の併合群）（88.8%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.2.6.1）。

2.1.3.3 その他の評価項目

BKZ 投与開始後、尋常性乾癬の徴候、症状及び影響に関する医師及び患者による評価の顕著な改善が速やかに認められ、これらの改善は試験を通して持続した。病変の範囲及び疾患重症度の指標として PASI 改善率（PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率）並びに IGA 0/1 改善率及び IGA 0 改善率を、影響の大きい病変領域の指標として scalp-IGA 改善率、mNAPSI 改善率及び pp-IGA 改善率を、患者による自覚症状の指標として疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率を、患者の健康関連 QOL の指標として DLQI 改善率を用いた。

その他の評価項目の結果の詳細は PS0013 Interim CSR Section 8.3 に示した。

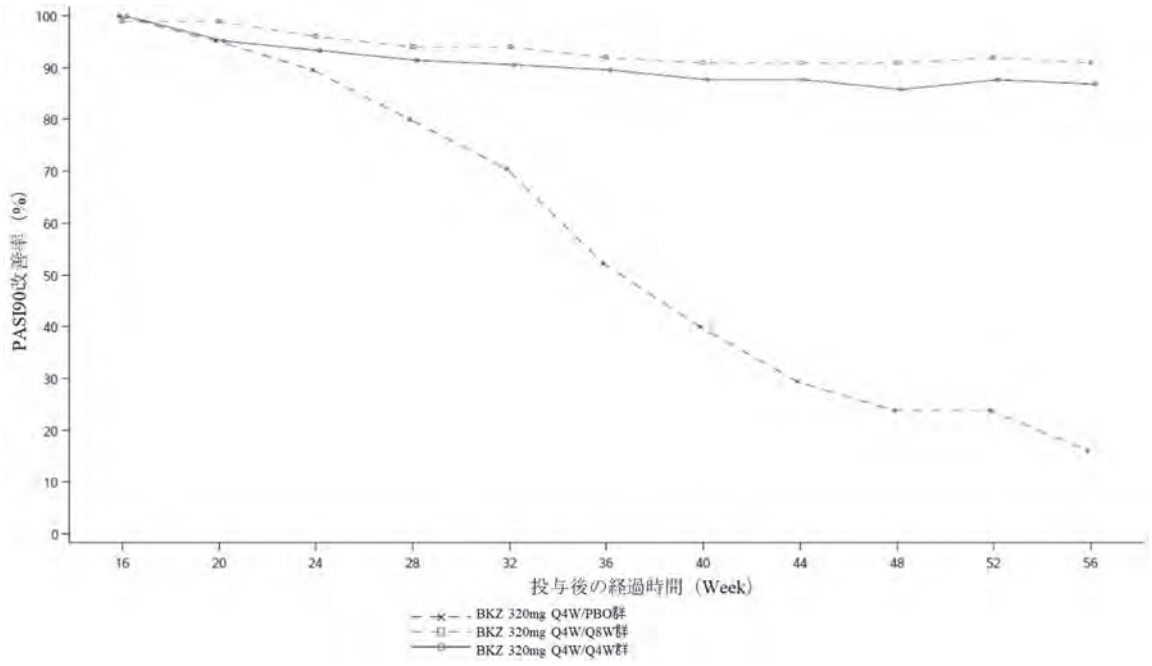
また、本試験の無作為化離脱期間では、BKZ を投与中止（治療離脱）した時の影響、乾癬症状の再燃が認められるまでの時間、治療離脱後の再投与及びリバウンドについても評価した。これらの結果は、それぞれ 5.2.1 項、5.2.2 項、5.2.3 項、5.2.4 項に示した。

2.1.3.3.1 無作為化離脱期間の PASI90 改善率の経時的推移

Week 16 に PASI90 改善を達成し、無作為化離脱期間に治験薬を 1 回以上投与された被験者集団［Week 16 レスポンダー解析対象集団（WK16ResS）］を対象とした無作為化離脱期間の PASI90 改善率の推移（WK16ResS-NRI）を図 2-20 に示した。

無作為化離脱期間の PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（86.8%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（91.0%）で Week 16～56 まで維持された。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の PASI90 改善率は、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に明らかに低下し、Week 56 には 16.2%まで低下した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.2）。

図 2-20　無作為化離脱期間の PASI90 改善率の推移 – PS0013 試験（WK16ResS、NRI）



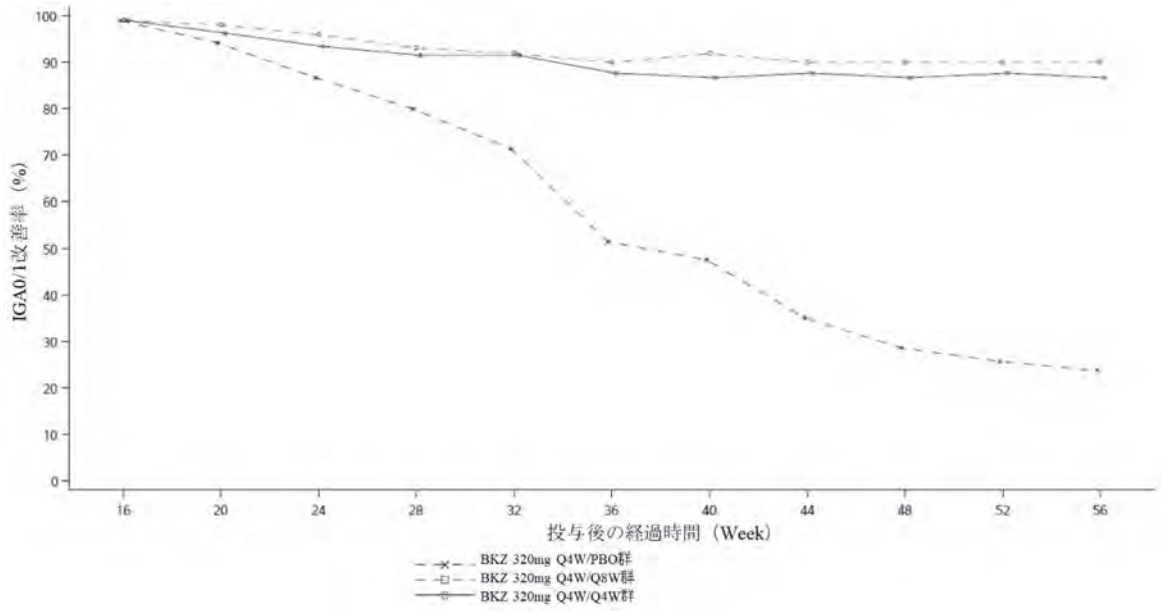
BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
Note: The last bimekizumab dose during the Initial Treatment Period was administered at Week 12. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/placebo group were re-randomized to withdrawal from bimekizumab treatment (ie, placebo) at Week 16. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/Q8W group were re-randomized to bimekizumab 320mg Q8W dosing at Week 16.
Data source(s): PS0013 Interim CSR Figure 1.1.2

2.1.3.3.2　無作為化離脱期間の IGA 0/1 改善率の経時的推移

無作為化離脱期間の IGA 0/1 改善率の推移（WK16ResS-NRI）を図 2-21 に示した。

無作為化離脱期間の IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（86.8%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（90.0%）で Week 16～56 まで維持された。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の IGA 0/1 改善率は、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に明らかに低下し、Week 56 には 23.8%まで低下した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.6.5）。

図 2-21　無作為化離脱期間の IGA 0/1 改善率の推移 – PS0013 試験（WK16ResS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
Note: 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.
Note: The last bimekizumab dose during the Initial Treatment Period was administered at Week 12. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/placebo group were re-randomized to withdrawal from bimekizumab treatment (ie, placebo) at Week 16. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/Q8W group were re-randomized to bimekizumab 320mg Q8W dosing at Week 16.
Data source(s): PS0013 Interim CSR Figure 1.5.2

2.1.3.3.3　DLQI 改善率

ベースラインに DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合は小さく、投与群間で同程度であった。

導入期間の DLQI 改善率（RS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群では Week 8 まで速やかに上昇し、Week 16 まで継続して徐々に上昇した。DLQI 改善率は、Week 1～16 まで、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった（名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.13.1、Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の DLQI 改善率（WK16ResS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16～56 まで維持された（Week 16 にそれぞれ 83.0%及び 73.0%、Week 56 にそれぞれ 76.4%及び 86.0%）。BKZ 320mg Q4W/PBO 群の DLQI 改善率は、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に低下した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.13.2）。

2.1.3.3.4　mNAPSI 改善率

導入期間の mNAPSI100 改善率（RS-NRI）は、Week 16 に PBO 群（6.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（34.8%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.19.1、Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の mNAPSI100 改善率（WK16ResS-NRI）については 5.2 項に示した。

2.1.3.3.5　pp-IGA 改善率

pp-IGA 0/1 改善率は、ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみを対象に評価した。

導入期間の pp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、Week 4 に PBO 群（19.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（69.1%）で高かった。BKZ 320mg Q4W 群では Week 4～16 まで pp-IGA 0/1 改善率が更に上昇し、Week 16 の pp-IGA 0/1 改善率は、PBO 群（32.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（93.8%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.9.1、Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の pp-IGA 0/1 改善率（WK16ResS-NRI）については 5.2 項に示した。

2.1.3.4 部分集団解析

PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率について、以下に示す部分集団ごとに解析した。

- 年齢グループ（40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 罹病期間［中央値（17.22 年）未満、中央値（17.22 年）以上］
- 地理的地域（北米、西欧、中欧／東欧、アジア／オーストラリア）
- 体重（100kg 以下、100kg 超）
- BMI（25kg/m^2 未満、25～30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上）
- 過去の光線療法又は化学療法の経験（あり、なし）
- 過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験（あり、なし）
- 過去の生物学的製剤の使用（あり、なし）
- ベースラインの PASI スコア（20 未満、20 以上）
- 抗 BKZ 抗体の発現状況（陰性、陽性）

Week 16 及び 56 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率は、すべての部分集団において、PBO 群と比較して BKZ 群で臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ 320mg Q4W 群の改善率は、地理的地域が中欧／東欧の被験者でそれ以外の地域の被験者と比較して高く、体重 100kg 以下の被験者で体重 100kg 超の被験者と比較して高かった。解析し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。

部分集団解析の結果の詳細は PS0013 Interim CSR Section 8.4 に示した。

2.1.3.5 結論

PS0013 試験では複合主要目的が達成され、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ 320mg を Q4W で投与した結果、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に PBO と比較して、頑健で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。

PS0013 試験ではすべての副次目的が達成され、BKZ 320mg を Q4W で投与開始後、速やかな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、BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で継続投与した場合 Week 56 まで改善が維持された。

- PBO 群と比較して、BKZ 320mg Q4W 群で PASI75、PASI90 及び PASI100 改善がより速やかに達成された。BKZ 320mg Q4W 群では、PBO 群と比較して、Week 4 の PASI75 改善率の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。

- BKZ 320mg を Q4W で投与した結果、深い改善が認められた。BKZ 320mg Q4W の投与開始後、PBO と比較して、Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率（乾癬症状の完全消失の指標）で、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。
- BKZ 320mg Q4W/Q4W 群又は BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、Week 16 で見られた高い PASI90 改善率が Week 56 まで維持された。Week 16 に PASI90 改善を達成した被験者では、Week 56 の PASI90 改善率が、BKZ を投与中止した被験者（Week 16 に BKZ 320mg Q4W/PBO 群に再割り付けされた被験者）と比較して、BKZ を継続投与した被験者（Week 16 に BKZ 320mg Q4W/Q4W 群又は BKZ 320mg Q4W/Q8W 群に再割り付けされた被験者）で高かった。
- Week 16 の患者による自覚症状の評価（疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率）で、BKZ 320mg Q4W の投与開始後、PBO と比較して統計学的に有意な改善が認められた。
- Week 16 の患者に大きな影響をもたらす病変領域の評価（scalp-IGA 0/1 改善率）で、BKZ 320mg Q4W の投与開始後、PBO と比較して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。

その他の有効性評価項目［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 等）、健康関連 QOL の指標（DLQI 改善率等）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、mNAPSI 改善率）］で、BKZ 320mg を Q4W で投与開始後、PBO と比較して、速やかかつ臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で継続投与した場合、BKZ を投与中止した場合と比較して、臨床的に意義のある改善が持続した。

BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で継続投与した場合の有効性プロファイルに、特筆すべき差は認められなかった。無作為化離脱期間に再燃（PASI75 を達成しなかった場合）が認められるまでの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群で 197 日（95%信頼区間 : 170～224 日）であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群（BKZ 320mg Q4W/Q4W 及び BKZ 320mg Q4W/Q8W の併合群）では算出不能であった。試験期間に再燃が認められた被験者のほとんどが、再割付け後に PBO の投与を受けており、BKZ 320mg Q4W 又は Q8W が継続投与された被験者では、試験を通してほとんど再燃が認められなかった。

導入期間に PBO 群に割り付けられた被験者のうち 1 例が、Week 16 に PASI90 改善を達成し、無作為化離脱期間に引き続き PBO を投与された。当該被験者は PBO 群で複合主要評価項目である Week 16 の IGA 0/1 改善率及びいくつかの副次評価項目を達成した唯一の被験者であった。

Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった又は無作為化離脱期間に再燃が認められ、Escape 投与（非盲検下で BKZ 320mg Q4W 投与）を受けた被験者の多くは、Escape 投与期間移行時に PBO を投与されていた。また、導入期間に BKZ 320mg Q4W 群に割り付けられ、Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった被験者の多くは、Escape 開始後 Week 12 までに PASI90 改善を達成した。

BKZ の投与中止後に再燃が認められた被験者に対して BKZ の投与を再開した結果は良好であった。Escape 投与（BKZ 320mg Q4W 投与）を受けたことで、総合的な疾患症状及び重症度の指標（PASI スコア及び IGA スコア等）、健康関連 QOL の指標（DLQI 改善率等）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 改善率、pp-IGA 改善率、mNAPSI 改善率等）の改善は、おおむね Escape 開始早期（Escape 開始後 Week 4）に認められ、Escape 開始後 Week 12 まで継続した。Week 16 に PASI90 改善を達成した被験者（すなわち、BKZ 320mg Q4W/PBO 群）の Escape 開始後 Week 12 の疾患症状及び重症度の改善は、導入期間の BKZ 320mg Q4W 群の Week 12 の改善と同程度であった。

Week 16 及び 56 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率は、すべての部分集団において、PBO 群と比較して BKZ 群で臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ 320mg Q4W 群の改善率は、地理的地域が中欧／東欧の被験者でそれ以外の地域の被験者と比較して高く、体重 100kg 以下の被験者で体重 100kg 超の被験者と比較して高かった。解析し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。

BKZ の投与中止（治療離脱）による影響及び再燃が認められるまでの時間については 5.2 項に示した。

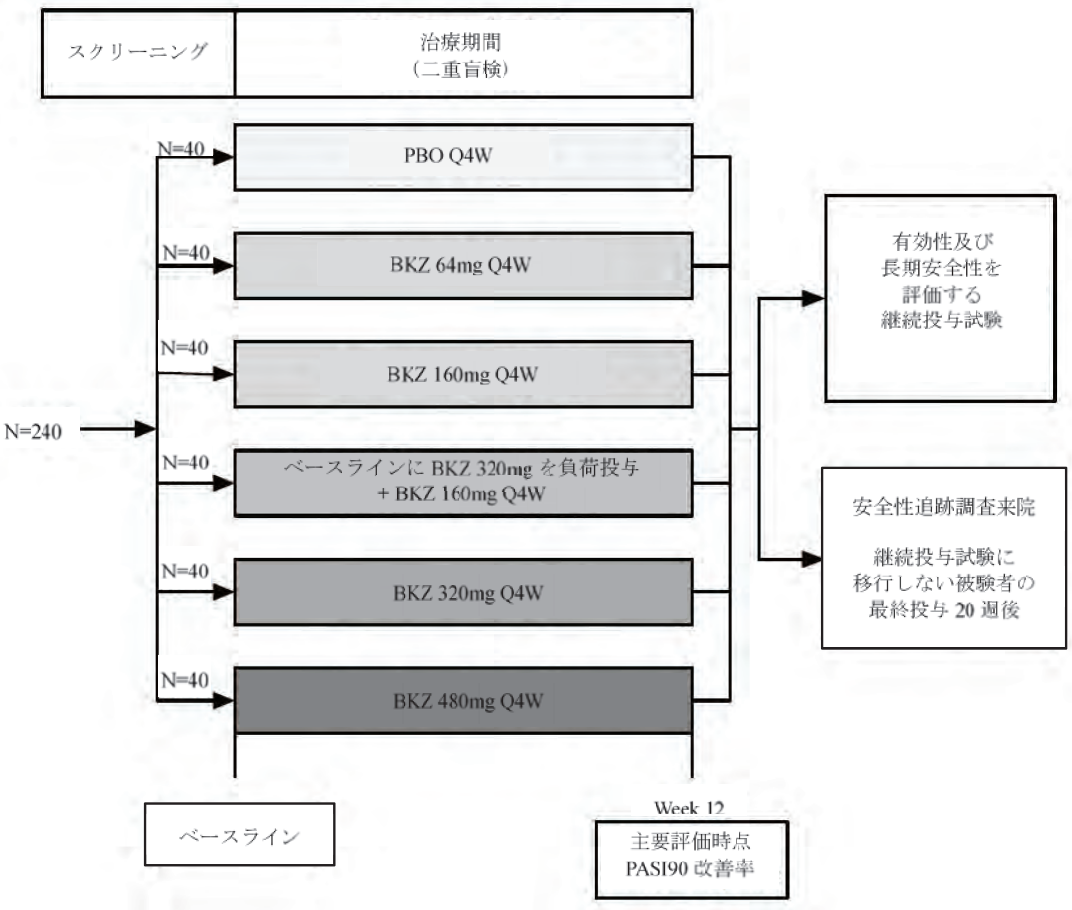
2.2　その他の有効性試験

2.2.1　PS0010 試験［PS0010 CSR］

PS0010 試験は第 IIb 相、用量設定試験であり、被験者は 5 つの BKZ 用量群［BKZ 64mg 群、BKZ 160mg 群、BKZ 160mg w/初回用量（LD）群、BKZ 320mg 群及び BKZ 480mg 群］のいずれか 1 つ又は PBO 群に盲検下で 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられた（PS0010 CSR Table 1.3.1）。

本試験のデザインの概要を図 2-22 に示した。

図 2-22　試験デザインの概要 – PS0010 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: N represented the number of study participants (planned).
Data source: PS0010 CSR Figure 3-1

本試験では合計 250 例が無作為化され、試験を開始した。投与群別の被験者の内訳は、BKZ 64mg 群 39 例、BKZ 160mg 群 43 例、BKZ 160mg w/LD 群 40 例、BKZ 320mg 群 43 例、BKZ 480mg 群 43 例及び PBO 群 42 例であった。

全体で 224 例（89.6%）が試験を完了した。投与群別の試験を完了した被験者の割合は、BKZ 320mg 群（93.0%）及び BKZ 64mg 群（92.3%）で、他の BKZ 用量群（85.0%～90.7%）及び PBO 群（88.1%）と比較して大きかった。

被験者の内訳及びベースライン特性に関する詳細は M2.7.6 項に示した。

主要評価項目（Week 12 の PASI90 改善率）の統計解析では、固定順序法を用いて統計学的有意性を評価した。本検定法に基づいた PS0010 試験のデータでは、64～480mg の用量範囲で BKZ を Q4W で投与した結果、主要評価項目で統計学的に有意な用量反応性が認められ、PBO 群と比較して各 BKZ 用量群で臨床的に重要かつ統計学的に有意な改善が認められた（PS0010 CSR Table 5.1.1.1、Table 5.1.2.1）。

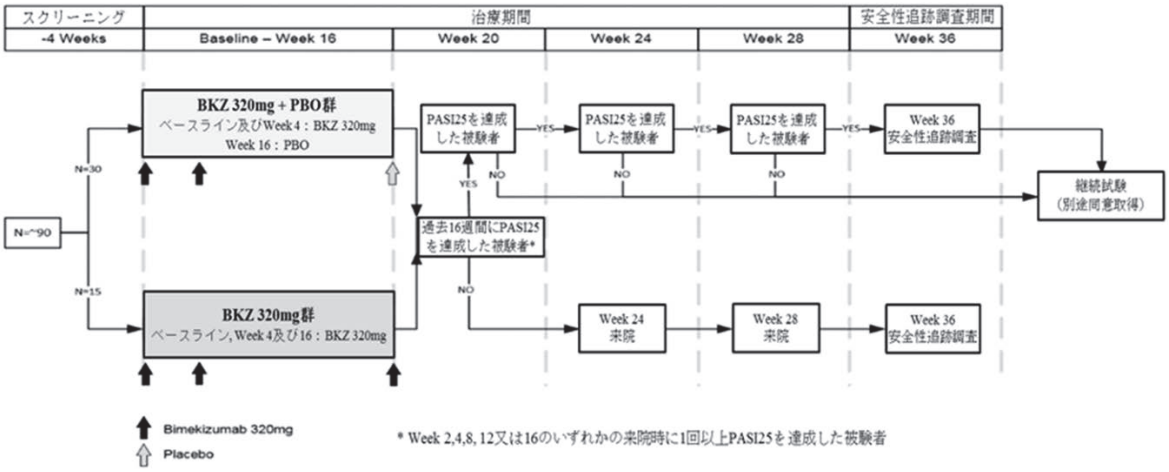
BKZ 投与後、病変の範囲及び重症度（PASI50、PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率）、並びに疾患重症度（IGA 改善率）の改善は速やかで 12 週まで一貫していた（PS0010 CSR Table 5.4.1、Table 5.5.1、Table 5.6.1、Table 5.2.1、Table 5.3.1）。

2.2.2　PS0016 試験［PS0016 CSR］

PS0016 試験は第 IIa 相臨床試験であり、被験者は BKZ 320mg+PBO 群（ベースライン及び Week 4 に BKZ 320mg を皮下投与、Week 16 に PBO を投与）又は BKZ 320mg 群（ベースライン、Week 4 及び 16 に BKZ 320mg を皮下投与）のいずれかに盲検下で 2 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。本試験のデータは、第 III 相臨床試験の維持期間に評価した投与間隔の選択の裏付けに用いた。

本試験のデザインの概要を図 2-23 に示した。

図 2-23　試験デザインの概要 – PS0016 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: N represented the number of study participants (planned).
Data source: PS0016 CSR Figure 3-1

本試験では合計 49 例が無作為化され、試験を開始した。投与群別の被験者の内訳は、BKZ 320mg+PBO 群 32 例及び BKZ 320mg 群 17 例であった。

全体で 45 例（91.8%）が試験を完了した。投与群別の試験を完了した被験者の割合は、BKZ 320mg+PBO 群（93.8%）及び BKZ 320mg 群（88.2%）で同程度であった。

被験者の内訳及びベースライン特性に関する詳細は M2.7.6 項に示した。

本試験の主要評価項目である Week 28 の PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率の平均値は、BKZ 320mg+PBO 群と比較して、BKZ 320mg 群で大きかった（PS0016 CSR Table 4.1.1）。

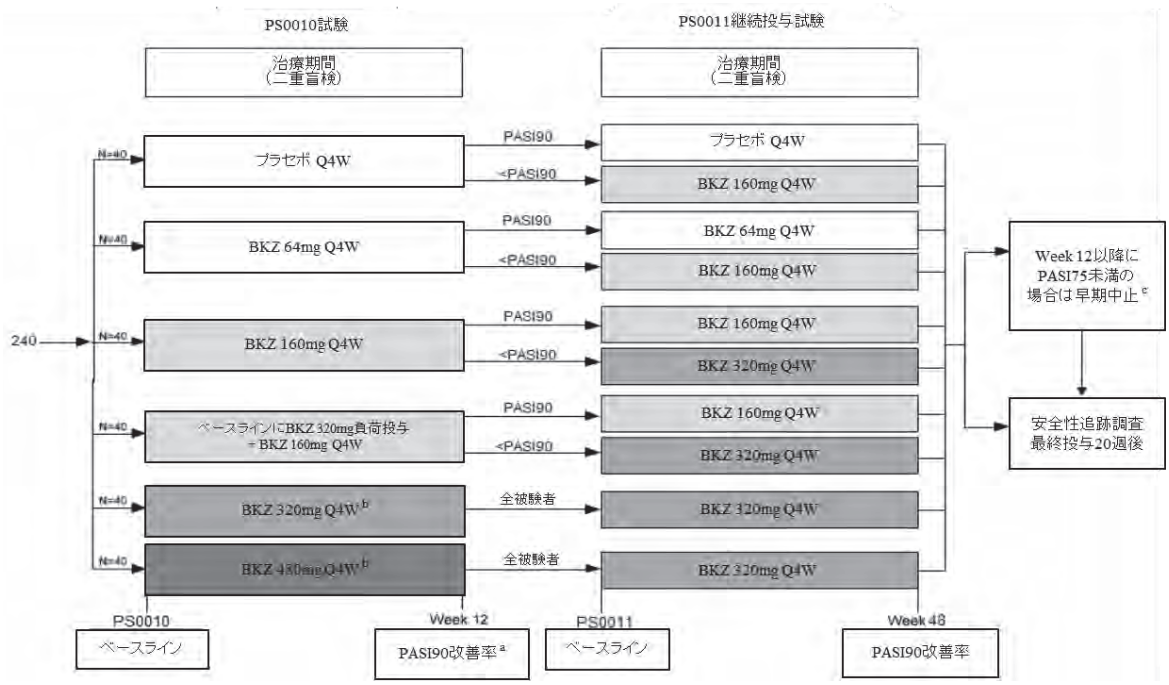
2.3　長期試験

2.3.1　PS0011 試験［PS0011 CSR］

PS0011 試験は PS0010 試験を完了した被験者を対象とした第 IIb 相、48 週、継続投与試験であり、被験者は PS0010 試験の投与群及び Week 12 の PASI90 改善に基づき、盲検下で 3 つの BKZ 用量群（BKZ 64mg 群、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群）のいずれか 1 つ又は PBO 群に割り付けられた。

本試験のデザインの概要を図 2-24 に示した。

図 2-24　試験デザインの概要 – PS0011 試験



BKZ：ビメキズマブ

a Study participants who were randomized to receive placebo or bimekizumab 64mg, 160mg, or 320mg loading dose +160mg Q4W in PS0010 must have achieved PASI90 response at Week 12 in PS0010 to enter the PS0011 extension study on the same treatment dose. Study participants who did not achieve PASI90 response at Week 12 in PS0010 while receiving placebo or bimekizumab 64mg were assigned to receive bimekizumab 160mg on entering PS0011. Study participants who did not achieve PASI90 response at Week 12 in PS0010 while receiving bimekizumab 160mg or 320mg loading dose +160mg were assigned to receive bimekizumab 320mg Q4W on entering PS0011.

b Study participants who were randomized to receive bimekizumab 320mg or 480mg Q4W in PS0010 were assigned to receive bimekizumab 320mg Q4W on entering PS0011, regardless of their PASI90 response at Week 12 in PS0010.

c Any study participant who did not achieve PASI75 response at Week 12 or later in PS0011 was withdrawn from study treatment and returned to complete the Early Withdrawal Visit assessments.

Data source: PS0011 CSR Figure 3-1

PS0010 試験を完了し、試験参加の文書同意が得られた合計 217 例が本試験に組み入れられ、スクリーニング検査を実施した。全 217 例が、治験実施計画書に規定された評価スケジュールに従って、BKZ 用量群のいずれかに割り付けられ、PBO 群に割り付けられた被験者はいなかった。投与群別の被験者の内訳は、BKZ 64mg 群 15 例、BKZ 160mg 群 111 例及び BKZ 320mg 群 91 例であった。

全体で 182 例（83.9%）が試験を完了した。投与群別の試験を完了した被験者の割合は、BKZ 160mg 群（82.9%）及び BKZ 320mg 群（82.4%）で同程度であった。

被験者の内訳及びベースライン特性に関する詳細は M2.7.6 項に示した。

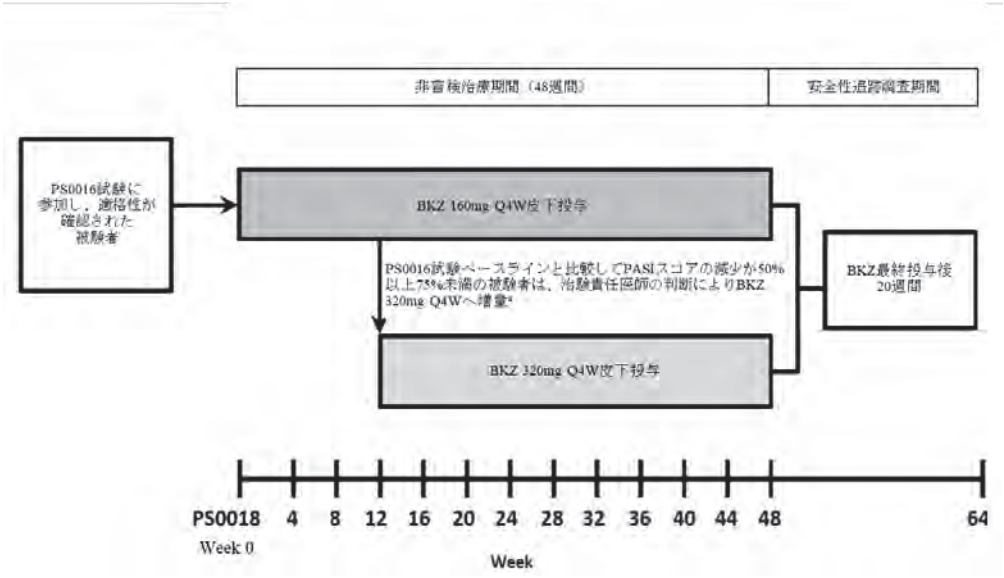
本試験では、すべての有効性評価項目で被験者は皮膚症状の改善を達成し、改善が維持された。PS0010 試験で PBO 群に割り付けられた PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーは、PS0011 試験で BKZ 160mg の投与を受け、速やかに改善を達成し、48 週間にわたり改善が維持された。PS0011 試験を通して、PS0010 試験でいずれかの BKZ 用量群に割り付けられた PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーは改善が認められ、PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーは改善が維持された（PS0011 CSR Table 5.1.2.1）。

2.3.2　PS0018 試験［PS0018 CSR］

PS0018 試験は PS0016 試験を完了した被験者を対象とした第 II 相、48 週、継続投与試験であり、被験者は非盲検下で BKZ 160mg の投与を Q4W で受けた。Week 12 以降に PS0016 試験のベースラインと比較して、PASI スコアの減少が 50%以上 75%未満の被験者は、治験責任医師の判断により、BKZ 320mg Q4W へ増量可能とした。

本試験のデザインの概要を図 2-25 に示した。

図 2-25　試験デザインの概要 – PS0018 試験



BKZ：ビメキズマブ

a Bimekizumab was initially administered at a dose of 160mg Q4W sc during the 48-week Open-Label Treatment Period. There was an option to increase the dose to 320mg Q4W at the discretion of the Investigator if the study participant's PASI response was ≥50% to <75% reduction from the Baseline of PS0016 at Week 12 or later. If the study participant's disease was adequately controlled on the 320mg Q4W dose, they may have returned to 160mg Q4W at the discretion of the Investigator. The decision to return to 160mg Q4W dosing should have been based upon treatment response, tolerability, and Investigator discretion, with the aim to use the dosing regimen that achieved the optimal benefit-risk for each study participant. If a study participant did not achieve a PASI50 at Week 12 or later then they were to be withdrawn from the study.

Data source: PS0018 CSR Figure 3-1

PS0016 試験を完了した 45 例のうち、43 例が本試験に組み入れられた。PS0016 試験の割付投与群別の被験者の内訳は、BKZ 320mg+PBO 群 28 例及び BKZ 320mg 群 15 例であった。

全体で 37 例（86.0%）が試験を完了した。PS0016 試験の割付投与群別の試験を完了した被験者の割合は、BKZ 320mg+PBO 群（85.7%）及び BKZ 320mg 群（86.7%）で同程度であった。

被験者の内訳及びベースライン特性に関する詳細は M2.7.6 項に示した。

本試験では、48 週間の治療期間中に BKZ 160mg Q4W を継続して皮下投与（用量調整なし）又は BKZ 160mg Q4W 及び BKZ 320mg Q4W を皮下投与（用量調整あり）後に、すべての有効性評価項目で被験者は皮膚症状の改善を達成し、改善が維持された。

PASI スコアの PS0016 試験のベースラインからの平均変化率は、PS0018 試験開始時（Week 0）に大きく改善し、Week 8 にかけて更に改善が認められた。その後、Week 48／中止来院時まで改善が持続した（PS0018 CSR Table 4.1.1）。PASI 改善率（PASI100、PASI90、PASI75 及び PASI50 改善率）は、PS0018 試験の Week 0 から徐々に上昇し、Week 48／中止来院時まで持続した（PS0018 CSR Table 4.2.1）。IGA 改善率は、PS0018 試験の Week 0 から Week 4 及び Week 8 にかけて徐々に上昇し、その後、Week 48／中止来院時まで改善が持続した（PS0018 CSR Table 4.4.1）。

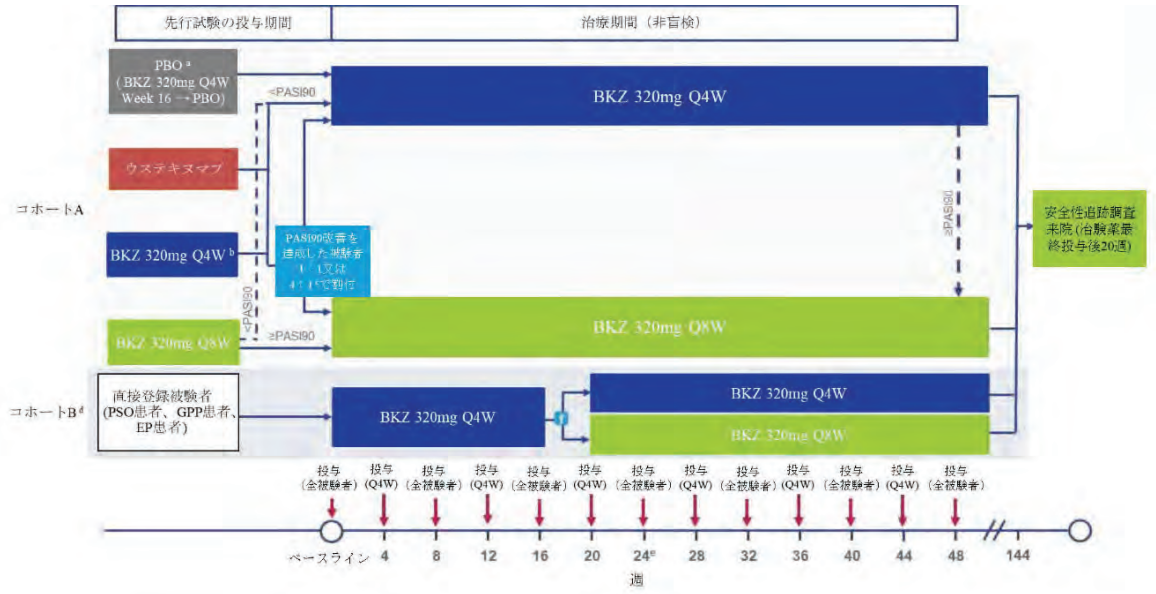
2.3.3 PS0014 試験［PS0014 Interim CSR］

PS0014 試験は、3 つの先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）のうち、いずれか 1 試験を完了した被験者を対象とした非盲検、継続投与試験である。本試験に参加適格と判断された被験者は、先行試験の最終来院日に最終来院評価及び本試験のベースライン評価を完了後、非盲検下で本試験の BKZ 初回投与を受けた。被験者は、先行試験での治療内容及び PASI 改善率に基づき、BKZ 320mg の投与を Q4W 又は Q8W で受けた。

先行試験完了後、本試験に組み入れられた被験者はコホート A に含めた。本邦では、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症（関節症性乾癬を合併する被験者の登録も可とした）を含む異なる種類の乾癬を有する被験者を登録できるように、非盲検コホート（コホート B）を設定した。

本試験のデザインの概要を図 2-26 に示した。

図 2-26　試験デザインの概要 – PS0014 試験



EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; IGA=Investigator's Global Assessment; IMP=investigational medicinal product; PASI=Psoriasis Area Severity Index; PASI50=50% or greater improvement from Baseline in the PASI score; PASI90=at least 90% improvement from Baseline in the PASI score; Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks

Note: At Week 28 and all following visits, study participants on continuous treatment with the same IMP for at least 12 weeks with a persistent IGA score ≥3 over at least a 4-week period are defined as nonresponders and should discontinue IMP.

a Study participants on placebo after a Week 16 response (≥PASI90) on bimekizumab 320mg Q4W during the Initial Treatment Period of the feeder study may enroll in PS0014.

b Study participants on bimekizumab 320mg Q4W who achieved a PASI50 response at Week 12 in the escape arm of the feeder study may enroll in PS0014.

c Study participants on ustekinumab or bimekizumab 320mg Q4W in feeder studies who achieved PASI90 will be randomized, respectively, 1:1 or 4:1 to bimekizumab 320mg Q4W or 320mg Q8W.

d A Screening Period (2 to 5 weeks) will be included for study participants in Cohort B.

e For Cohort A at Week 24, if PASI90 is achieved, the Investigator may change the study participant's dosing interval from 320mg Q4W to 320mg Q8W (optional); at Week 48, for study participants receiving bimekizumab 320mg Q4W, if PASI90 is achieved, the study participant's dosing interval will change from 320mg Q4W to 320mg Q8W (default) unless, based on medical judgement, the Investigator decides differently.

f For Cohort B, study participants with plaque PSO will receive bimekizumab 320mg Q4W until Week 16 and 320mg Q8W thereafter through Week 40. At Week 48, if PASI90 is not achieved, the study participant's dosing interval will change from 320mg Q8W to 320mg Q4W through to the end of the study (Week 144). Study participants with GPP and EP who achieve an IGA response of 0 or 1 at Week 16 will change from bimekizumab 320mg Q4W to 320mg Q8W through Week 40. At Week 48, for study participants with GPP and EP receiving bimekizumab 320mg Q8W, if IGA response of 0 or 1 is not achieved, the study participant's dosing interval will change to 320mg Q4W through to the end of the study (Week 144).

Data source: PS0014 Interim CSR Figure 3-1

本概要では、日本人被験者の評価を目的とし設定したコホート B の結果に焦点をあてた。コホート A の日本人被験者は、いずれも PS0009 試験から移行した被験者であり、PS0009 試験の尋常性乾癬を有する日本人被験者の結果は 3.4.1.1 項に記載しているため、本概要でコホート A の日本人集団の結果の要約は示さず、コホート A の結果は M2.7.6 項に示した。

コホート B には合計 66 例（尋常性乾癬を有する被験者 45 例、膿疱性乾癬を有する被験者 10 例及び乾癬性紅皮症を有する被験者 11 例）が組み入れられ、Week 16 まで BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。Week 0～16 を完了した被験者の割合は大きく、全体で 98.5%（65/66 例）であった。Week 16～48 を完了した被験者の割合は、BKZ 320mg Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W 群のいずれでも大きく、全体で 93.8%（60/64 例）であった。

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のベースライン特性は、それぞれ中等度～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集団の特性を反映していた。各乾癬病型の被験者の平均年齢は、尋常性乾癬を有する被験者で 48.8 歳、膿疱性乾癬を有する被験

者で 46.0 歳及び乾癬性紅皮症を有する被験者で 55.3 歳であった（以下同順）。いずれの乾癬病型でも男性の割合が大きく、それぞれ 80.0%、60.0%及び 100%であった。各乾癬病型の被験者の体重の平均値は、それぞれ 75.95kg、68.04kg 及び 76.66kg であり、BMI の平均値は、それぞれ 27.07kg/m^2、24.25kg/m^2 及び 27.80kg/m^2 であった。

コホート B の尋常性乾癬を有する日本人被験者の詳細は 3.4.1.2.1 項に、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者の詳細は 3.4.2.1 項に示した。

尋常性乾癬を有する被験者における有効性

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 には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。

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有効性の結果の詳細は 3.4.1.2.2 項に示した。

膿疱性乾癬を有する被験者における有効性

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）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 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。

PS0014 試験コホート B の膿疱性乾癬を有する日本人被験者の有効性の結果の詳細は 3.4.2.2 項に示した。

乾癬性紅皮症を有する被験者における有効性

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。

PS0014 試験コホート B の乾癬性紅皮症を有する日本人被験者の有効性の結果の詳細は 3.4.2.2 項に示した。

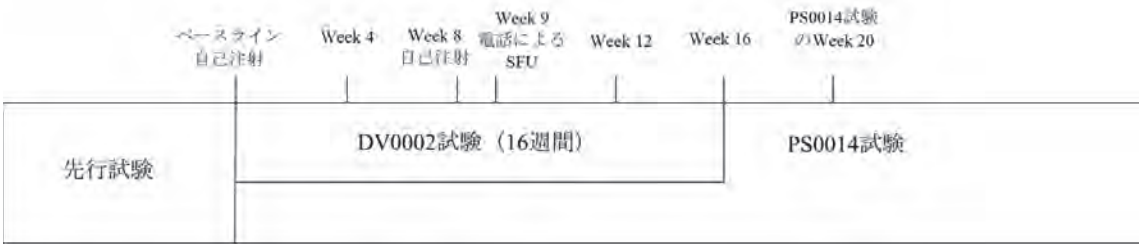
2.4 自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのサブスタディ

2.4.1 DV0002 試験［DV0002 CSR］

DV0002 試験は北米で実施した PS0014 試験のサブスタディであり、合計 134 例が本試験を開始した。被験者は BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL のいずれかの自己注射用製剤に 1：1 の割合で無作為に割り付けられた（BKZ-SS-1mL：66 例、BKZ-AI-1mL：68 例）。実施国別の被験者の内訳は、カナダでは 17 例（26.2%）が BKZ-SS-1mL に、16 例（23.5%）が BKZ-AI-1mL に割り付けられ、米国では 48 例（73.8%）が BKZ-SS-1mL に、52 例（76.5%）が BKZ-AI-1mL に割り付けられた。

本試験のデザインの概要を図 2-27 に示した。

図 2-27 試験デザインの概要 – DV0002 試験



SFU：安全性追跡調査

DV0002 試験では主要及び副次目的を達成した。本試験では、ベースラインに自己注射方法のトレーニングを受けた後、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて BKZ を自己注射した被験者は、8 週間安全かつ効果的に自己注射を継続可能なことが示された。

Week 8 に BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて自己注射したすべての被験者は、安全かつ効果的に自己注射することができた（DV0002 CSR Table 4.1a、Table 4.1b）。

自己注射評価質問票（SIAQ）による評価では、自己注射用製剤を用いた自己注射に関して、被験者は肯定的な結果を示し、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 VAS による注射部位疼痛のスコアは低かった。

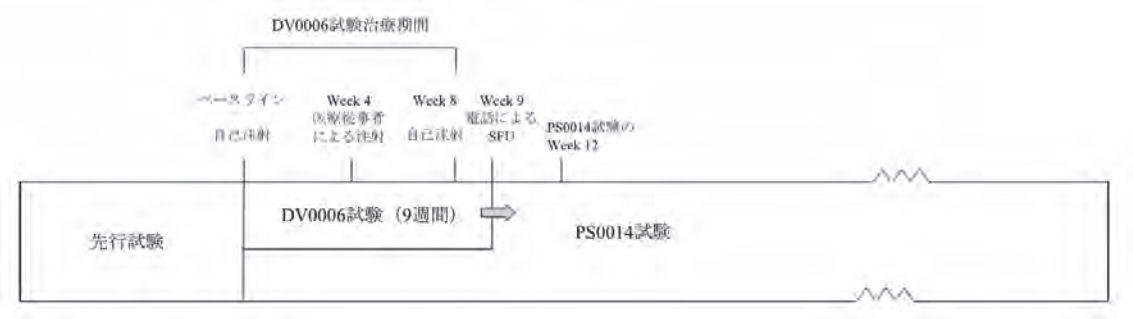
2.4.2 DV0006 試験［DV0006 CSR］

DV0006 試験は欧州及び日本で実施した PS0014 試験のサブスタディであり、合計 88 例が本試験を開始した。被験者は BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL のいずれかの自己注射用製剤に 1：1 の割合で無作為に割り付けられた（BKZ-SS-1mL：45 例、BKZ-AI-1mL：43 例）。実施地域別の被験者の

内訳は、日本では 9 例（20.0%）が BKZ-SS-1mL に、9 例（20.9%）が BKZ-AI-1mL に割り付けられ、欧州では 36 例（80.0%）が BKZ-SS-1mL に、34 例（79.1%）が BKZ-AI-1mL に割り付けられた。

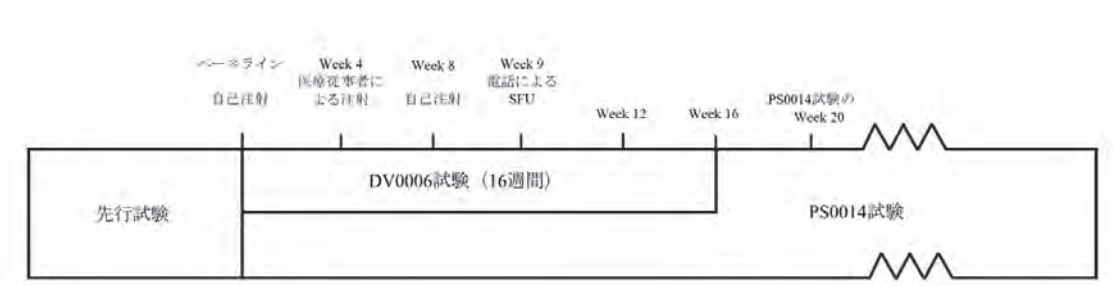
日本及び欧州における本試験のデザインの概要をそれぞれ図 2-28 及び図 2-29 に示した。

図 2-28　試験デザインの概要（日本）– DV0006 試験



SFU：安全性追跡調査

図 2-29　試験デザインの概要（欧州）– DV0006 試験



SFU：安全性追跡調査

DV0006 試験では主要及び副次目的を達成した。本試験では、ベースラインに自己注射方法のトレーニングを受けた後、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて BKZ を自己注射した被験者は、8 週間安全かつ効果的に自己注射を継続可能なことが示された。

Week 8 に BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて自己注射したすべての被験者は、安全かつ効果的に自己注射することができた（DV0006 CSR Table 4.1a、Table 4.1b）。

自己注射評価質問票（SIAQ）による評価では、自己注射用製剤を用いた自己注射に関して、被験者は肯定的な結果を示し、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 VAS による注射部位疼痛のスコアは低かった。

2.5　第 IIIb 相臨床試験

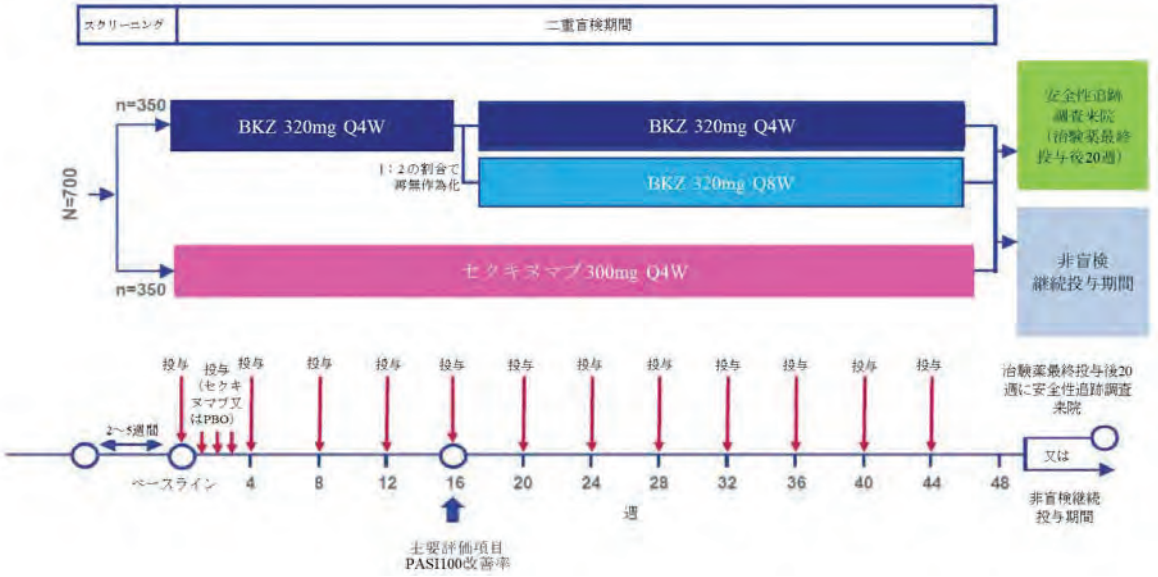
2.5.1　PS0015 試験［PS0015 Interim CSR］

PS0015 試験は、第 IIIb 相臨床試験であり、被験者は BKZ 320mg Q4W 群又はセクキヌマブ群に盲検下で 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられ導入期間を開始した。導入期間に BKZ 320mg Q4W 群であった被験者は、治験実施計画書改訂前（初版）に導入期間を終了した場合は、維持期間も BKZ

320mg Q4W 投与を継続した。治験実施計画書改訂後（改訂第 1 版）に導入期間を終了した場合は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群又は BKZ 320mg Q8W 群に 1：2 の割合で再無作為化され、割付けに従い維持期間の投与を受けた。導入期間にセクキヌマブ群であった被験者は、維持期間もセクキヌマブ 300mg を Q4W で継続投与した。Week 48 時点［二重盲検期間（導入期間+維持期間）終了時点］でデータカットオフし、中間報告書を作成した。

本試験のデザインの概要を図 2-30 に示した。

図 2-30　試験デザインの概要 –PS0015 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: N represented the number of study participants (planned).
Data source: PS0015 Interim CSR Figure 3-1

本試験では合計 743 例が無作為化され、導入期間を開始した。投与群別の被験者の内訳は、BKZ 320mg Q4W 群 373 例及びセクキヌマブ群 370 例であった。

全体で導入期間を完了した被験者の割合は大きく、投与群別の割合は BKZ 320mg Q4W 群（97.1%）及びセクキヌマブ群（95.7%）で同程度であった。

維持期間に移行した被験者は合計 716 例で、投与群別では全 BKZ 群 362 例（BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 215 例、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 147 例）及びセクキヌマブ群 354 例であった。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%）と比較して全 BKZ 群（94.8%）でわずかに大きかった。

人口統計学的特性（RS）は投与群間で均衡していた。全被験者の平均年齢は 45.0 歳（範囲：18～85 歳）であった。被験者の多くが男性（65.4%）、白人（93.5%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（93.1%）であった。全被験者の体重の平均値は 89.45kg、BMI の平均値は 29.89kg/m^2 であった。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いた。全被験者の病変 BSA 及び PASI スコアの平均値はそれぞれ 24.3%及び 19.95 であった。IGA スコアは、2 例を除き、すべての被験者で 3 以上であり、選択基準の要件に合致していた。

2.5.1.1 主要評価項目

主要評価項目である Week 16 の PAS100 改善率（RS-NRI）を表 2-9 に示した。

主要評価項目である Week 16 の PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 61.7%及びセクキヌマブ群 48.9%であり、セクキヌマブ群に対する BKZ 320mg Q4W 群の優越性が認められ、本試験の主要目的は達成された。セクキヌマブ群に対するオッズ比は 1.715（95%信頼区間：1.273～2.312）であり、この投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。

表 2-9 Week 16 の PASI100 改善率 – PS0015 試験（RS、NRI）

	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370
PASI100 改善率		
n (%)	230 (61.7)	181 (48.9)
n/Nsub (%)	230/359 (64.1)	181/354 (51.1)
セクキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	1.715	—
95%信頼区間	1.273, 2.312	—
p 値 [b]	<0.001	—
リスク差 [c]	—	12.705
95%信頼区間	—	5.800, 19.610

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants with missing data or who discontinued treatment prior to Week 16 were considered nonresponders (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI at the specified week, and percentages were calculated accordingly (OC).
Note: The evaluation of noninferiority was tested at a 1-sided alpha level of 0.025 and based on a 1-sided 97.5% CI and a noninferiority margin of 10%.
a Odds ratio calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b The p-values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test for general association.
c Risk Difference: bimekizumab-secukinumab calculated using stratified CMH.
Data source: PS0015 Interim CSR Table 6.1.1.2

2.5.1.2 副次評価項目

2.5.1.2.1 Week 48 の PASI100 改善率

Week 48 の PASI100 改善率（RS-NRI 及び MS-NRI）を表 2-10 に示した。評価時点別の PASI100 改善率については 2.5.1.3.1 項に示した。

Week 48 の PASI100 改善率（RS-NRI）は、セクキヌマブ群（46.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.0%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）。

Week 48 の PASI100 改善率（MS-NRI）は、セクキヌマブ群（48.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（66.0%）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（73.5%）でいずれも高く、いずれも統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（いずれも p<0.001）。

表 2-10　Week 48 の PASI100 改善率 – PS0015 試験（RS 及び MS、NRI）

	RS		MS		
	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=215	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147	セクキヌマブ群 N=354
PASI100 改善率					
n (%)	250 (67.0)	171 (46.2)	142 (66.0)	108 (73.5)	171 (48.3)
n/Nsub (%)	250/336 (74.4)	171/319 (53.6)	142/199 (71.4)	108/137 (78.8)	171/319 (53.6)
セクキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	2.460	—	2.120	3.241	—
95%信頼区間	1.814, 3.336	—	1.478, 3.040	2.103, 4.996	—
p 値 [b]	<0.001	—	<0.001	<0.001	—

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants with missing data or who discontinued treatment prior to Week 48 were counted as nonresponders (NRI).
Note: In the RS, study participants summarized by initially randomized treatment group.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI at the specified week, and percentages were calculated accordingly (OC).
Note: Study participants in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
a Odds ratio calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b The p-values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test for general association.
Data source: PS0015 Interim CSR Table 6.2.1.1, Table 6.2.1.4

2.5.1.2.2　Week 16 の PASI90 改善率

Week 16 の PASI90 改善率（RS-NRI）を表 2-11 に示した。評価時点別の PASI90 改善率については 2.5.1.3.2 項に示した。

Week 16 の PASI90 改善率は、セクキヌマブ群（74.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（85.5%）で高かった（名目上の p<0.001）。

表 2-11　Week 16 の PASI90 改善率 – PS0015 試験（RS、NRI）

	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370
PASI90 改善率		
n (%)	319 (85.5)	275 (74.3)
n/Nsub (%)	319/359 (88.9)	275/354 (77.7)
セクキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	2.142	—
95%信頼区間	1.461, 3.139	—
名目上の p 値 [b]	<0.001	—

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants with missing data or who discontinued treatment prior to the specified week were counted as nonresponders (NRI).
Note: Study participants were summarized by initially randomized treatment group.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI at the specified week, and percentages were calculated accordingly (OC).
a Odds ratio for bimekizumab/secukinumab was calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b Nominal p-values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test for general association. Nominal p-values were not controlled for multiplicity and should only be considered descriptively.
Data source: PS0015 Interim CSR Table 6.2.1.1

2.5.1.2.3　Week 4 の PASI75 改善率

Week 4 の PASI75 改善率（RS-NRI）を表 2-12 に示した。評価時点別の PASI75 改善率については PS0015 Interim CSR Section 8.3.1.1.3 に示した。

Week 4 の PASI75 改善率は、セクキヌマブ群（47.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（71.0%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）。

表 2-12 Week 4 の PASI75 改善率 – PS0015 試験（RS、NRI）

	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370
PASI75 改善率		
n (%)	265 (71.0)	175 (47.3)
n/Nsub (%)	265/372 (71.2)	175/360 (48.6)
セクキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	2.809	—
95%信頼区間	2.064, 3.823	—
p 値 [b]	<0.001	—

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants with missing data or who discontinued treatment prior to the specified week were counted as nonresponders (NRI).
Note: Study participants were summarized by initially randomized treatment group.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for PASI at the specified week, and percentages were calculated accordingly (OC).
a Odds ratio for bimekizumab/secukinumab was calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b The p-values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test for general association.
Data source: PS0015 Interim CSR Table 6.2.1.1

2.5.1.2.4 Week 16 の IGA 0/1 改善率

Week 16 の IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 2-13 に示した。評価時点別の IGA 0/1 改善率については 2.5.1.3.4 項に示した。

Week 16 の IGA 0/1 改善率は、セクキヌマブ群（78.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（85.5%）で高かった（名目上の p=0.012）。

表 2-13 Week 16 の IGA 0/1 改善率 – PS0015 試験（RS、NRI）

	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370
IGA 0/1 改善率		
n (%)	319 (85.5)	291 (78.6)
n/Nsub (%)	319/359 (88.9)	291/354 (82.2)
セクキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	1.637	—
95%信頼区間	1.113, 2.408	—
名目上の p 値 [b]	0.012	—

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants with missing data or who discontinued treatment prior to the specified week were counted as nonresponders (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement for IGA at the specified week, and percentages were calculated accordingly (OC).
Note: Study participants were summarized by initially randomized treatment group.
Note: IGA 0/1 response was defined as IGA score of Clear (0) or Almost clear (1) with at least a 2-category improvement from Baseline at visit timepoint.
a Odds ratio for bimekizumab/secukinumab was calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b Nominal p-values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test for general association. Nominal p-values were not controlled for multiplicity and should only be considered descriptively.
Data source: PS0015 Interim CSR Table 6.2.1.1

2.5.1.3 その他の評価項目

BKZ 投与開始後、尋常性乾癬の徴候、症状及び影響に関する医師及び患者による評価の顕著な改善が速やかに認められ、これらの改善は試験を通して持続した。病変の範囲及び疾患重症度の評価には PASI 改善率（PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率）並びに IGA 0/1 改善率及び IGA 0 改善率を、影響の大きい病変領域の評価には scalp-IGA 改善率、mNAPSI 改善率及び pp-IGA 改善率を、患者による自覚症状の評価には疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率を、患者の健康関連 QOL の評価には DLQI 改善率等を用いた。

その他の評価項目の結果の詳細は PS0015 Interim CSR Section 8.3 に示した。

2.5.1.3.1 PASI100 改善率の経時的推移

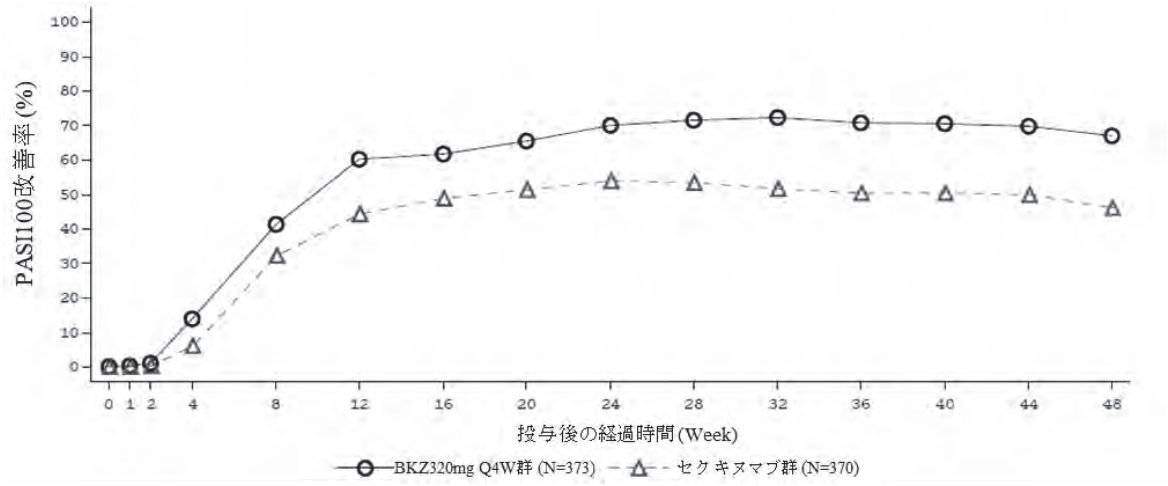
PASI100 改善率の推移を図 2-31（RS-NRI）及び図 2-32（MS-NRI）に示した。

PASI100 改善率（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 4 にセクキヌマブ群（6.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（13.9%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0015 Interim CSR Table 6.3.21）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI100 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の PASI100 改善率は、セクキヌマブ群（48.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（61.7%）で引き続き高かった。BKZ 320mg Q4W 群の PASI100 改善率は、Week 16～48 までおおむね持続又はわずかに上昇し、Week 48 ではセクキヌマブ群（46.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.0%）で引き続き高かった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.8、Table 6.3.21）。

PASI100 改善率（MS-NRI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で高かった。BKZ 投与により、PASI100 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず持続又は上昇した。PASI100 改善率は、Week 16～48 までわずかな数値的変動が認められたものの、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の間に一貫した傾向は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.9）。Week 48 の PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（66.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（73.5%）で高かった。

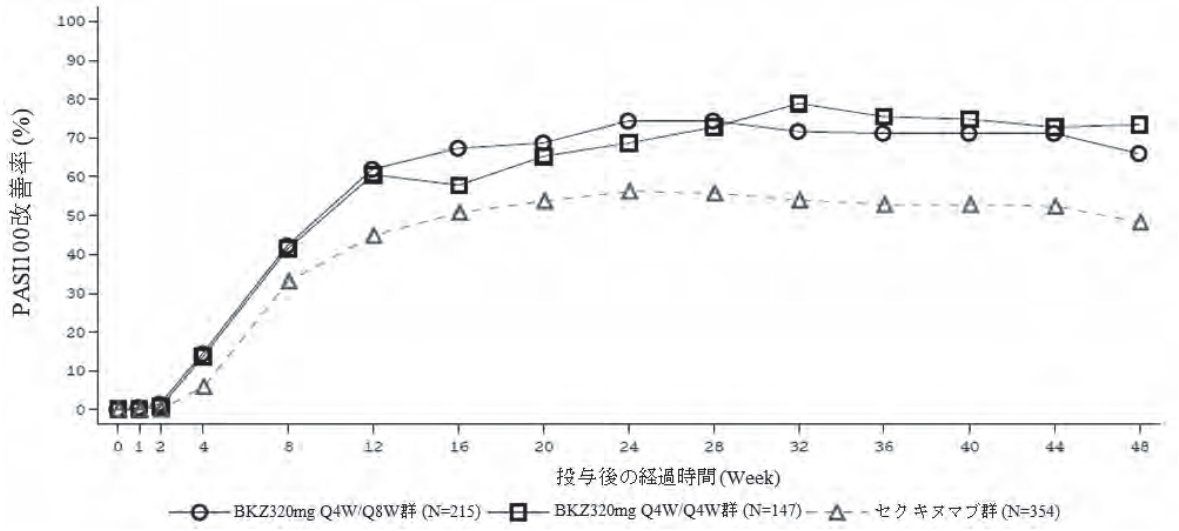
Week 16 の PASI100 レスポンダーの PASI100 改善率（MS-NRI）は Week 48 まで維持され、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 78.6%、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 82.4%及びセクキヌマブ群 73.3%であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.10）。

図 2-31 PASI100 改善率の推移 – PS0015 試験（RS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants were summarized by randomized treatment group.
Note: 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

図 2-32 PASI100 改善率の推移 – PS0015 試験（MS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: Study participants in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
Data source: PS0015 Interim CSR Figure 1.1.2

2.5.1.3.2 PASI90 改善率の経時的推移

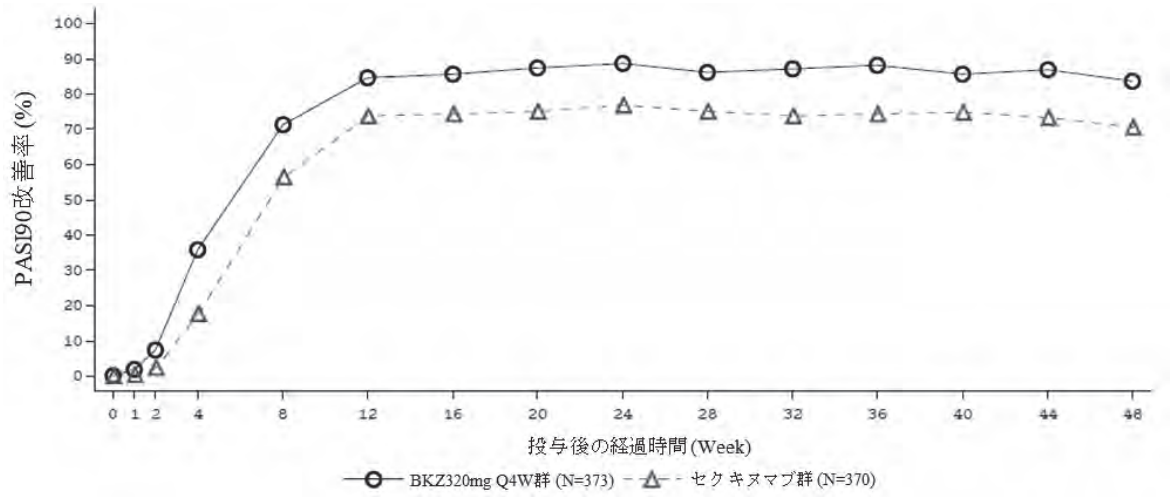
PASI90 改善率の推移を図 2-33（RS-NRI）及び図 2-34（MS-NRI）に示した。

PASI90 改善率（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 2 にセクキヌマブ群（2.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（7.5%）で高かった（名目上の p=0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI90 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の PASI90 改善率は、セクキヌマブ群（74.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（85.5%）で引き続き高かった。BKZ 320mg Q4W 群では、PASI90 改善率が Week 48 まで持続し、Week 48 にセクキヌマブ群（70.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（83.6%）で引き続き高かった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.4、Table 6.3.21）。

PASI90 改善率（MS-NRI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で高かった。BKZ 投与により、PASI90 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず持続した。PASI90 改善率は、わずかな数値的変動が認められたものの、Week 16～48 まで BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.5）。

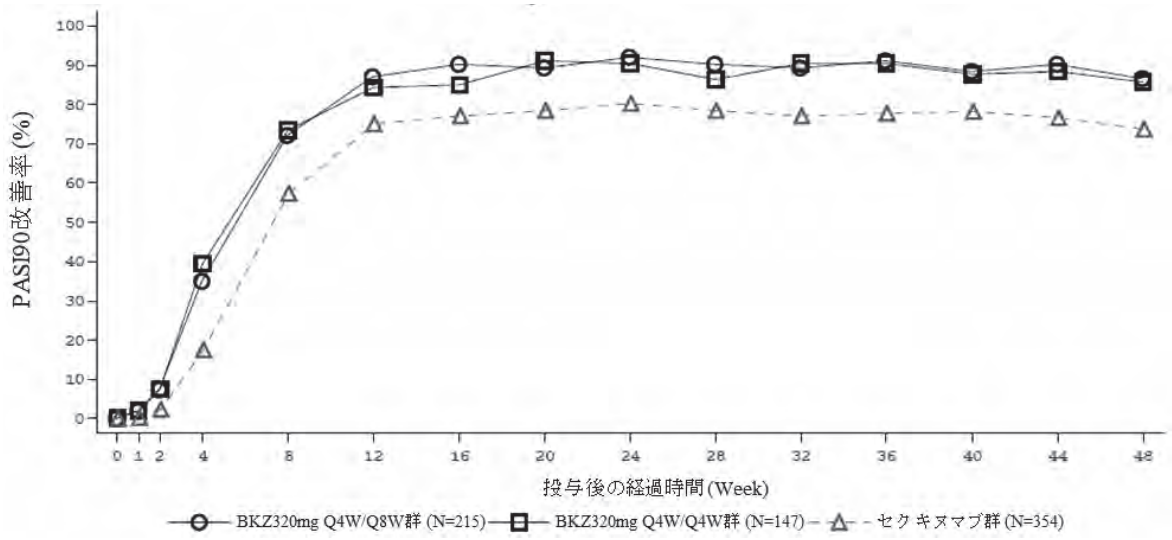
Week 16 の PASI90 レスポンダーの PASI90 改善率（MS-NRI）は Week 48 まで維持され、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 88.1%、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 90.4%及びセクキヌマブ群 83.5%であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.6）。

図 2-33　PASI90 改善率の推移 – PS0015 試験（RS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: 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 1.4.1

図 2-34　PASI90 改善率の推移 – PS0015 試験（MS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: Study participants in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
Data source: PS0015 Interim CSR Figure 1.4.2

2.5.1.3.3　IGA 0 改善率の経時的推移

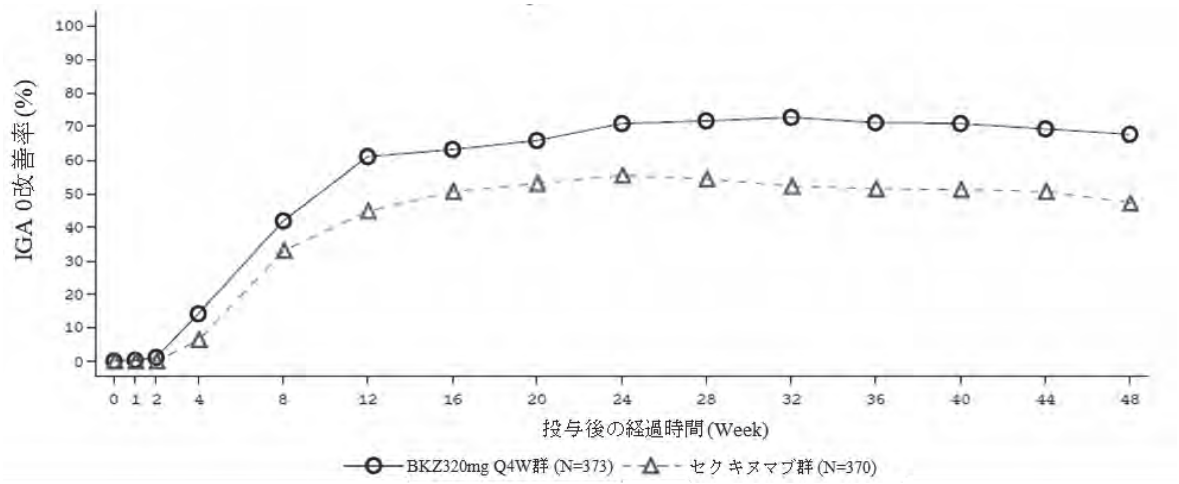
IGA 0 改善率の推移を図 2-35（RS-NRI）及び図 2-36（MS-NRI）に示した。

IGA 0 改善率（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 4 にセクキヌマブ群（6.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（14.2%）で高かった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に IGA 0 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の IGA 0 改善率は、セクキヌマブ群（50.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（63.3%）で引き続き高かった（名目上の p<0.001）。Week 48 の IGA 0 改善率は BKZ 320mg Q4W 群では Week 16 と比較してわずかに上昇し、セクキヌマブ群ではわずかに

低下した。Week 48 の IGA 0 改善率は、セクキヌマブ群（47.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.8%）で引き続き高かった（名目上の p<0.001）（PS0015 Interim CSR Table 6.3.4.1、Table 6.3.21）。

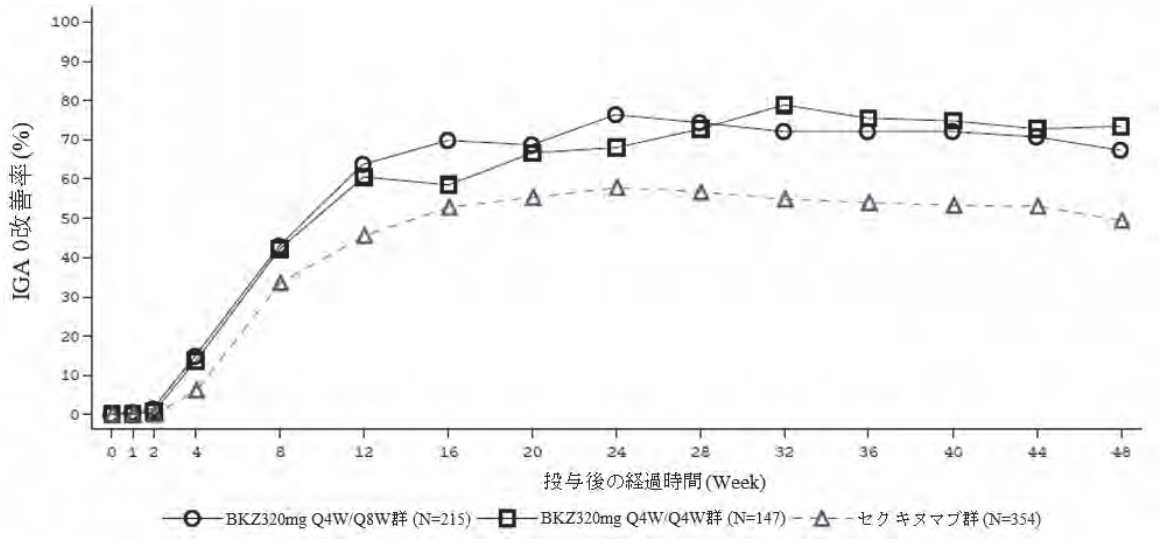
IGA 0 改善率（MS-NRI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で高かった（Week 48 のいずれの対比較も名目上の p<0.001）。BKZ 投与により、IGA 0 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず持続又は上昇した。IGA 0 改善率は、Week 16～48 にわずかな数値的変動が認められたものの、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の間に一貫した傾向は認められなかった。Week 48 の IGA 0 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（67.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（73.5%）でわずかに高かった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.4.2、Table 6.3.21）。

図 2-35　IGA 0 改善率の推移 – PS0015 試験（RS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: IGA 0 response was defined as clear (0) with at least 2-category improvement from Baseline.
Note: 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 1.5.3

図 2-36　IGA 0 改善率の推移 – PS0015 試験（MS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: IGA 0 response was defined as clear (0) with at least 2-category improvement from Baseline.
Note: Study participants in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16
Data source: PS0015 Interim CSR Figure 1.5.4

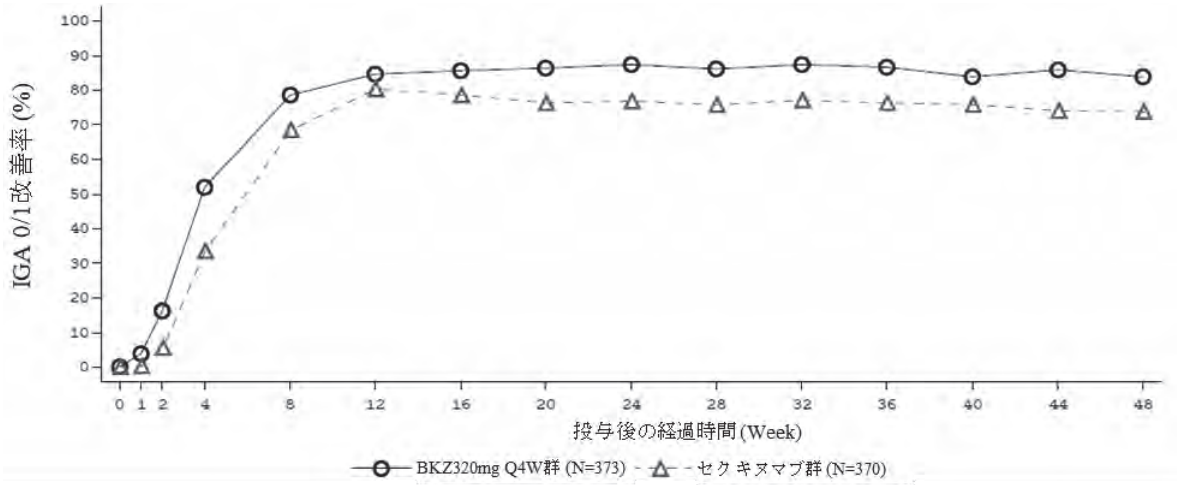
2.5.1.3.4　IGA 0/1 改善率の経時的推移

IGA 0/1 改善率の推移を図 2-37（RS-NRI）及び図 2-38（MS-NRI）に示した。

IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 2 にセクキヌマブ群（5.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（16.1%）で高かった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に IGA 0/1 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の IGA 0/1 改善率はセクキヌマブ群（78.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（85.5%）で引き続き高かった（名目上の p=0.012）。BKZ 320mg Q4W 群では IGA 0/1 改善率が Week 16～48 まで持続し、Week 48 にセクキヌマブ群（73.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（83.9%）で引き続き高かった（名目上の p<0.001）（PS0015 Interim CSR Table 6.3.4.4、Table 6.3.21）。

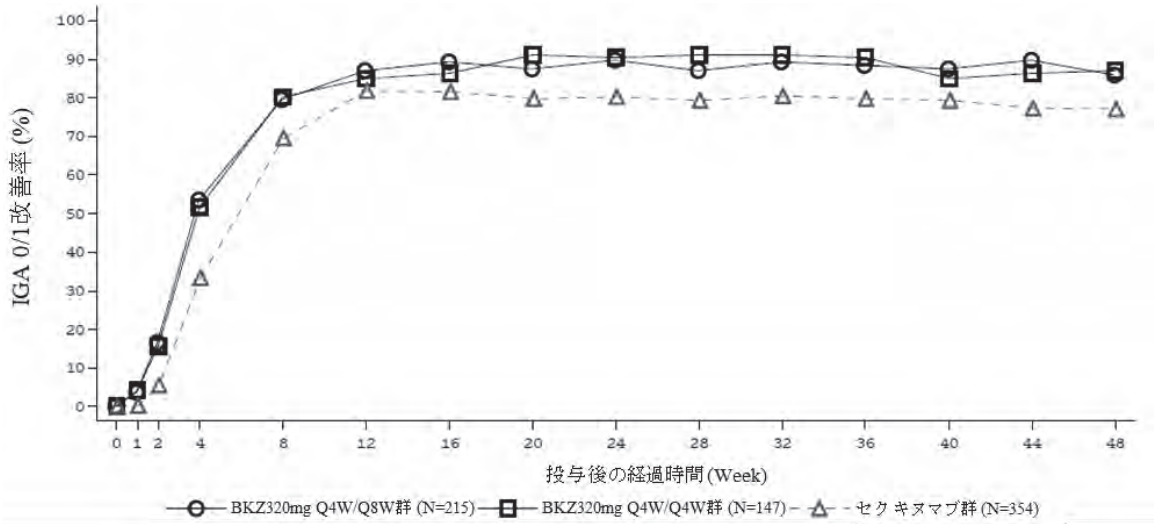
IGA 0/1 改善率（MS-NRI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で高かった（Week 48 の BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の名目上の p=0.013、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の名目上の p=0.005）。BKZ 投与により、IGA 0/1 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず持続した。IGA 0/1 改善率は、わずかな数値的変動が認められたものの、Week 16～48 まで BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.4.5、Table 6.3.21）。

図 2-37　IGA 0/1 改善率の推移 – PS0015 試験（RS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants were summarized by randomized treatment group. Some study participants in the BKZ 320mg Q4W group switched from BKZ 320mg Q4W to Q8W in the Maintenance Treatment Period.
Note: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least 2-category improvement from Baseline.
Data source: PS0015 Interim CSR Figure 1.5.1

図 2-38　IGA 0/1 改善率の推移 – PS0015 試験（MS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、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: Study participants in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
Data source: PS0015 Interim CSR Figure 1.5.2

2.5.1.4　結論

PS0015 試験では主要目的が達成され、中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者に BKZ 320mg を Q4W で投与した結果、Week 16 の PASI100 改善率にセクキヌマブと比較して、頑健で、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた（BKZ 320mg Q4W 群 61.7%、セクキヌマブ群 48.9%）。

PS0015 試験ではすべての副次目的が達成され、BKZ 320mg を投与した結果、維持期間の用法・用量（Q4W 又は Q8W）に関わらず、臨床的に意義のある改善が速やかに認められ、Week 48 まで改善が持続した。

- BKZ 320mg Q4W 群の被験者は、セクキヌマブ群の被験者と比較して速やかに PASI75 改善を達成した。BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 初回投与後の Week 4 の PASI75 改善率で、セク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改善が認められた。
- BKZ 投与により深い改善が達成され、セクキヌマブ投与と比較して有意な有効性が示された。BKZ 320mg を Q4W で投与した結果、Week 16 にセクキヌマブ投与と比較して、高い PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率（乾癬症状の高い改善の指標）が認められた。
- BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で維持投与した結果、いずれの場合もセクキヌマブ投与と比較して Week 48 の PASI100 改善率（乾癬症状の完全消失の指標）が持続した。これらの結果はいずれも統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるものであった。

その他の有効性評価項目［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 の指標（DLQI 改善率等）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、mNAPSI 改善率）］で、BKZ 投与により一貫して速やかかつ持続的な臨床的に意義のある改善が認められた。

- BKZ 投与を受けた被験者は、セクキヌマブ投与を受けた被験者と比較して速やかに PASI75、PASI90 及び PASI100 改善を達成した。
- BKZ の継続投与により、Week 16 の高い PASI90 改善率及び IGA 改善率が Week 48 までおおむね持続し、セクキヌ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で高い改善が認められた。
- 患者に大きな影響をもたらす病変領域では、BKZ 投与により、Week 48 にセクキヌマブ投与と比較して pp-IGA 0/1 改善率、mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率等がおおむね改善した。scalp IGA 0/1 改善率の結果は、BKZ 投与とセクキヌマブ投与でおおむね同程度であった。

いずれの BKZ 維持投与（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）も維持期間の有効性は同程度であった。BKZ 320mg を Q4W 及び Q8W で投与後、Week 48 まで乾癬症状及び重症度（PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率、IGA 0 改善率、IGA 0/1 改善率、病変 BSA 及び DLQI 改善率等）の改善の持続が認められた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

Pool E1 の結果（PS0009 試験及び PS0013 試験の 16 週間の PBO 対照導入期間のデータ）及び Pool E2 の結果（Week 16 レスポンダーを対象とした PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の Week 52 までの維持期間のデータ）について本項に示した。Pool E3 の結果（PS0008 試験及び PS0009 試験で 1 年間 BKZ 320mg Q4W の投与を受けた被験者のデータ）については 5 項に示した。

3.1 導入期間の有効性

3.1.1 試験対象集団

Pool E1 における人口統計学的特性及びベースライン特性を表 3-1 に示した。

Pool E1 の人口統計学的特性及びベースライン特性は、全体的に投与群間で均衡していた。Pool E1 のベースライン特性は、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。

被験者の平均年齢は 45.2 歳であり、半数以上の被験者（55.7%）が 40～65 歳未満の年齢グループに分類された。多くの被験者が男性（71.8%）及び白人（83.8%）であり、体重の平均値は 89.065kg であった。

それぞれの地理的地域（地理的地域は無作為化の層別因子）で登録された被験者の割合は、投与群間で同様であった。最も多く被験者が登録された地域は中欧／東欧（39.9%）であり、次いで北米（35.8%）であった。

ベースラインの罹病期間の平均値は 18.174 年、PASI スコアの平均値は 20.95 及び DLQI 総スコアの平均値は 10.3 であった。IGA スコアが 3 であった被験者（66.6%）が多かった。過去の生物学的製剤の使用がない被験者（58.3%）及び過去の全身療法の経験がある被験者（80.8%）が多かった。

表 3-1　主要な人口統計学的特性及びベースライン特性 – Pool E1

	PBO 群 N=169	BKZ 320mg Q4W 群 N=670	全被験者 N=839
年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	46.6 (13.7)	44.8 (13.4)	45.2 (13.5)
年齢グループ、n (%)			
40 歳未満	54 (32.0)	249 (37.2)	303 (36.1)
40～65 歳未満	101 (59.8)	366 (54.6)	467 (55.7)
65 歳以上	14 (8.3)	55 (8.2)	69 (8.2)
性別、n (%)			
男性	118 (69.8)	484 (72.2)	602 (71.8)
女性	51 (30.2)	186 (27.8)	237 (28.2)
人種、n (%)			
白人	142 (84.0)	561 (83.7)	703 (83.8)
黒人	0	15 (2.2)	15 (1.8)
その他	27 (16.0)	94 (14.0)	121 (14.4)
地理的地域、n (%)			
北米	60 (35.5)	240 (35.8)	300 (35.8)
西欧	21 (12.4)	79 (11.8)	100 (11.9)
中欧/東欧	67 (39.6)	268 (40.0)	335 (39.9)
アジア/オーストラリア	21 (12.4)	83 (12.4)	104 (12.4)
体重 (kg)			
平均値 (標準偏差)	90.399 (24.316)	88.728 (21.791)	89.065 (22.317)
罹病期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	19.387 (13.229)	17.868 (12.610)	18.174 (12.743)
過去の生物学的製剤の使用、n (%)			
あり	70 (41.4)	280 (41.8)	350 (41.7)
なし	99 (58.6)	390 (58.2)	489 (58.3)
過去の IL-17 阻害薬の使用、n (%)			
あり	36 (21.3)	161 (24.0)	197 (23.5)
なし	133 (78.7)	509 (76.0)	642 (76.5)
乾癬に対する全身治療の経験			
あり	135 (79.9)	543 (81.0)	678 (80.8)
なし	34 (20.1)	127 (19.0)	161 (19.2)
PASI スコア			
平均値 (標準偏差)	20.09 (7.19)	21.16 (8.11)	20.95 (7.94)
IGA スコア、n (%)			

	PBO 群 N=169	BKZ 320mg Q4W 群 N=670	全被験者 N=839
2 (軽度)	1 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.2)
3 (中等度)	116 (68.6)	443 (66.1)	559 (66.6)
4 (重度)	52 (30.8)	226 (33.7)	278 (33.1)
DLQI スコア			
平均値 (標準偏差)	10.7 (6.8)	10.1 (6.3)	10.3 (6.4)

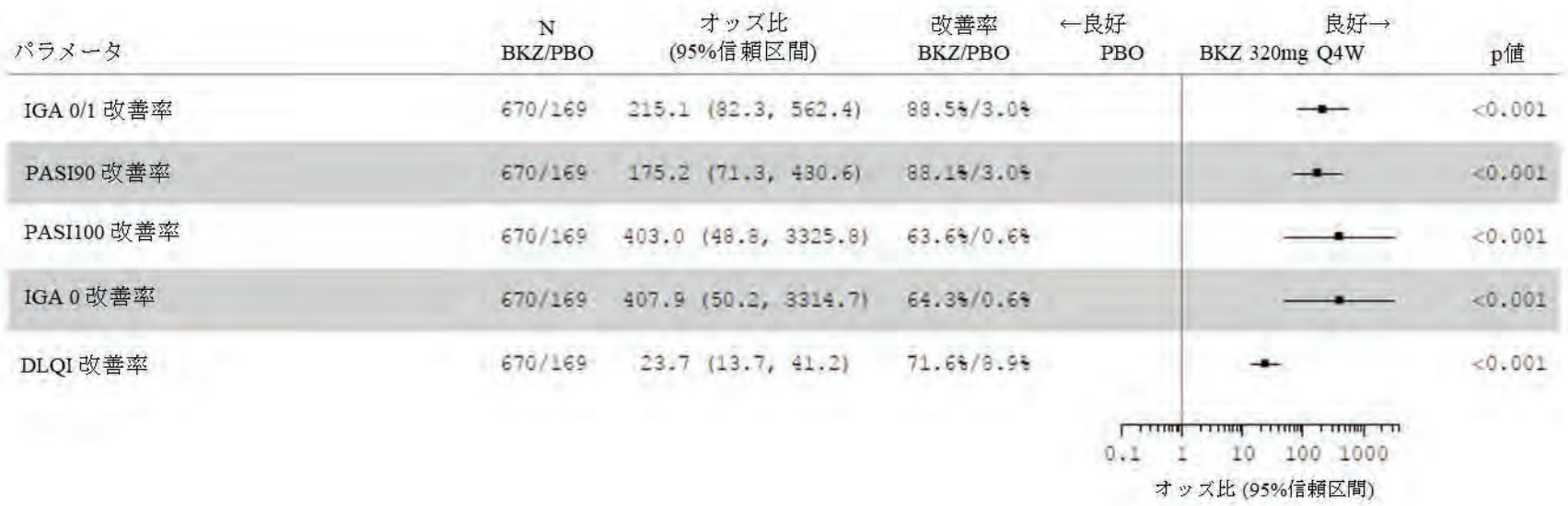
BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、PSO：乾癬
Note: For the categorical summary of PASI and PSO disease duration, the median of study participants included in Pool E1 was used to determine the cutpoints.
Note: No study participants were younger than 18 years at date of informed consent.
Data source(s): ISE Table 2.1

3.1.2 全試験の有効性結果の比較

Pool E1 における Week 16 の IGA 0/1 改善率、PASI90 改善率、PASI100 改善率、IGA 0 改善率及び DLQI 改善率を図 3-1 に示した。

Pool E1 の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）並びにすべての副次評価項目で、PBO 群と比較して、BKZ 320mg Q4W 群で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。特に、Week 16 の PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率、IGA 0 改善率及び DLQI 改善率に関して、PBO 群と比較して、BKZ 320mg Q4W 群で有意な改善が認められた。

図 3-1　Week 16 の IGA 0/1 改善率、PASI90 改善率、PASI100 改善率、IGA 0 改善率及び DLQI 改善率 – Pool E1



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: Nominal p-values
Data source(s): ISE Figure 1.1.16

3.1.2.1 複合主要評価項目

PS0009 試験及び PS0013 試験における Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率を表 3-2 に示した。

Pool E1 を構成する主要な第 III 相有効性試験である PS0009 試験及び PS0013 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、PBO 群と比較して、BKZ 320mg Q4W 群で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。

表 3-2　Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善 – PS0009 試験及び PS0013 試験（RS、NRI）

	PS0009				PS0013			
	PASI90 改善率		IGA 0/1 改善率		PASI90 改善率		IGA 0/1 改善率	
	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
改善率								
n (%)	4 (4.8)	273 (85.0)	4 (4.8)	270 (84.1)	1 (1.2)	317 (90.8)	1 (1.2)	323 (92.6)
n/Nsub (%)	4/76 (5.3)	273/307 (88.9)	4/76 (5.3)	270/307 (87.9)	1/83 (1.2)	317/340 (93.2)	1/83 (1.2)	323/340 (95.0)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	99.869	—	118.762	—	496.318	—	657.255
95%信頼区間	—	34.020, 293.175	—	36.701, 384.307	—	82.798, 2975.086	—	105.792, 4083.333
p 値 [b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

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: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders.
Note: Nsub represented the number of study participants with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least a 2-category improvement from Baseline.
a Odds ratio was calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b p values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test from the general association.
Data source(s): PS0009 Interim CSR Table 6.1.1.2.1, PS0013 Interim CSR Table 6.1.1.2

Pool E1 における Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率を表 3-3 に示した。

Pool E1 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、PBO 群と比較して、BKZ 320mg Q4W 群で優越性が認められた。

また、PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の臨床的に意義のある差が、投与開始早期（Week 2）に認められた（ISE Table 6.1.1、Table 6.1.2）。

表 3-3　Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善 – Pool E1（NRI）

	PASI90 改善率		IGA 0/1 改善率	
	PBO 群 N=169	BKZ 320mg Q4W 群 N=670	PBO 群 N=169	BKZ 320mg Q4W 群 N=670
n (%)	5 (3.0)	590 (88.1)	5 (3.0)	593 (88.5)
n/Nsub (%)	5/159 (3.1)	590/647 (91.2)	5/159 (3.1)	593/647 (91.7)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	175.176	—	215.134
95%信頼区間	—	71.262, 430.616	—	82.290, 562.436
名目上の p 値 [b]	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
a Odds ratio calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b p values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test from the general association.
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with a nonmissing measurement, and percentages were calculated accordingly.
Data source(s): ISE Table 6.1.1, Table 6.1.2

3.1.2.2　副次評価項目

Pool E1 における Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率を表 3-4 に、Week 16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率の感度分析を表 3-5 に示した。

Pool E1 を構成する主要な第 III 相有効性試験である PS0009 試験及び PS0013 試験の副次評価項目で、PBO 群と比較して、BKZ 320mg Q4W 群で臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な改善が認められた（2.1.2.2 項：PS0009 試験及び 2.1.3.2 項：PS0013 試験）。

Pool E1 で評価した副次評価項目で、PBO 群と比較して、BKZ 320mg Q4W 群で有意な改善が一貫して認められた。

- Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率で、PBO 群と比較して、BKZ 320mg Q4W 群で高い改善が認められた（名目上の p<0.001）。投与開始早期（Week 2）に PASI100 改善率及び IGA 0 改善率の差がみられるようになり、Week 4 には臨床的に意義のある差が認められた（ISE Table 6.1.3、Table 6.1.4）。
- Week 4 の PASI75 改善率で、PBO 群（1.8%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（76.4%）で高い改善が認められた（名目上の p<0.001）。PASI75 改善率の臨床的に意義のある差が投与開始早期（Week 2）に認められた（ISE Table 6.1.5）。
- Week 16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率で、PBO 群と比較して、BKZ 320mg Q4W 群で高い改善が認められた（名目上の p<0.001）。なお、患者症状日誌の各項目のレスポンダーの定義は、疼痛スコアでは 1.98 以上、掻痒スコアでは 2.39 以上、及び落屑スコアでは 2.86 以上の改善と事前に規定した（ISE Table 6.1.11.1）。Pool E1 の結果は、Pool E1 を構成する PS0009 試験及び PS0013 試験の結果と一致していた（ISE Table 6.1.11.3：PS0009 試験、ISE Table 6.1.11.4：PS0013 試験）。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、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）（ISE Figure 1.1.11.2）。この感度分析では、レスポンダーの定義を各試験で規定した定義よりも厳格に、各項目で 4 以上の改善と規定した。なお、患者症状日誌の遵守率は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群でわずかに高かった（ISE Table 2.4.1）。

- Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率は、PBO 群（11.0%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（88.4%）で高く（名目上の p<0.001）、臨床的に意義のある差が認められた。scalp-IGA 0/1 改善率の臨床的に意義のある差は、投与開始早期（Week 1）に認められた（ISE Table 6.1.9）。

表 3-4　Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率 – Pool E1（NRI）

	PASI100 改善率		IGA 0 改善率	
	PBO 群 N=169	BKZ 320mg Q4W 群 N=670	PBO 群 N=169	BKZ 320mg Q4W 群 N=670
n (%)	1 (0.6)	426 (63.6)	1 (0.6)	431 (64.3)
n/Nsub (%)	1/159 (0.6)	426/647 (65.8)	1/159 (0.6)	431/647 (66.6)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	402.978[a]	—	407.921
95%信頼区間	—	48.828, 3325.797	—	50.201, 3314.650
名目上の p 値 [b]	—	<0.001[b]	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders.
Note: Nsub represents the number of study participants with a non-missing measurement for PASI or IGA, and percentages were calculated accordingly.
a Odds ratio calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b p values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test from the general association.
Data source(s): ISE Table 6.1.3, Table 6.1.4

表 3-5　Week 16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率の感度分析 – Pool E1（NRI）

	疼痛 (ベースラインからスコアが 4 以上改善した被験者)		掻痒 (ベースラインからスコアが 4 以上改善した被験者)		落屑 (ベースラインからスコアが 4 以上改善した被験者)	
	PBO 群 N=97	BKZ 320mg Q4W 群 N=399	PBO 群 N=113	BKZ 320mg Q4W 群 N=466	PBO 群 N=121	BKZ 320mg Q4W 群 N=487
n (%)	5 (5.2)	288 (72.2)	6 (5.3)	312 (67.0)	7 (5.8)	369 (75.8)
n/Nsub (%)	5/73 (6.8)	288/325 (88.6)	6/86 (7.0)	312/387 (80.6)	7/91 (7.7)	369/406 (90.9)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	47.469	—	38.053	—	43.509
95%信頼区間	—	17.988, 125.270	—	15.869, 91.252	—	19.498, 97.090
p 値 [b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、PSD：患者症状日誌

Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%) row.

Note: In the n/Nsub(%) row, Nsub represents the number of study participants with a non-missing measurement, and percentages were calculated accordingly.

Note: PSD score for each item was an average value of the week prior to the visit.

Note: The threshold criteria are improvement from Baseline. Analysis was limited to study participants with a Baseline score at or above the applicable threshold score.

a Odds ratio calculated using stratified CMH test with study, region, and prior biologic exposure as stratification variables. Logit method was used where CMH test not possible due to very low response.

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

Data source(s): ISE Table 6.1.11.2

3.1.2.3 その他の患者報告アウトカム評価

Pool E1 では、BKZ 320mg Q4W 群の DLQI 改善率は Week 8 まで速やかに上昇し、Week 16 まで継続して徐々に上昇した。DLQI 改善率は、Week 1～16 まで、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高く、Week 16 に臨床的に意義のある差が認められた（名目上の p<0.001）（ISE Table 6.1.7）。

ベースラインの患者症状日誌の疼痛、掻痒及び落屑スコアの平均値は、投与群間で同程度であった。Week 1～16 までの患者症状日誌の疼痛、掻痒及び落屑スコアは、PBO 群では変化がなかったが、BKZ 320mg Q4W 群では、一貫して改善が認められた（ISE Table 6.1.12）。

3.1.2.4 その他の評価項目

Pool E1 における Week 16 の PASI スコアが 2 以下を達成した被験者の割合を表 3-6 に示した。

Pool E1 を構成する主要な第 III 相有効性試験である PS0009 試験及び PS0013 試験では、BKZ 320mg Q4W 群で、尋常性乾癬の徴候及び症状に関する医師による評価及び患者による評価の顕著な改善が認められた。これらの改善は速やかで、試験を通して持続した（2.1.2.3 項 : PS0009 試験、2.1.3.3 項 : PS0013 試験）。

Pool E1 の Week 16 の病変 BSA が 1%以下の被験者の割合は、PBO 群（0.6%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（76.4%）で有意な改善が認められた（名目上の p<0.001）（ISE Table 6.1.6）。投与開始早期（Week 2）に病変 BSA が 1%以下の被験者の割合に差がみられるようになり（BKZ 320mg Q4W 群 6.1%及び PBO 群 0.6%、名目上の p=0.003）、Week 4 には臨床的に意義のある差が認められた（BKZ 320mg Q4W 群 25.7%及び PBO 群 1.2%、名目上の p<0.001）。

Pool E1 の Week 16 の mNAPSI100 改善率は、PBO 群（6.9%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（32.2%）で有意な改善が認められた（名目上の p<0.001）。mNAPSI90 改善率及び mNAPSI75 改善率でも同様の結果が認められた（ISE Table 6.1.8）。

Pool E1 の Week 16 の pp-IGA 0/1 改善率は、PBO 群（28.3%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（87.1%）で有意な改善が認められた（名目上の p<0.001）（ISE Table 6.1.10）。投与開始早期（Week 4）に pp-IGA 0/1 改善率の臨床的に意義のある差が認められた（BKZ 320mg Q4W 群 68.3%及び PBO 群 20.0%、名目上の p<0.001）。

Week 16 に PASI スコアが 2 以下を達成した被験者の有効性を更に評価するため、事後解析を実施した。Week 16 に PASI スコアが 2 以下を達成した被験者の割合は、PBO 群（2.4%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（87.8%）で有意な改善が認められた（名目上の p<0.001）。Week 2 には PASI スコアが 2 以下を達成した被験者の割合の臨床的に意義のある差が認められた（BKZ 320mg Q4W 群 17.2%及び PBO 群 0.6%、名目上の p<0.001）（ISE Post Hoc Table 6.3.3.5.1E1）。

表 3-6 Week 16 の PASI スコアが 2 以下を達成した被験者の割合 – Pool E1（NRI）

	PBO 群 N=169	BKZ 320mg Q4W 群 N=670
n (%)	4 (2.4)	588 (87.8)
n/Nsub (%)	4/159 (2.5)	588/647 (90.9)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	227.846
95%信頼区間	—	82.797, 627.002
名目上の p 値 [b]	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders.
Note: Nsub represents the number of study participants with a non-missing measurement, and percentages were calculated accordingly.
a Odds ratio calculated using stratified CMH test with study, region, and prior biologic exposure as stratification variables. Logit method was used where CMH test not possible due to very low response.
b p values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test from the general association.
Data source(s): ISE Post Hoc Table 6.3.3.5.1E1

3.1.3 部分集団における結果の比較

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（ISE Table 6.1.13、Table 6.1.14、Table 6.1.15）。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）及び体重別の部分集団において、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）の部分集団では、PASI100 改善率に特筆すべき差は認められなかった。Week 16 の中和抗体発現状況別ではいくらか差が認められたが、長期曝露後の有効性に影響は認められなかった（3.2.3 項、5.1.5 項）。

いずれの部分集団でも、Week 16 の PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率及び PASI100 改善率は投与群間でおおむね同様であったが、これら 3 つの評価項目共通で、以下に特筆すべき差が認められた。

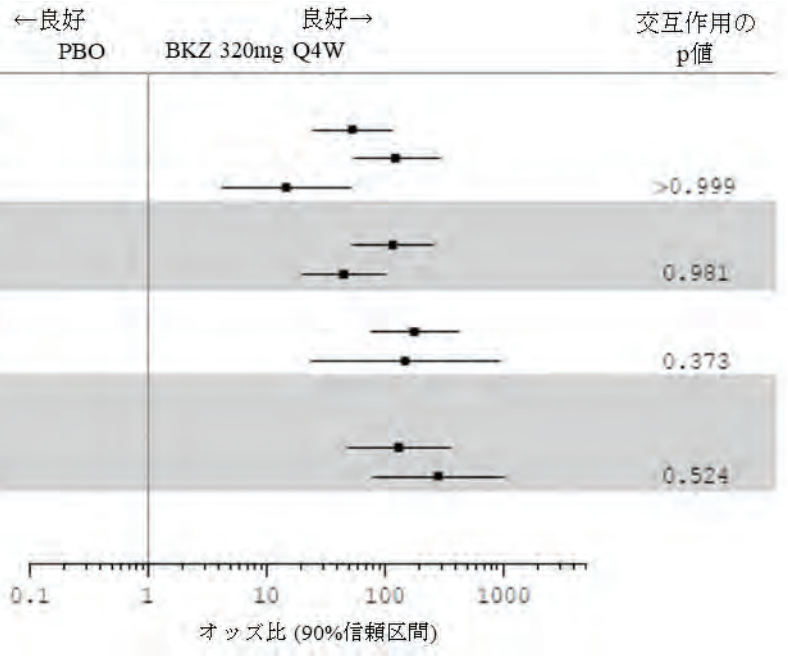
- BKZ 320mg Q4W 群の改善率は、65 歳以上の被験者と比較して、40 歳未満の被験者で高かった。
- BKZ 320mg Q4W 群の改善率は、北米、西欧及びアジア／オーストラリアの被験者と比較して、中欧／東欧の被験者で高かった。
- BKZ 320mg Q4W 群の改善率は、中和抗体陽性の被験者と比較して、中和抗体陰性の被験者で高かった。

少数の被験者が副腎皮質ステロイドを併用していた。Pool E1 では、副腎皮質ステロイドの使用の有無別に Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の事後解析を行い、副腎皮質ステロイドの使用の有無に関係なく、高い改善が認められた（ISE Post Hoc Table 6.1.20.1、Table 6.1.20.2）。

Pool E1 で実施した Week 16 の PASI90 改善率の部分集団解析について、年齢、性別、人種及び乾癬罹病期間別の結果を図 3-2 に、地理的地域、ベースラインの BMI、体重及び疾患重症度別の結果を図 3-3 に、過去の生物学的製剤、TNF 阻害薬、光線療法又は化学療法及び IL-17 阻害薬の使用の有無別の結果を図 3-4 に、過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験の有無及び抗 BKZ 抗体発現状況別の結果を図 3-5 に示した。

図 3-2　年齢、性別、人種及び乾癬罹病期間別の Week 16 の PASI90 改善率 – Pool E1（NRI）

部分集団	N	オッズ比 (90%信頼区間)	改善率 BKZ/PBO
年齢グループ			
40歳未満	303	53.8 (24.9, 116.6)	90.8%/0.0%
40～65歳未満	467	125.8 (54.6, 289.8)	87.7%/5.0%
65歳以上	69	15.0 (4.3, 52.5)	78.2%/0.0%
性別			
男性	602	118.7 (54.4, 258.7)	88.0%/4.2%
女性	237	45.6 (20.4, 101.7)	88.2%/0.0%
人種			
白人	703	182.1 (77.6, 427.2)	88.8%/2.8%
非白人	136	150.7 (24.2, 938.3)	84.4%/3.7%
罹病期間 (年)			
中央値(15.58年)未満	418	133.0 (49.7, 356.0)	88.0%/3.9%
中央値(15.58年)以上	421	287.1 (81.0, 1017.3)	88.1%/2.2%



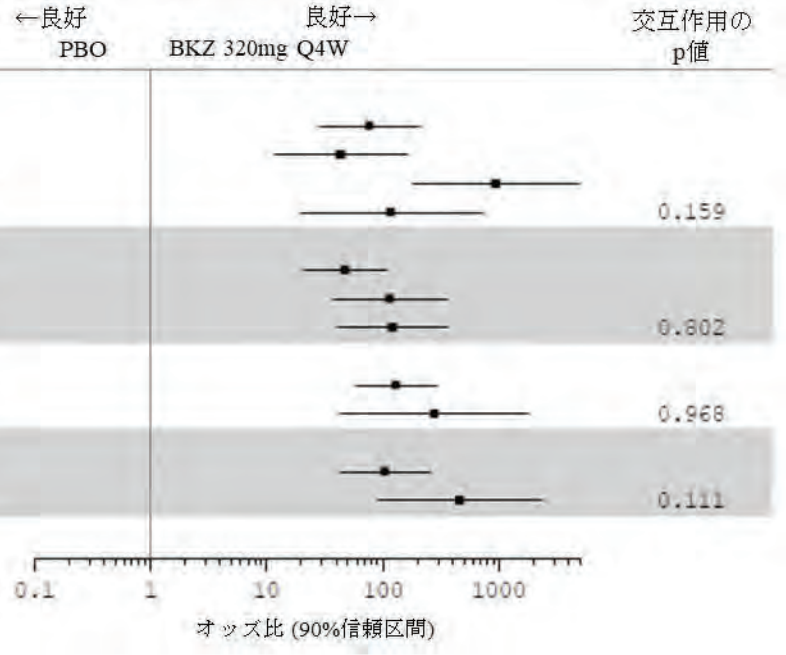
BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: Treatment by subgroup interaction p-values are from a logistic regression model with strata for study, region, and biologics exposure, and with fixed effects for treatment, subgroup, and treatment*subgroup interaction.

Data source(s): ISE Figure 1.1.13

図 3-3　地理的地域、ベースラインの BMI、体重及び疾患重症度別の Week 16 の PASI90 改善率 – Pool E1（NRI）

部分集団	N	オッズ比 (90%信頼区間)	改善率 BKZ/PBO	交互作用の p値
地理的地域				
北米	300	77.5 (28.7, 209.4)	82.9%/5.0%	
西欧	100	44.0 (12.0, 161.5)	81.0%/0.0%	
中欧/東欧	335	946.3 (183.9, 4868.9)	95.5%/1.5%	
アジア/オーストラリア	104	118.3 (19.7, 708.9)	85.5%/4.8%	0.159
ベースラインのBMI				
25kg/m²未満	227	47.8 (20.8, 109.8)	92.0%/0.0%	
25～30kg/m²未満	261	115.3 (37.2, 357.4)	88.6%/3.3%	
30kg/m²以上	351	123.1 (41.9, 361.7)	85.1%/4.3%	0.802
ベースラインの体重				
100kg以下	605	131.8 (58.9, 294.7)	89.9%/3.4%	
100kg超	234	280.6 (44.0, 1790.8)	83.1%/2.0%	0.968
ベースラインの疾患重症度				
PASIスコア20未満	498	105.1 (43.7, 252.7)	84.2%/3.6%	
PASIスコア20以上	341	464.5 (91.6, 2357.2)	93.3%/1.7%	0.111

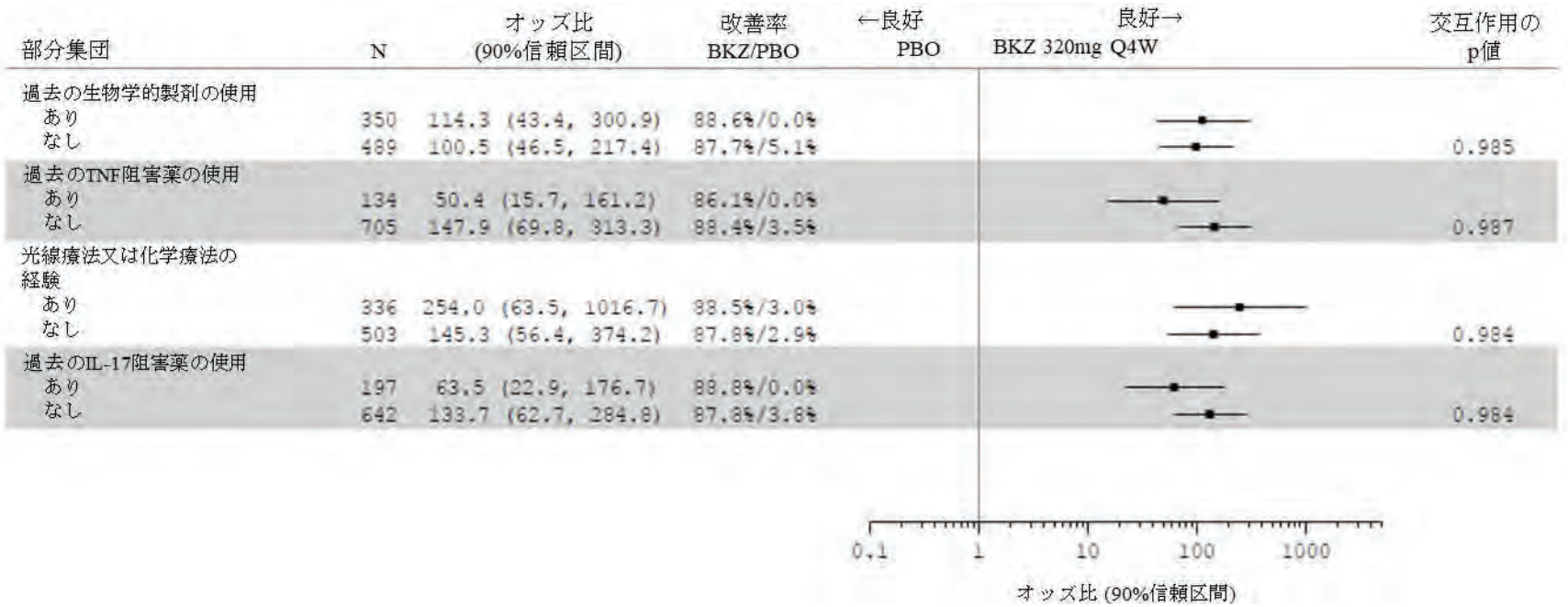


BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: Treatment by subgroup interaction p-values are from a logistic regression model with strata for study, region, and biologics exposure, and with fixed effects for treatment, subgroup, and treatment*subgroup interaction.

Data source(s): ISE Figure 1.1.13

図 3-4　過去の生物学的製剤、TNF 阻害薬、光線療法又は化学療法及び IL-17 阻害薬の使用の有無別の Week 16 の PASI90 改善率 – Pool E1（NRI）

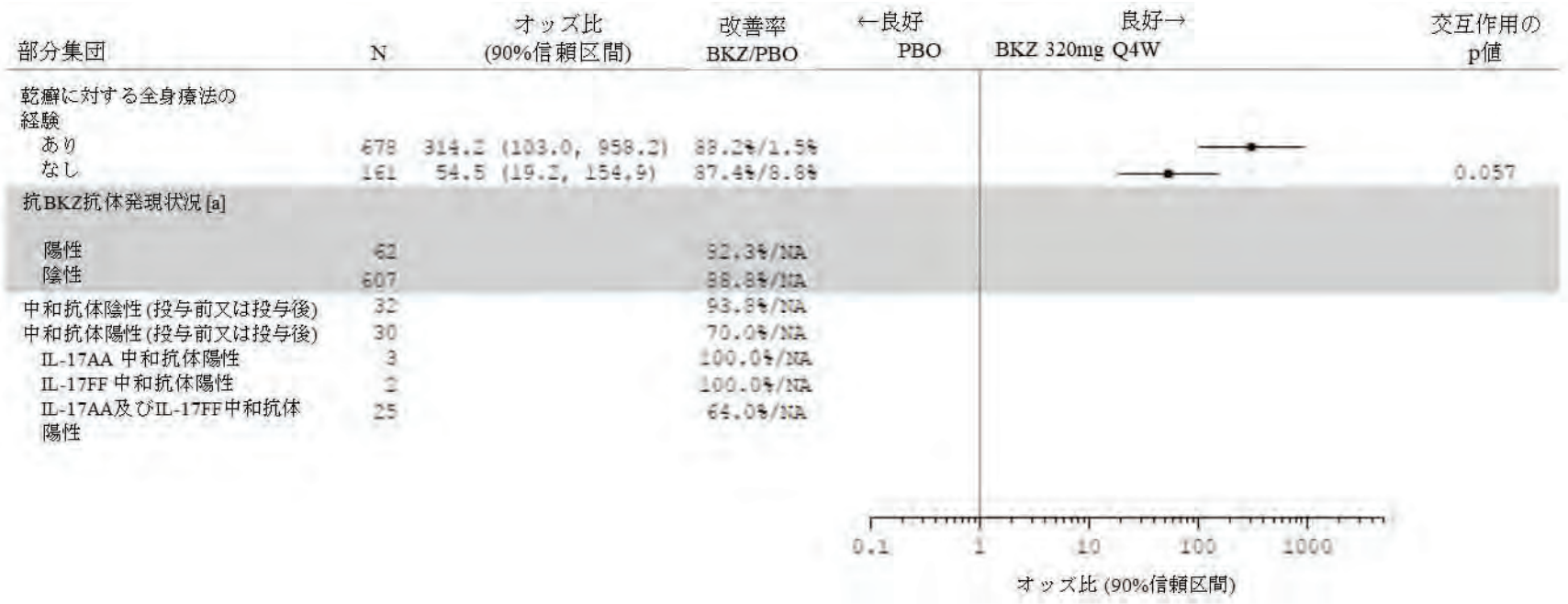


BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: Treatment by subgroup interaction p-values are from a logistic regression model with strata for study, region, and biologics exposure, and with fixed effects for treatment, subgroup, and treatment*subgroup interaction.

Data source(s): ISE Figure 1.1.13

図 3-5　過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験の有無及び抗 BKZ 抗体発現状況別の Week 16 の PASI90 改善率 – Pool E1（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NA：該当せず、Nab：中和抗体、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

Note: Treatment by subgroup interaction p-values are from a logistic regression model with strata for study, region, and biologics exposure, and with fixed effects for treatment, subgroup, and treatment*subgroup interaction.

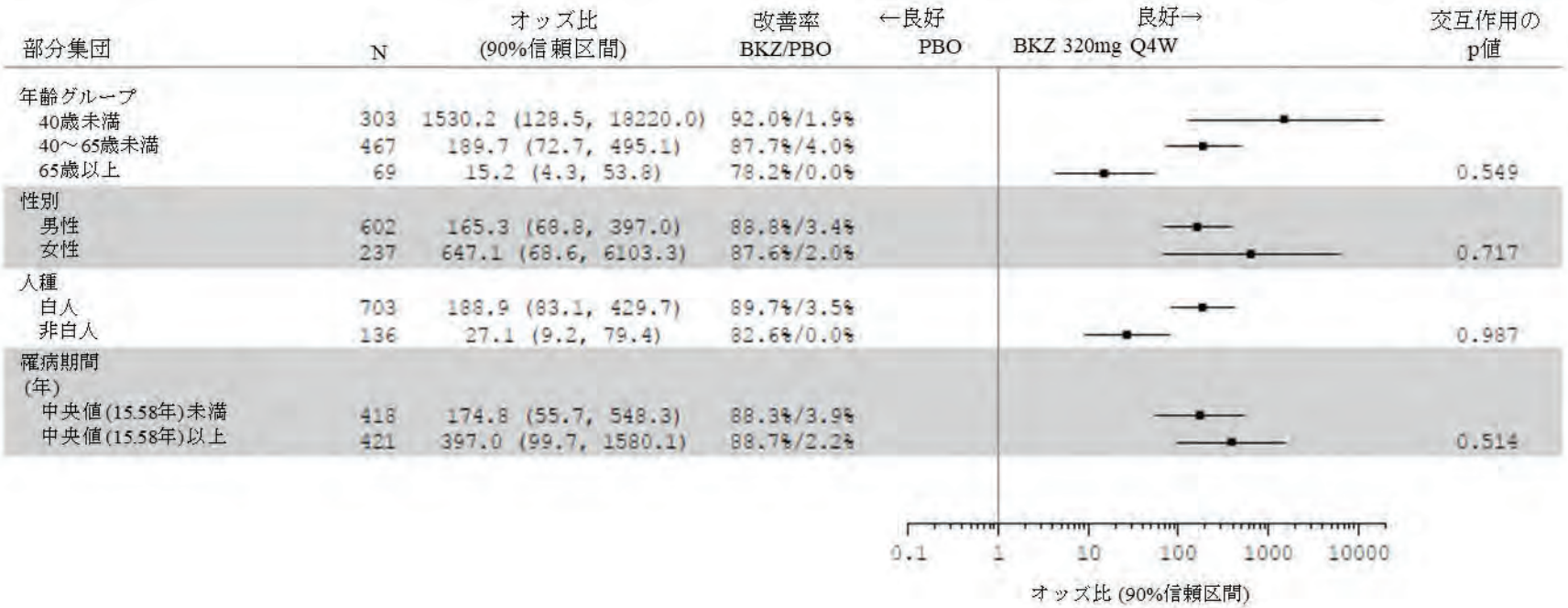
Note: Overall NAb status was summarized for anti-bimekizumab antibody positive study participants.

[a] Positive was defined as having at least 2 values that were confirmed positive during the treatment period. Treatment period did not include Baseline/pre-treatment samples or SFU.

Data source(s): ISE Figure 1.1.13

Pool E1 で実施した Week 16 の IGA 0/1 改善率の部分集団解析について、年齢、性別、人種及び乾癬罹病期間別の結果を図 3-6 に、地理的地域、ベースラインの BMI、体重及び疾患重症度別の結果を図 3-7 に、過去の生物学的製剤、TNF 阻害薬、光線療法又は化学療法及び IL-17 阻害薬の使用の有無別の結果を図 3-8 に、過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験の有無及び抗 BKZ 抗体発現状況別の結果を図 3-9 に示した。

図 3-6　年齢、性別、人種及び乾癬罹病期間別の Week 16 の IGA 0/1 改善率 – Pool E1（NRI）

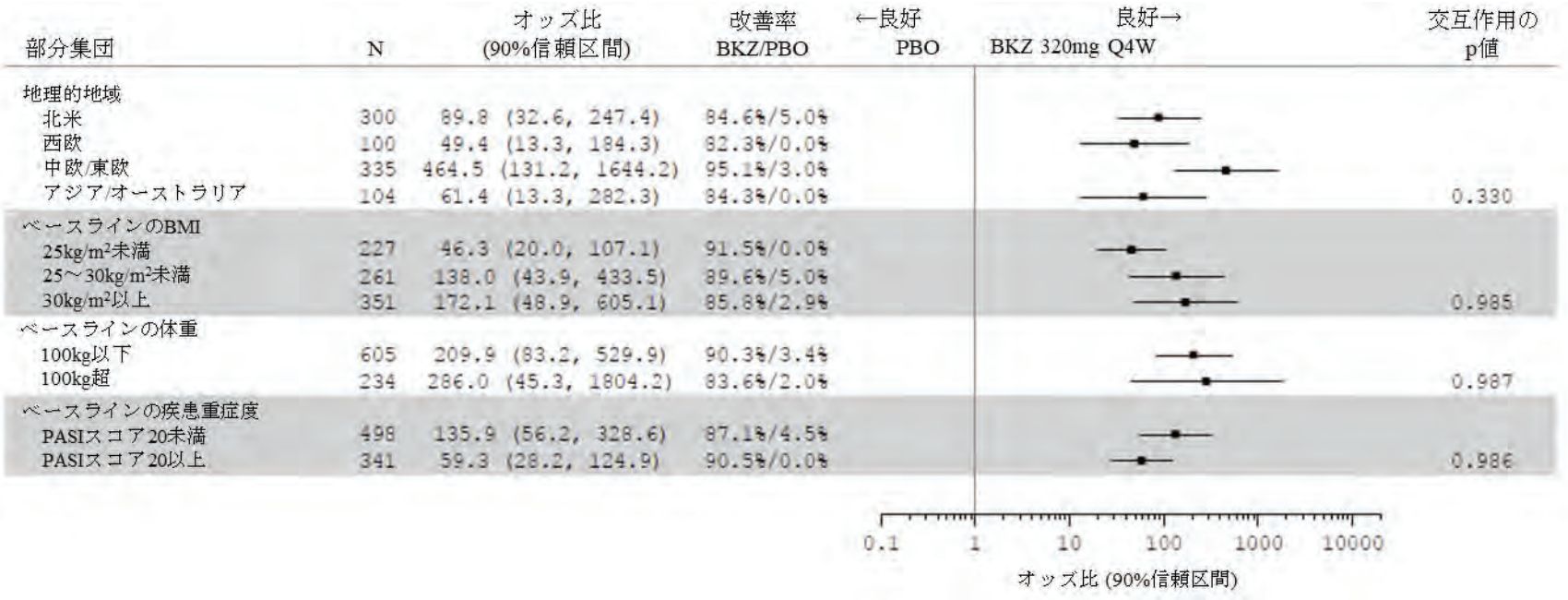


BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: Treatment by subgroup interaction p-values are from a logistic regression model with strata for study, region, and biologics exposure, and with fixed effects for treatment, subgroup, and treatment*subgroup interaction.

Data source(s): ISE Figure 1.1.14

図 3-7　地理的地域、ベースラインの BMI、体重及び疾患重症度別の Week 16 の IGA 0/1 改善率 – Pool E1（NRI）



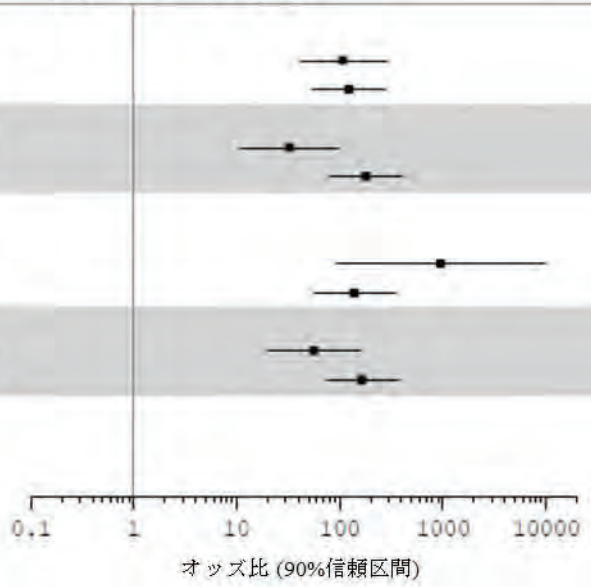
BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: Treatment by subgroup interaction p-values are from a logistic regression model with strata for study, region, and biologics exposure, and with fixed effects for treatment, subgroup, and treatment*subgroup interaction.

Data source(s): ISE Figure 1.1.14

図 3-8　過去の生物学的製剤、TNF 阻害薬、光線療法又は化学療法及び IL-17 阻害薬の使用の有無別の Week 16 の IGA 0/1 改善率 – Pool E1（NRI）

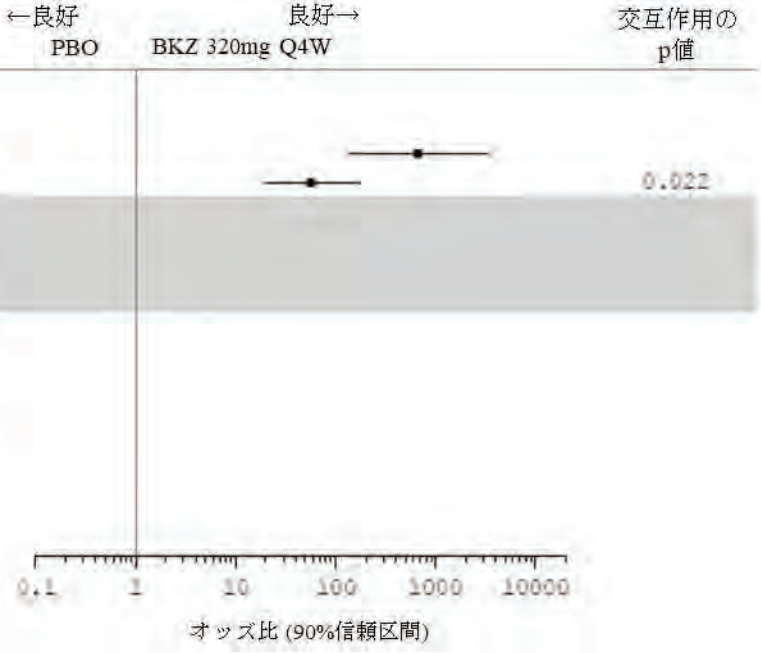
部分集団	N	オッズ比 (90%信頼区間)	改善率 BKZ/PBO	←良好 PBO	良好→ BKZ 320mg Q4W	交互作用の p値
過去の生物学的製剤の使用						
あり	350	108.5 (41.1, 285.9)	87.9%/0.0%			
なし	489	124.6 (55.2, 281.6)	89.0%/5.1%			0.985
過去のTNF阻害薬の使用						
あり	134	33.0 (11.0, 99.2)	85.2%/0.0%			
なし	705	182.2 (81.9, 405.4)	89.1%/3.5%			0.986
光線療法又は化学療法の経験						
あり	336	970.4 (93.7, 10052.9)	88.9%/1.5%			
なし	503	139.9 (57.1, 342.9)	88.3%/3.9%			0.396
過去のIL-17阻害薬の使用						
あり	197	56.9 (20.1, 161.6)	88.2%/0.0%			
なし	642	165.6 (73.8, 371.3)	88.6%/3.8%			0.984



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Treatment by subgroup interaction p-values are from a logistic regression model with strata for study, region, and biologics exposure, and with fixed effects for treatment, subgroup, and treatment*subgroup interaction.
Data source(s): ISE Figure 1.1.14

図 3-9　過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験の有無及び抗 BKZ 抗体発現状況別の Week 16 の IGA 0/1 改善率 – Pool E1（NRI）

部分集団	N	オッズ比 (90%信頼区間)	改善率 BKZ/PBO
乾癬に対する全身療法の経験			
あり	678	674.7 (137.2, 3318.6)	88.2%/0.7%
なし	161	57.7 (19.9, 167.2)	89.8%/11.8%
抗BKZ抗体発現状況 [a]			
陽性	62		87.1%/NA
陰性	607		88.8%/NA
中和抗体陰性(投与前又は投与後)	32		100.0%/NA
中和抗体陽性(投与前又は投与後)	30		73.3%/NA
IL-17AA 中和抗体陽性	3		100.0%/NA
IL-17FF 中和抗体陽性	2		100.0%/NA
IL-17AA及びIL-17FF中和抗体陽性	25		68.0%/NA



BKZ：ビメキズマブ、NA：該当せず、Nab：中和抗体、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

Note: Treatment by subgroup interaction p-values are from a logistic regression model with strata for study, region, and biologics exposure, and with fixed effects for treatment, subgroup, and treatment*subgroup interaction.

Note: Overall NAb status was summarized for anti-bimekizumab antibody-positive study participants.

[a] Positive was defined as having at least 2 values that were confirmed positive during the treatment period. Treatment period did not include Baseline/pretreatment samples or SFU.

Data source(s): ISE Figure 1.1.14

3.2 維持期間の有効性

Pool E2 の結果を本項に示した。Pool E2 では、2 つの BKZ 維持用量（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）による改善の持続を評価した。Pool E2 には、PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の導入期間に BKZ 320mg Q4W の投与を受け、Week 16 に効果が認められた被験者を含めた（2.1.1 項：PS0008 試験、2.1.2 項：PS0009 試験、2.1.3 項：PS0013 試験）。

3.2.1 試験対象集団

Pool E2 の人口統計学的特性及びベースライン特性は、全体的に BKZ 320mg Q4W 群（538 例）及び BKZ 320mg Q8W 群（246 例）間で均衡していた。Pool E2 のベースライン特性は、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。

被験者の平均年齢は 44.7 歳（範囲：18～83 歳）であり、半数以上の被験者（53.8%）が 40～65 歳未満の年齢グループに分類された。多くの被験者が男性（70.5%）及び白人（84.7%）であり、体重の平均値は 88.964kg、BMI の平均値は 29.717kg/m^2 であった。体重及び BMI の平均値及び中央値は、投与群間でおおむね同様であった（ISE Table 2.2）。

それぞれの地理的地域（地理的地域は無作為化の層別因子）で登録された被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q8W 群間で同様であった。最も多く被験者が登録された地域は中欧／東欧（40.9%）であり、次いで北米（37.4%）であった（ISE Table 2.2）。

ベースラインの罹病期間の平均値は 18.003 年（範囲：0.57～67.45 年）であった。全被験者の病変 BSA の平均値は 27.1%、PASI スコアの平均値は 21.27 及び DLQI 総スコアの平均値は 10.5 であった。mNAPSI の総スコアの平均値は 21.1 であり、mNAPSI スコアの分類が 0 超であった被験者の割合は 58.5%であった。半数以上の被験者の PASI スコアが 20 未満（55.2%）及び scalp-IGA スコアが 3（57.0%）であった。IGA スコアが 3 であった被験者（66.1%）又は 4 であった被験者（33.8%）が多く、掌蹠病変のない被験者（60.2%）が多かった（ISE Table 2.2）。

多くの被験者が、過去に生物学的製剤の使用経験なし（61.5%）、TNF 阻害薬の使用経験なし（87.0%）、IL-17 阻害薬の使用経験なし（76.3%）、光線療法又は化学療法の経験なし（60.6%）であった。多くの被験者（78.8%）が、過去に乾癬に対する何らかの全身療法の経験があった。過去の生物学的製剤で一次無効であった被験者の割合は 0.4%のみであった（ISE Table 2.2）。

3.2.2 有効性の結果

3.2.2.1 Week 16 に改善を達成した被験者

（1） PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率及び IGA 0 改善率

Week 16 レスポンダーを対象に BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W を継続投与した時の、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 までの改善の持続を表 3-7 に示した。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なかった。PASI90 改善率の推移を図 3-10 に、IGA 0/1 改善率の推移を図 3-11 に示した（PASI100 改善率の推移は ISE Figure 1.2.3、IGA 0 改善率の推移は ISE Figure 1.2.4 参照）。

表 3-7　Week 16 レスポンダーを対象とした PASI90、IGA 0/1、PASI100 及び IGA 0 改善の持続 – Pool E2（NRI）

	PASI90 改善率		IGA 0/1 改善率		PASI100 改善率		IGA 0 改善率	
評価時点	BKZ 320mg Q4W 群 N=516 n (%)	BKZ 320mg Q8W 群 N=237 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=511 n (%)	BKZ 320mg Q8W 群 N=234 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=355 n (%)	BKZ 320mg Q8W 群 N=182 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=361 n (%)	BKZ 320mg Q8W 群 N=182 n (%)
Week 28	486 (94.2)	222 (93.7)	471 (92.2)	218 (93.2)	310 (87.3)	161 (88.5)	315 (87.3)	162 (89.0)
Week 40	468 (90.7)	212 (89.5)	456 (89.2)	214 (91.5)	302 (85.1)	155 (85.2)	307 (85.0)	156 (85.7)
Week 52	464 (89.9)	214 (90.3)	447 (87.5)	214 (91.5)	295 (83.1)	161 (88.5)	298 (82.5)	161 (88.5)

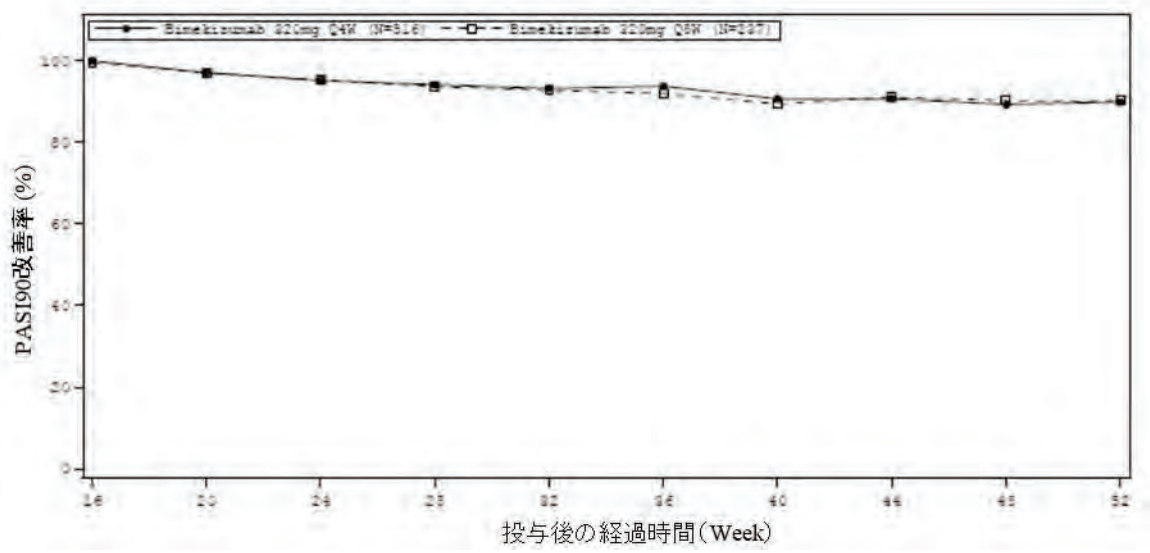
BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation

Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%).

Note: An IGA 0/1 response was defined as 0 (clear) or 1 (almost clear) with ≥2-category improvement from Baseline. An IGA 0 response was defined as 0 (clear) with ≥2-category improvement from Baseline. Only study participants with a Baseline IGA score of ≥2 were included in the analyses.

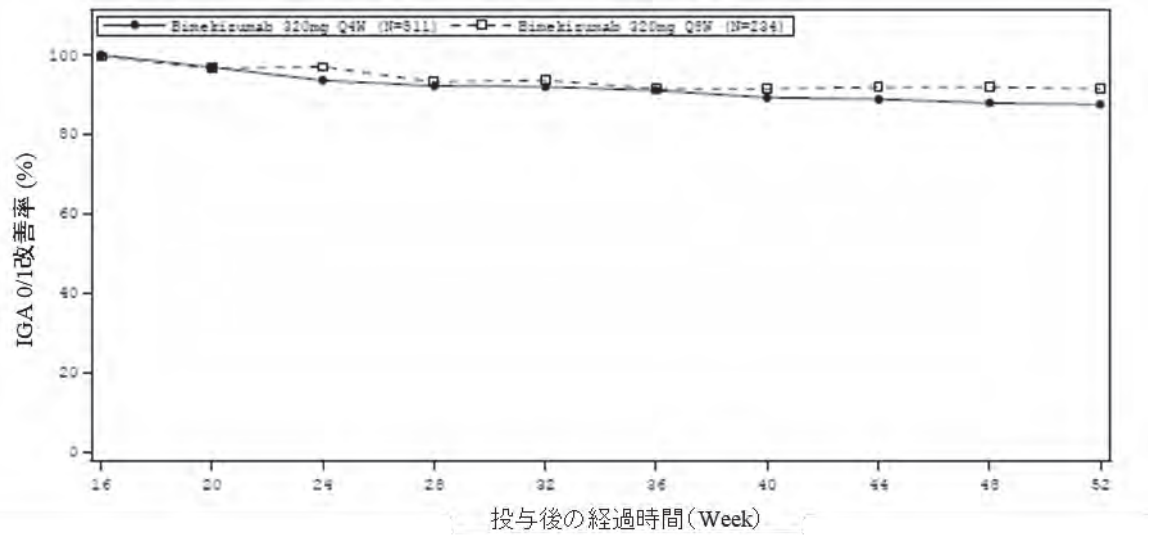
Data source(s): ISE Table 6.2.1, Table 6.2.2, Table 6.2.3, Table 6.2.4

図 3-10　Week 16 レスポンダーを対象とした維持期間の PASI90 改善率の推移 – Pool E2（NRI）



NRI：non-responder imputation
Data source(s): ISE Figure 1.2.1

図 3-11　Week 16 レスポンダーを対象とした維持期間の IGA 0/1 改善率の推移 – Pool E2（NRI）



NRI：non-responder imputation
Note: An IGA 0/1 response was defined as 0 (clear) or 1 (almost clear) with ≥2-category improvement from Baseline. Only study participants with a Baseline score of ≥2 were included in the analysis.
Data source(s): ISE Figure 1.2.2

（2）　scalp-IGA 改善率

ベースラインの scalp-IGA スコアが 2 以上であり、導入期間に 16 週間の BKZ 320mg Q4W の投与を受け scalp-IGA 0/1 改善を達成した被験者を対象に、Scalp-IGA 改善率を評価した。Pool E2 では、458 例が BKZ 320mg Q4W、219 例が BKZ 320mg Q8W の投与を受けた。これらの Week 16 の scalp-IGA レスポンダーのうち、ほとんどの被験者で BKZ の用法・用量に関わらず、維持期間終了時まで改善が維持された。

Week 48 の scalp-IGA 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 89.0%及び BKZ 320mg Q8W 群 93.2%であった。Week 52 の scalp-IGA 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群で 84.5%であった（ISE Table 6.2.5、Figure 1.2.5）。

（3） PASI スコアが 2 以下を達成した被験者の割合

維持期間の PASI スコアが 2 以下になった被験者の割合（Week 16 に PASI スコアが 2 以下になった被験者のみ対象）を表 3-8 に示した。

改善の持続を更に評価するため、Week 16 に PASI スコアが 2 以下となり、維持期間を通して改善が維持された Pool E2 の被験者数を割り出す事後解析を実施した。Week 16 に PASI スコアが 2 以下となった被験者のうち 90%の被験者で、維持期間の BKZ の用法・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、投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

表 3-8 維持期間の PASI スコアが 2 以下になった被験者の割合（Week 16 に PASI スコアが 2 以下になった被験者のみ対象） – Pool E2（NRI）

評価時点	BKZ 320mg Q4W 群 N=511 n (%)	BKZ 320mg Q8W 群 N=238 n (%)
Week 16	511 (100)	238 (100)
Week 28	486 (95.1)	224 (94.1)
Week 40	468 (91.6)	213 (89.5)
Week 52	460 (90.0)	215 (90.3)

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%).
Data source(s): ISE Post Hoc Table 6.3.3.5.1E2

Pool E2 では、PS0008 試験及び PS0013 試験のデータを用いて、これらの試験で BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W の継続投与を受けた被験者の改善の持続を評価するサブセット解析を実施した。この Pool E2 のサブセット解析では、Week 16 レスポンダーを対象とし、PASI90 改善率（ISE Table 6.2.11）、IGA 0/1 改善率（ISE Table 6.2.12）、PASI100 改善率（ISE Table 6.2.13）及び IGA 0 改善率（ISE Table 6.2.14）のみ要約した。これらのサブセット解析の結果は、Pool E2 の Week 16 レスポンダーの解析結果と同様であり、85%超の被験者で、維持期間の BKZ の用法・用量に関わらず Week 52 まで改善が維持された。

3.2.2.2 Week 16 に改善を達成しなかった被験者

少数の被験者が Week 16 に BKZ 320mg Q4W の投与で改善を達成しなかった（非レスポンダー）。これらの被験者のうち、ほとんどの被験者が Week 16 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。Week 52 までの維持期間の有効性の結果は、BKZ 320mg Q4W 群と BKZ 320mg Q8W 群で同様であった。

PS0008 試験及び PS0009 試験のデータを用いて、Week 16 非レスポンダーを対象とした、Week 52 までの改善を評価するサブセット解析を実施した。このサブセット解析には、ベースラインで BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、Week 16 に評価した評価項目で改善を達成せず、維持期間に BKZ 投与を 1 回以上受けた被験者が含められた。この非レスポンダーを対象としたサブセット解析では、PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率を評価した。この解析により、Week 16 に有効性評価項目で改善

の基準を達成しなかった被験者に BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W を継続投与した時の長期改善の評価が可能となった。

PASI90 改善率のサブセット解析では、Week 16 非レスポンダーのうち、46 例が BKZ 320mg Q4W の投与を、15 例が BKZ 320mg Q8W の投与を維持期間に受けた。これらの Week 16 非レスポンダーの多くが、維持期間の用法・用量に関わらず、Week 28 までに PASI90 改善を達成した（BKZ 320mg Q4W 群 52.2%及び BKZ 320mg Q8W 群 60.0%）。この改善は Week 52 まで維持された（BKZ 320mg Q4W 群 54.3%及び BKZ 320mg Q8W 群 53.3%）（ISE Table 6.2.9、Figure 1.2.9）。

IGA 0/1 改善率のサブセット解析では、Week 16 非レスポンダーのうち、50 例が BKZ 320mg Q4W の投与を、18 例が BKZ 320mg Q8W の投与を維持期間に受けた。これらの Week 16 非レスポンダーの多くが、維持期間の用法・用量に関わらず、Week 28 までに IGA 0/1 改善を達成した（BKZ 320mg Q4W 群 52.0%及び BKZ 320mg Q8W 群 61.1%）。この改善は Week 52 まで維持された（BKZ 320mg Q4W 群 52.0%及び BKZ 320mg Q8W 群 61.1%）（ISE Table 6.2.10、Figure 1.2.10）。

3.2.3 部分集団における結果

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用法・用量間（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mgQ8W）で評価した。評価した部分集団に関しては 1.4.2 項に示した。

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、臨床的に意義のある改善が一貫して認められた。認められた改善は、全体及び維持期間の用法・用量間（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）でおおむね同様であった。Pool E2 のすべての部分集団では、Week 16 レスポンダーのほとんどで Week 52 まで改善が維持された（ISE Table 6.2.6、Table 6.2.7、Table 6.2.8）。

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）、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・用量間の一部で違いが認められた。これらの部分集団の被験者数は少ないため、表 3-9 に要約した一部の部分集団及びすべての部分集団の結果（ISE Table 6.2.6、Table 6.2.7、Table 6.2.8）の解釈には注意が必要である。

表 3-9　Week 16 レスポンダーを対象とした Week 52 の改善の部分集団解析の要約 – Pool E2（NRI）

部分集団	PASI90 改善率		IGA 0/1 改善率		PASI100 改善率	
	BKZ 320mg Q4W 群 N=516 n/Nsub (%)	BKZ 320mg Q8W 群 N=237 n/Nsub (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=511 n/Nsub (%)	BKZ 320mg Q8W 群 N=234 n/Nsub (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=355 n/Nsub (%)	BKZ 320mg Q8W 群 N=182 n/Nsub (%)
年齢グループ						
40 歳未満	179/202 (88.6)	77/88 (87.5)	177/201 (88.1)	77/87 (88.5)	119/137 (86.9)	57/66 (86.4)
40～65 歳未満	249/277 (89.9)	116/127 (91.3)	238/274 (86.9)	118/125 (94.4)	156/194 (80.4)	91/100 (91.0)
65 歳以上	36/37 (97.3)	21/22 (95.5)	32/36 (88.9)	19/22 (86.4)	20/24 (83.3)	13/16 (81.3)
人種						
白人	382/422 (90.5)	199/218 (91.3)	374/422 (88.6)	201/216 (93.1)	253/298 (84.9)	152/169 (89.9)
非白人	82/94 (87.2)	15/19 (78.9)	73/89 (82.0)	13/18 (72.2)	42/57 (73.7)	9/13 (69.2)
地理的地域						
北米	150/177 (84.7)	82/97 (84.5)	149/180 (82.8)	84/99 (84.8)	96/123 (78.0)	62/75 (82.7)
西欧	47/54 (87.0)	24/27 (88.9)	46/54 (85.2)	25/26 (96.2)	23/31 (74.2)	13/15 (86.7)
中欧/東欧	204/212 (96.2)	100/104 (96.2)	198/209 (94.7)	98/102 (96.1)	148/159 (93.1)	82/88 (93.2)
アジア/オーストラリア	63/73 (86.3)	8/9 (88.9)	54/68 (79.4)	7/7 (100)	28/42 (66.7)	4/4 (100)
ベースラインの体重						
120kg 以下	435/482 (90.2)	194/215 (90.2)	418/477 (87.6)	196/214 (91.6)	284/342 (83.0)	149/168 (88.7)
120kg 超	29/34 (85.3)	20/22 (90.9)	29/34 (85.3)	18/20 (90.0)	11/13 (84.6)	12/14 (85.7)
ベースラインの疾患重症度						
PASI スコア 20 未満	239/267 (89.5)	127/143 (88.8)	232/270 (85.9)	129/144 (89.6)	159/185 (85.9)	96/111 (86.5)
PASI スコア 20 以上	225/249 (90.4)	87/94 (92.6)	215/241 (89.2)	85/90 (94.4)	136/170 (80.0)	65/71 (91.5)
乾癬に対する全身療法の経験						
あり	376/413 (91.0)	169/183 (92.3)	359/406 (88.4)	167/180 (92.8)	247/289 (85.5)	131/148 (88.5)
なし	88/103 (85.4)	45/54 (83.3)	88/105 (83.8)	47/54 (87.0)	48/66 (72.7)	30/34 (88.2)

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation
Note: Nsub includes all study participants in each subgroup under a given treatment regardless of whether or not a study participant had missing data at Week 52.
Data source(s): ISE Table 6.2.6, Table 6.2.7, Table 6.2.8

Week 16 レスポンダーを対象とした Pool E2 では、中和抗体の発現状況は有効性に影響を及ぼさなかった。BKZ 320mg Q4W 群では、中和抗体陰性の被験者と比較して、中和抗体陽性の被験者で Week 52 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率が高かったが、BKZ 320mg Q8W 群ではわずかに反対の傾向が認められた（ISE Table 6.2.6、Table 6.2.7）。中和抗体の発現状況別の部分集団解析では、PASI100 改善率で特筆すべき差は認められなかった（ISE Table 6.2.8）。

Week 16 レスポンダーの Week 52 の PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率及び PASI100 改善率の部分集団解析の結果を図で示した（ISE Figure 1.2.6、Figure 1.2.7、Figure 1.2.8）。

PS0008 試験及び PS0013 試験のデータを用いた Pool E2 のサブセット解析では、Week 16 レスポンダーを対象に、Week 52 の PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率及び PASI100 改善率の部分集団解析を要約した（ISE Table 6.2.15、Table 6.2.16、Table 6.2.17、Figure 1.2.15、Figure 1.2.16、Figure 1.2.17）。Pool E2 のサブセットの部分集団解析の結果は、Pool E2 の部分集団解析の結果とおおむね一致していた。

3.3 実薬対照との有効性の比較

PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0015 試験では、BKZ と実薬対照［アダリムマブ（PS0008 試験）、ウステキヌマブ（PS0009 試験）及びセクキヌマブ（PS0015 試験）］間で有効性を比較した。

これらの試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目の結果の要約を本項に示した。詳細な結果については、PS0008 Interim CSR Section 8、PS0009 Interim CSR Section 8 及び PS0015 Interim CSR Section 8 に示した。

3.3.1 アダリムマブとの有効性の比較

PS0008 試験では、複合主要評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）で、アダリムマブに対する BKZ の優越性が確認された（PASI90 改善率：全 BKZ 群 86.2%及びアダリムマブ群 47.2%、IGA 0/1 改善率：全 BKZ 群 85.3%及びアダリムマブ群 57.2%）。この差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり、Week 16 の PASI90 改善率のアダリムマブに対するオッズ比は 7.459（95%信頼区間：4.709～11.816、p<0.001）及び Week 16 の IGA 0/1 改善率のアダリムマブに対するオッズ比は 4.341（95%信頼区間：2.785～6.765、p<0.001）であった（表 2-1）。また、Week 16 の PASI100 改善率は、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で高く（全 BKZ 群 60.8%及びアダリムマブ群 23.9%、p<0.001）、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある投与群間の差が認められた（表 2-2）。Week 4 の PASI75 改善率で、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で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（PS0008 Interim CSR Section 8.2.2）。

Week 24 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率は、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で高く（PASI90 改善率：全 BKZ 群 85.6%及びアダリムマブ群 51.6%、IGA 0/1 改善率：全 BKZ 群 86.5%及びアダリムマブ群 57.9%、p<0.001）、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（表 2-3）。

導入期間及び Week 24 までのその他の有効性評価項目［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 の指標（DLQI 改善率等）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 改善率等）］でも、BKZ 320mg Q4W の投与開始後、アダリムマブと比較して、一貫して速やかかつ持続的な臨床的に意義のある改善が認められた。

PS0008 試験では、すべてのアダリムマブ群の被験者が Week 24 に BKZ 320mg Q4W の投与に切り替え、Week 28（BKZ 投与へ切替え後最初の評価時点）に PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の速やかな改善が認められた。Week 40（BKZ 投与へ切替え後 16 週）に、アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と同程度となり、いずれの投与群も Week 56 まで同様の改善が持続した（2.1.1.3.10.1 項：PASI90 改善率、2.1.1.3.10.2 項：IGA 0/1 改善率）。

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 24 以降早くて次の評価時点までに、その他の有効性評価項目でも臨床的改善が認められ、ベースラインから BKZ 投与に割り付けられた被験者とおおむね同様に Week 56 まで改善は持続した。

3.3.2 ウステキヌマブとの有効性の比較

PS0009 試験では、複合主要評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）で、ウステキヌマブに対する BKZ 320mg Q4W の優越性が確認された（PASI90 改善率：BKZ 320mg Q4W 群 85.0%及びウステキヌマブ群 49.7%、IGA 0/1 改善率：BKZ 320mg Q4W 群 84.1%及びウステキヌマブ群 53.4%）。この差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり、Week 16 の PASI90 改善率のウステキヌマブに対するオッズ比は 6.056（95%信頼区間：3.874～9.466、p<0.001）及び Week 16 の IGA 0/1 改善率のウステキヌマブに対するオッズ比は 4.809（95%信頼区間：3.096～7.470、p<0.001）であった（表 2-4）。また、Week 16 の PASI100 改善率は、ウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高く（BKZ 320mg Q4W 群 58.6%及びウステキヌマブ群 20.9%、名目上の p<0.001）、臨床的に意義のある投与群間の差が認められた（表 2-5）。Week 4 の PASI75 改善率で、ウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で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（PS0009 Interim CSR Section 8.2.3）。

BKZ 320mg Q4W 群では、Week 16～52 まで PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の持続が認められ、Week 52 の 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、BKZ 320mg Q4W 群で高かった（PASI90 改善率：BKZ 320mg Q4W 群 81.6%及びウステキヌマブ群 55.8%、IGA 0/1 改善率：BKZ 320mg Q4W 群 77.9%及びウステキヌマブ群 60.7%、p<0.001）。これらの差も統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるものであった（表 2-6）。

患者の自覚症状（疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく PSD 改善率）及び患者に大きな影響をもたらす病変領域（scalp-IGA 0/1 改善率）含む乾癬症状の評価項目で、Week 16 にウステキヌマブと比較して、BKZ 320mg Q4W 群で臨床的に意義のある改善が認められた。

その他の有効性評価項目［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 の指標（DLQI 改善率等）並びに患者に大きな影響をもたらす病変領域の指標（pp-IGA 0/1 改善率及び mNAPSI 改善率等）］でも、BKZ 320mg Q4W の投与開始後、ウステキヌマブと比較して、一貫して速やかかつ持続的な臨床的に意義のある改善が認められた。

3.3.3 セクキヌマブとの有効性の比較

PS0015 試験では、主要評価項目（Week 16 の PASI100 改善率）で、セクキヌマブに対する BKZ 320mg Q4W の優越性が確認された（BKZ 320mg Q4W 群 61.7%及びセクキヌマブ群 48.9%）。この差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり、Week 16 の PASI100 改善率のセクキヌマブに対するオッズ比は 1.715（95%信頼区間：1.273～2.312、p<0.001）であった（表 2-9）。

本試験の Week 16～48 まで、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（BKZ 320mg Q4W 投与を継続）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（Week 16 に BKZ 320mg Q8W 群に再割付け）では PASI100 改善率が持続し、Week 48 の PASI100 改善率は、セクキヌマブ群（48.3%）と比較して高く（BKZ Q4W/Q8W 群 66.0%、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 73.5%、いずれも p<0.001）、Week 48 までの全評価時点でセクキヌマブ群より高かった（表 2-10、図 2-31、図 2-32）。

PS0015 試験では、BKZ 投与とセクキヌマブ投与の比較について、順位付けされたすべての副次目的が達成された。BKZ 投与後、Week 4 の PASI75 改善率（乾癬症状の速やかな改善の指標）及び Week 48 の PASI100 改善率（乾癬症状の完全消失の指標の持続又は上昇）に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある変化が認められた。Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率（乾癬症状及び重症度の指標）に臨床的に意義のある改善が認められた（2.5.1.2 項）。

その他の有効性評価項目［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 の指標（DLQI 改善率等）並びに scalp-IGA 0/1 改善率］で、BKZ 投与により、セクキヌマブ投与と比較して、一貫して速やかかつ持続的な臨床的に意義のある改善が認められた（2.5.1.3 項）。ベースラインに掌蹠病変及び爪病変を有する被験者を対象とした Week 48 の pp-IGA 0/1 改善率、mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率は、セクキヌ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で高い又はわずかに高かった（PS0015 Interim CSR Section 8.3）。

3.4 日本人集団の有効性

3.4.1 日本人尋常性乾癬患者集団の有効性

3.4.1.1 PS0009 試験

PS0009 試験の日本人集団の結果を本項に示した。詳細については M2.7.6 項に示した。

3.4.1.1.1 被験者の内訳及びベースライン特性

PS0009 試験では、導入期間に無作為化された被験者 567 例のうち、108 例（BKZ 320mg Q4W 群 62 例、PBO 群 17 例及びウステキヌマブ群 29 例）が日本人であった。

被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性に関する日本人集団の結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。日本人集団及び全体集団間で認められた差は、有効性の結果に影響を与えるものではなかった。日本人集団は被験者数が少ないことから、日本人集団と全体集団の比較の解釈には注意が必要である（PS0009 Interim CSR Section 7.6、M2.7.6 項）。

3.4.1.1.2 有効性の結果

複合主要評価項目及びその感度分析、副次評価項目及びその他の評価項目に関する日本人集団における有効性の結果は、全体集団の結果と全体的に一致していた。日本人集団における BKZ 320mg Q4W と PBO 又はウステキヌマブの比較に用いた p 値は、いずれも名目上の p 値であった（PS0009 Interim CSR Section 8.6）。

乾癬病変領域及び重症度（PASI90 改善率）において、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。Week 16 の PASI90 改善率は PBO 群（5.9%）及びウステキヌマブ群（51.7%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（85.5%）で高く、PBO に対するオッズ比は 94.889（95%信頼区間：10.947～822.699、p<0.001）及びウステキヌマブに対す

るオッズ比は 5.369（95%信頼区間：1.940～14.858、p<0.001）であった（PS0009 Interim CSR Table 6.1.1.2.2）。

乾癬重症度（IGA 0/1 改善率）において、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。Week 16 の IGA 0/1 改善率は PBO 群（0%）及びウステキヌマブ群（48.3%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（82.3%）で高く、PBO に対するオッズ比は 61.211（95%信頼区間：7.106～527.290、p<0.001）及びウステキヌマブに対するオッズ比は 5.063（95%信頼区間：1.887～13.583、p<0.001）であった（PS0009 Interim CSR Table 6.1.1.2.2）。

日本人集団における PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の臨床的に意義のある改善は、Week 52 まで維持された。Week 52 の PASI90 改善率は、ウステキヌマブ群（48.3%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（80.6%）で高かった（オッズ比 4.186、p=0.003）。また、Week 52 の IGA 0/1 改善率も、ウステキヌマブ群（44.8%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（74.2%）で高かった（オッズ比 3.501、p=0.007）（PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.2）。

PBO 群（0%）及びウステキヌマブ群（13.8%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（51.6%）で Week 16 の PASI100 改善率の臨床的に意義のある差が認められた（PBO に対するオッズ比 14.647 及びウステキヌマブに対するオッズ比 6.552、p<0.001）（PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.2）。

Week 52 の PASI100 改善率は、ウステキヌマブ群（27.6%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（50.0%）で高かった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.8.2）。

3.4.1.2 PS0014 試験コホート B

PS0014 試験コホート B の結果を本項に示した。PS0014 試験コホート A 及びコホート B の詳細な結果については、M2.7.6 項に示した。

3.4.1.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

PS0014 試験コホート B の対象集団のうち、尋常性乾癬を有する被験者は 45 例であった。Week 16～48 に移行した被験者の割合は大きく、95.6%（43/45 例）であった。1 例が同意撤回（2.2%）のため Week 16 以前に試験を中止し、1 例が有害事象（2.2%）のため Week 16 に試験を中止した（PS0014 Interim CSR Table 1.3.1b）。

Week 16～48 に移行し Week 48 を完了した尋常性乾癬を有する被験者の割合は高く、95.3%（41/43 例）であった。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（4.7%）であった（PS0014 Interim CSR Table 1.3.2b）。

尋常性乾癬を有する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いた。人口統計学的特性及びベースライン特性の要約表は M2.7.4.5.1.2.3 項に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の平均年齢は 48.8 歳（範囲：21～78 歳）であった。ほとんどの被験者が男性（80.0%）、全被験者がアジア人（日本人、100%）であった。体重の平均値は 75.95kg、BMI の平均値は 27.07kg/m^2 であった（PS0014 Interim CSR Table 3.1.1b）。病変 BSA 及び PASI スコアの平均値はそれぞれ 36.0%及び 23.10 であり、全被験者が IGA スコア 3 以上であった（PS0014 Interim CSR Table 3.2.1b）。

3.4.1.2.2 有効性の結果

コホート B の尋常性乾癬を有する被験者は、BKZ 320mg を Q4W で Week 16 まで投与し、その後 Q8W で Week 48 まで投与した。特に記載のない限り、コホート B の尋常性乾癬を有する被験者の有効性の結果は NRI 法又は多重代入法を用いて示した。

尋常性乾癬を有する被験者では、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）が速やかに示された。Week 48 の乾癬の病変範囲と重症度（PASI90 及び IGA 0/1）において、持続的かつ臨床的に意義のある改善が認められた。

尋常性乾癬を有する被験者では、BKZ 投与により、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）が示され、Week 48 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、持続的かつ臨床的に意義のある改善が認められた。これらのその他の有効性評価項目の結果は PS00014 Interim CSR Section 9.2 に示した。

3.4.1.2.2.1 PASI90 改善率

コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団（CBPSO-FAS）及びコホート B 最大の解析対象集団（CB-FAS）を対象とした評価時点別の PASI90 改善率［CBPSO-FAS-NRI 及び CB-FAS-欠測値の補完を行わないデータ（OC）］を表 3-10 に示した。PASI90 改善率の推移（CBPSO-FAS-NRI）を図 3-12 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の PASI90 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 51.1%（Week 4）となり、Week 16 に 91.1%に上昇し、Week 48（75.6%）までおおむね持続した。

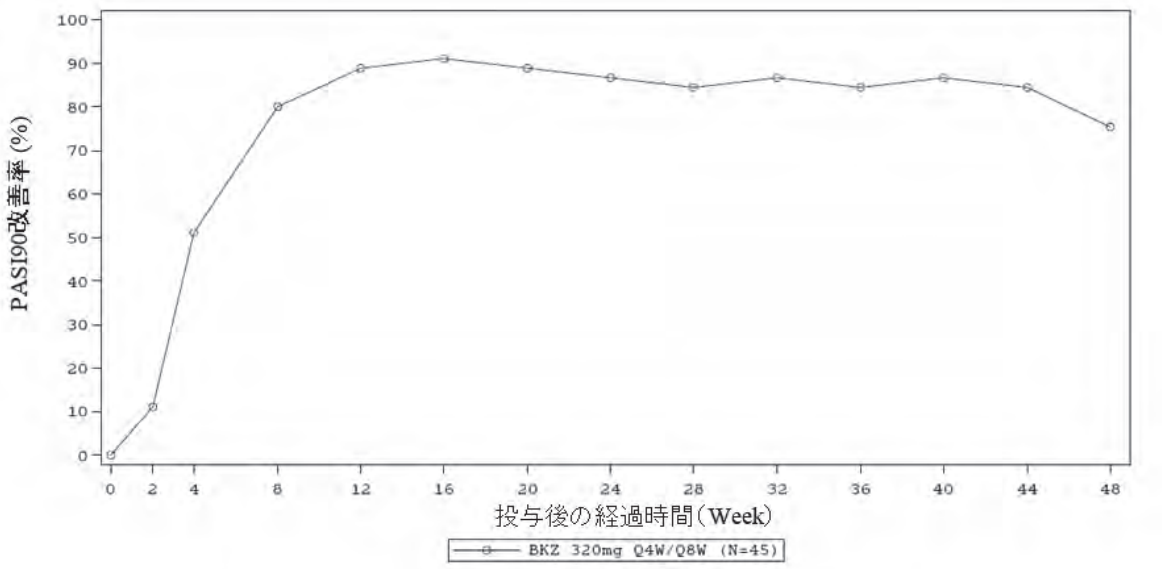
表 3-10 尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の PASI90 改善率（CBPSO-FAS、NRI 及び CB-FAS、OC）

	PSO 被験者 N=45
Week 4 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 23 (51.1) 23/45 (51.1)
Week 8 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 36 (80.0) 36/45 (80.0)
Week 12 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 40 (88.9) 40/44 (90.9)
Week 16 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 41 (91.1) 41/44 (93.2)
Week 24 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 39 (86.7) 39/43 (90.7)
Week 32 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 39 (86.7) 39/42 (92.9)
Week 40 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 39 (86.7) 39/42 (92.9)
Week 48 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 34 (75.6) 34/41 (82.9)

	PSO 被験者 N=45

BKZ：ビメキズマブ、CB-FAS：コホート B 最大の解析対象集団、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PSO：尋常性乾癬
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders.
Note: Nsub represented the number of participants with a nonmissing measurement for PASI at the given week, and percentages were calculated accordingly (OC).
Note: PASI90 was defined as an improvement (reduction) of at least 90% in the PASI score compared to Baseline.
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. PSO participants received BKZ 320mg Q8W after Week 16.
Data sources: PS0014 Interim CSR Table 6.2.1b, Table 6.2.2b

図 3-12　尋常性乾癬を有する被験者の PASI90 改善率の推移（CBPSO-FAS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PSO：尋常性乾癬
Note: Only participants with PSO were included. All participants started with BKZ 320mg Q4W and switched to BKZ 320mg Q8W after Week 16. Two PSO participants discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
Data source: PS0014 Interim CSR Figure 1.1.1b

3.4.1.2.2.2　IGA 改善率

（1）　IGA 0/1 改善率

尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の IGA 0/1 改善率（CBPSO-FAS-NRI 及び OC）を表 3-11 に示した。IGA 0/1 改善率の推移（CBPSO-FAS-NRI）を図 3-13 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 37.8%（Week 4）となり、Week 16（82.2%）にかけて上昇し、Week 48（71.1%）まで持続した。

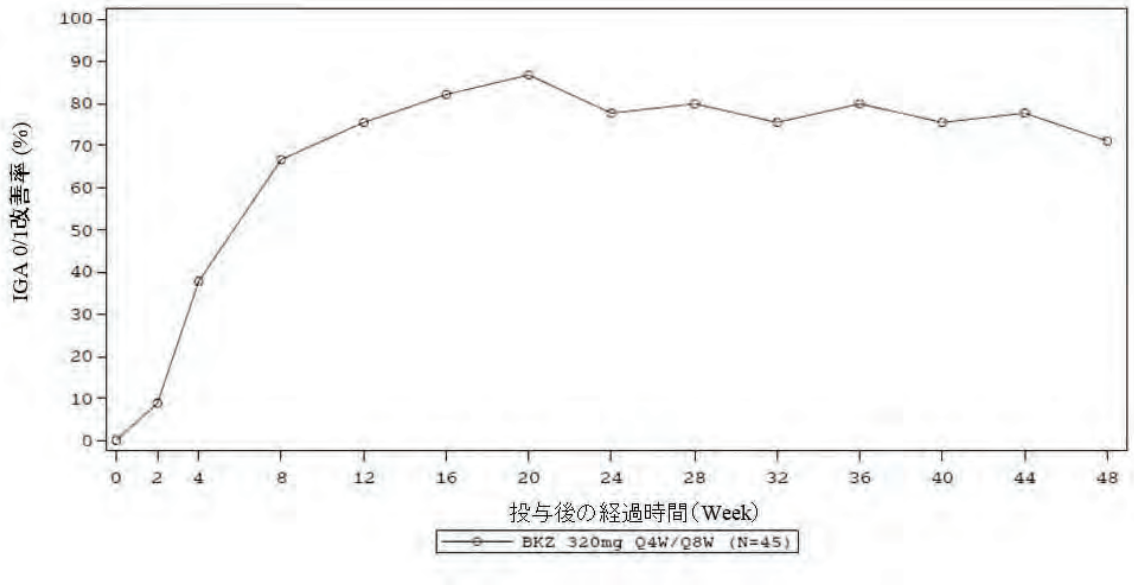
表 3-11　尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の IGA 0/1 改善率（CBPSO-FAS、NRI 及び OC）

	PSO 被験者 N=45
Week 4	
n (%) (NRI)	17 (37.8)
n/Nsub (%) (OC)	17/45 (37.8)
Week 8 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 30 (66.7) 30/45 (66.7)
Week 12	

	PSO 被験者 N=45
n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	34 (75.6) 34/44 (77.3)
Week 16 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 37 (82.2) 37/44 (84.1)
Week 24 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 35 (77.8) 35/43 (81.4)
Week 32 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 34 (75.6) 34/42 (81.0)
Week 40 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 34 (75.6) 34/42 (81.0)
Week 48 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 32 (71.1) 32/41 (78.0)

BKZ：ビメキズマブ、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PSO：尋常性乾癬
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%) row.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of participants with a nonmissing measurement at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: IGA 0/1 response was defined as an IGA score of Clear [0] or Almost Clear [1] with at least a 2-category improvement from Baseline.
Note: Only participants with an IGA of 2 or greater at Baseline were included.
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. PSO participants received BKZ 320mg Q8W after Week 16.
Note: Two PSO participants discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
Data sources: PS0014 Interim CSR Table 6.6.1b, Table 6.6.2b

図 3-13　尋常性乾癬を有する被験者の IGA 0/1 改善率の推移（CBPSO-FAS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PSO：尋常性乾癬
Note: IGA 0/1 response is defined as IGA score of Clear [0] or Almost clear [1] with at least a two-category improvement relative to Baseline.
Note: Only participants with PSO were included. All participants started with BKZ 320mg Q4W and switched to BKZ 320mg Q8W after Week 16. Two PSO participants discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
Data source: PS0014 Interim CSR Figure 1.3.2b

（2） IGA 0 改善率

尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の IGA 0 改善率（CBPSO-FAS-NRI 及び OC）を表 3-12 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の IGA 0 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後 Week 4 に 13.3%となり、Week 16（44.4%）にかけて上昇し、Week 48（46.7%）まで持続した。

表 3-12 尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の IGA 0 改善率（CBPSO-FAS、NRI 及び OC）

	PSO 被験者 N=45
Week 4 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 6 (13.3) 6/45 (13.3)
Week 8 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 11 (24.4) 11/45 (24.4)
Week 12 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 17 (37.8) 17/44 (38.6)
Week 16 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 20 (44.4) 20/44 (45.5)
Week 24 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 17 (37.8) 17/43 (39.5)
Week 32 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 22 (48.9) 22/42 (52.4)
Week 48 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 21 (46.7) 21/41 (51.2)

BKZ：ビメキズマブ、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PSO：尋常性乾癬
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%) row.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of participants with a nonmissing measurement at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: IGA 0 response was defined as an IGA score of Clear [0] with at least a 2-category improvement from Baseline.
Note: Only participants with an IGA of 2 or greater at Baseline were included.
Note: Two PSO participants discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. Study participants with PSO received BKZ 320mg Q8W after Week 16.
Data sources: PS0014 Interim CSR Table 6.5.1b, Table 6.5.2b

3.4.1.2.2.3 PASI 改善率

（1） PASI100 改善率

尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の PASI100 改善率（CBPSO-FAS-NRI 及び CB-FAS-OC）を表 3-13 に示した。PASI100 改善率の推移（CBPSO-FAS-NRI）を図 3-14 に示した。

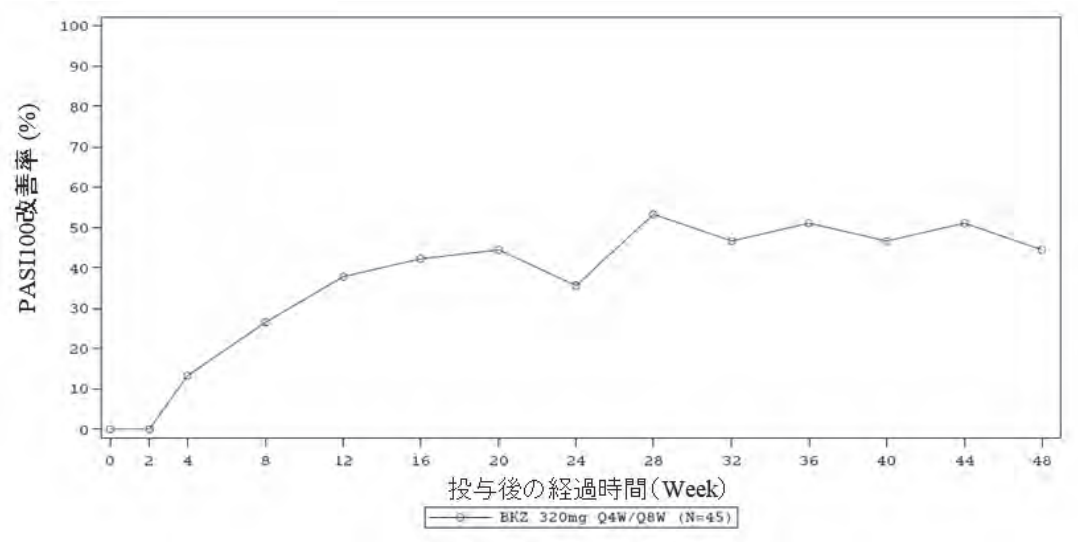
尋常性乾癬を有する被験者の PASI100 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後 Week 4 に 13.3%となり、Week 16（42.2%）にかけて上昇し、Week 48（44.4%）まで持続した。

表 3-13　尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の PASI100 改善率（CBPSO-FAS、NRI 及び CB-FAS、OC）

	PSO 被験者 N=45
Week 4 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 6 (13.3) 6/45 (13.3)
Week 8 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 12 (26.7) 12/45 (26.7)
Week 12 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 17 (37.8) 17/44 (38.6)
Week 16 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 19 (42.2) 19/44 (43.2)
Week 24 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 16 (35.6) 16/43 (37.2)
Week 32 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 21 (46.7) 21/42 (50.0)
Week 48 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 20 (44.4) 20/41 (48.8)

BKZ：ビメキズマブ、CB-FAS：コホート B 最大の解析対象集団、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PSO：尋常性乾癬
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders.
Note: Nsub represented the number of participants with a nonmissing measurement for PASI at the given week, and percentages were calculated accordingly (OC).
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. PSO participants received BKZ 320mg Q8W after Week 16.
Note: Two PSO participants discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
Note: Only participants with PASI score >0 at Baseline were included.
Note: PASI100 was defined as an improvement (reduction) of at least 100% in the PASI score compared to Baseline.
Data sources: PS0014 Interim CSR Table 6.3.1b, Table 6.3.2b

図 3-14　尋常性乾癬を有する被験者の PASI100 改善率の推移（CBPSO-FAS、NRI）



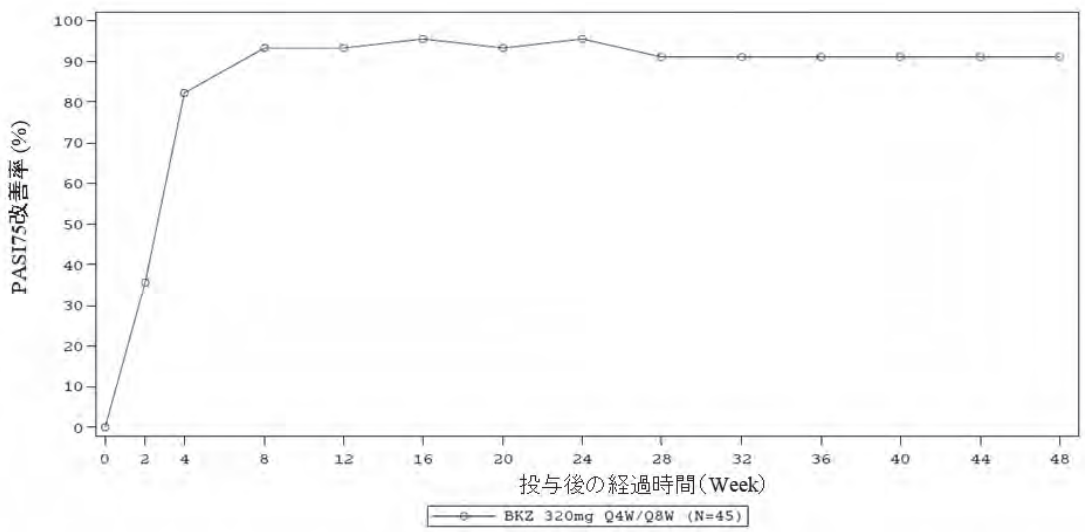
BKZ：ビメキズマブ、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PSO：尋常性乾癬
Note: Only participants with PSO were included. All participants started with BKZ 320mg Q4W and switched to BKZ 320mg Q8W after Week 16.
Note: Two PSO participants discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
Data source: PS0014 Interim CSR Figure 1.1.4b

（2） PASI75 改善率

尋常性乾癬を有する被験者の PASI75 改善率の推移（CBPSO-FAS-NRI）を図 3-15 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の PASI75 改善率（CBPSO-FAS-NRI 及び CB-FAS-OC）は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 82.2%（Week 4）となり、Week 16（95.6%）にかけて上昇し、Week 48（91.1%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.1.1b、Table 6.1.2b）。

図 3-15 尋常性乾癬を有する被験者の PASI75 改善率の推移（CBPSO-FAS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PSO：尋常性乾癬
Note: Only participants with PSO were included. All participants started with BKZ 320mg Q4W and switched to BKZ 320mg Q8W after Week 16.
Note: Two PSO participants discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
Data source: PS0014 Interim CSR Figure 1.1.7b

3.4.1.2.2.4 DLQI 改善率

尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（CBPSO-FAS-NRI 及び CB-FAS-OC）を表 3-14 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の DLQI 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後、ベースライン（13.3%）から Week 4（60.0%）にかけて速やかに上昇し、Week 16（66.7%）及び Week 48（64.4%）まで持続した。

表 3-14 尋常性乾癬を有する被験者の評価時点別の DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（CBPSO-FAS、NRI 及び CB-FAS、OC）

	PSO 被験者 N=45
Week 4 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 27 (60.0) 27/45 (60.0)
Week 8 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 26 (57.8) 26/45 (57.8)

	PSO 被験者 N=45
Week 12 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 31 (68.9) 31/44 (70.5)
Week 16 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 30 (66.7) 30/44 (68.2)
Week 24 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 30 (66.7) 30/43 (69.8)
Week 48 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 29 (64.4) 29/41 (70.7)

BKZ：ビメキズマブ、CB-FAS：コホート B 最大の解析対象集団、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PSO：尋常性乾癬
Note: For NRI, participants with missing data at a given week were counted as nonresponders.
Note: Nsub represented the number of participants with a nonmissing measurement for DLQI at the given week, and percentages were calculated accordingly (OC).
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. Study participants with PSO received BKZ 320mg Q8W after Week 16.
Data sources: PS0014 Interim CSR Table 6.11.4b, Table 6.11.5b

3.4.1.2.2.5 結論

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、持続的かつ臨床的に意義のある改善が認められた。

3.4.2 日本人膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症患者集団（PS0014 試験コホート B）

3.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

コホート B Week 16 安全性解析対象集団（CB-W16SS）を対象とした膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の Week 16～48 の内訳を表 3-15 に示した。

PS0014 試験コホート B には、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 例が組み入れられた。膿疱性乾癬を有する被験者 10 例及び乾癬性紅皮症を有する被験者 11 例すべてが Week 0～16 を完了し、Week 16～48 に移行した（PS0014 Interim CSR Table 1.3.1b）。

Week 16～48 に移行し Week 48 を完了した被験者の割合は高く、膿疱性乾癬を有する被験者で 90.0%（9/10 例）及び乾癬性紅皮症を有する被験者で 90.9%（10/11 例）であった。Week 16 に BKZ 320mg 投与を Q4W から Q8W に切り替えた被験者は、膿疱性乾癬を有する被験者では 6/10 例、乾癬性紅皮症を有する被験者では 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では BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の 1 例（16.7%）、乾癬性紅皮症を有する被験者では BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例（10.0%）であった（PS0014 Interim CSR Table 1.3.2b）。

表 3-15　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の Week 16～48 の内訳（CB-W16SS）

	GPP 被験者			EP 被験者		
	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=4 n (%)	全 BKZ 群 N=10 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=1 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=10 n (%)	全 BKZ 群 N=11 n (%)
Week 16～48 移行例	6 (100)	4 (100)	10 (100)	1 (100)	10 (100)	11 (100)
Week 48 完了例	5 (83.3)	4 (100)	9 (90.0)	1 (100)	9 (90.0)	10 (90.9)
Week 16～48 中止例	1 (16.7)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (9.1)
中止理由						
有害事象	1 (16.7)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (9.1)

BKZ：ビメキズマブ、CB-W16SS：コホート B Week 16 安全性解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬

Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. GPP and EP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP and EP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.

Note: A participant was considered to have completed the Week 48 if they have either completed the Week 48 visit or received study medication from Week 48 onwards.

Note: A participant was considered to start the Week 16 to Week 48 period if the first injection in the period on or after Week 16 visit was performed.

Data source: PS0014 Interim CSR Table 1.3.2b

膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症を有する被験者のベースライン特性は、中等度～重度の膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症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ベースライン特性の要約表は M2.7.4.1.4.2.2 項に示した。

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/m^2 であった（PS0014 Interim CSR Table 3.1.1b）。病変 BSA 及び PASI スコアの平均値はそれぞれ 28.0%及び 16.47 であった。10 例中 7 例が IGA スコア 3 以上、JDA 重症度分類スコアの平均値は 3.3 であった。IGA スコア及び PASI スコアが 0 の被験者が 1 例組み入れられた（PS0014 Interim CSR Table 3.2.1b）。

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%）及びアジア人（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/m^2 であった（PS0014 Interim CSR Table 3.1.1b）。病変 BSA 及び PASI スコアの平均値はそれぞれ 86.1%及び 45.35 であった。全被験者が IGA スコア 4 であった（PS0014 Interim CSR Table 3.2.1b）。

3.4.2.2 有効性の結果

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では、Week 16 に IGA 0/1 改善を達成した場合は、Week 48 まで BKZ 320mg の投与を Q4W から Q8W に切り替えた。特に記載のない限り、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の有効性の結果は OC 法を用いて示した。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の数は少ないため、有効性の結果の解釈には注意が必要である。

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）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 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。

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。

膿疱性乾癬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。これらのその他の有効性評価項目の結果は PS00014 Interim CSR Section 9.2 に示した。

3.4.2.2.1 PASI90 改善率

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の PASI90 改善率（CB-FAS-OC）を表 3-16 に示した。

膿疱性乾癬を有する被験者の PASI90 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 44.4%（Week 4、4/9 例）となり、Week 16 に 77.8%（7/9 例）に上昇した。投与群別の PASI90 改善率は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 80.0%（4/5 例）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 75.0%（3/4 例）、Week 48 にそれぞれ 60.0%（3/5 例）及び 75.0%（3/4 例）で持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.2.2b）。なお、1 例がベースラインに PASI スコアが 0 であり、当該被験者については、ベースライン以降の PASI 改善率の算出はできなかった。

乾癬性紅皮症を有する被験者の PASI90 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 27.3%（Week 4、3/11 例）となり、Week 16 に 72.7%（8/11 例）に上昇した。その後、Week 48 に 100%（10/10 例）となり、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群共に、PASI90 改善率は持続した。

表 3-16 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の PASI90 改善率（CB-FAS、OC）

	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 4 n/Nsub (%) (OC)	4/9 (44.4)	3/11 (27.3)
Week 8 n/Nsub (%) (OC)	6/9 (66.7)	5/11 (45.5)
Week 12 n/Nsub (%) (OC)	5/9 (55.6)	7/11 (63.6)
Week 16 n/Nsub (%) (OC)	7/9 (77.8)	8/11 (72.7)
Week 24 n/Nsub (%) (OC)	7/9 (77.8)	9/10 (90.0)
Week 32 n/Nsub (%) (OC)	8/9 (88.9)	9/10 (90.0)
Week 40 n/Nsub (%) (OC)	8/9 (88.9)	10/10 (100)
Week 48 n/Nsub (%) (OC)	6/9 (66.7)	10/10 (100)

BKZ：ビメキズマブ、CB-FAS：コホート B 最大の解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders.
Note: Nsub represented the number of participants with a nonmissing measurement for PASI at the given week, and percentages were calculated accordingly (OC).
Note: PASI90 was defined as an improvement (reduction) of at least 90% in the PASI score compared to Baseline.
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. GPP and EP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP and EP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.
Note: Only participants with PASI score >0 at Baseline were included. One GPP participant had a PASI score of 0 at Baseline and therefore a response cannot be calculated.
Data sources: PS0014 Interim CSR Table 6.2.2b

3.4.2.2.2 IGA 改善率

3.4.2.2.2.1 IGA 0/1 改善率

コホート B 膿疱性乾癬最大の解析対象集団（CBGPP-FAS）及びコホート B 乾癬性紅皮症最大の解析対象集団（CBEP-FAS）を対象とした評価時点別の IGA 0/1 改善率（CBGPP-FAS-OC 及び CBEP-FAS-OC）を表 3-17 に示した。

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者では、Week 16 に IGA 0/1 改善を達成した場合は、Week 48 まで BKZ 320mg の投与を Q4W から Q8W に切り替えた。一方で、Week 16 に IGA 0/1 改善を達成しなかった場合は、BKZ 320mg の投与を Q4W で継続した。

膿疱性乾癬を有する被験者の IGA 0/1 改善率は、Week 4 に 60.0%（6/10 例）で、Week 16（60.0%、6/10 例）まで同様であった。投与群別の IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16（100%、6/6 例）から Week 48（60.0%、3/5 例）にかけて低下し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 に 0%（0/4 例）、Week 48 に 25.0%（1/4 例）であった（PS0014 Interim CSR Table 6.6.5b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の IGA 0/1 改善率は、Week 4 及び 16 にいずれも 9.1%（1/11 例）であった。投与群別の IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 に 100%（1/1 例）で、Week 48（100%、1/1 例）まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 は 0%（0/10 例）で、Week 48 に 66.7%（6/9 例）に上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.6.4b）。

表 3-17　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の IGA 0/1 改善率（CBGPP-FAS 及び CBEP-FAS、OC）

	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 4 n/Nsub (%) (OC)	6/10 (60.0)	1/11 (9.1)
Week 8 n/Nsub (%) (OC)	6/10 (60.0)	3/11 (27.3)
Week 12 n/Nsub (%) (OC)	6/10 (60.0)	4/11 (36.4)
Week 16 n/Nsub (%) (OC)	6/10 (60.0)	1/11 (9.1)
Week 24 n/Nsub (%) (OC)	7/9 (77.8)	4/10 (40.0)
Week 32 n/Nsub (%) (OC)	7/9 (77.8)	6/10 (60.0)
Week 40 n/Nsub (%) (OC)	7/9 (77.8)	8/10 (80.0)
Week 48 n/Nsub (%) (OC)	4/9 (44.4)	7/10 (70.0)

BKZ：ビメキズマブ、CBEP-FAS：コホート B 乾癬性紅皮症最大の解析対象集団、CBGPP-FAS：コホート B 膿疱性乾癬最大の解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%) row.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of participants with a nonmissing measurement at the given week, and percentages were calculated accordingly.

Note: All GPP and EP participants started with BKZ 320mg Q4W. GPP and EP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP and EP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.

Data sources: PS0014 Interim CSR Table 6.6.4b, Table 6.6.5b

3.4.2.2.2.2　IGA 0 改善率

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の IGA 0 改善率（CBGPP-FAS-OC 及び CBEP-FAS-OC）を表 3-18 に示した。

膿疱性乾癬を有する被験者の IGA 0 改善率は、Week 4 に 20.0%（2/10 例）で、Week 16（50.0%、5/10 例）にかけて上昇した。投与群別の IGA 0 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16（83.3%、5/6 例）から Week 48（60.0%、3/5 例）までおおむね持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 及び 48 共に 0%（0/4 例）であった（PS0014 Interim CSR Table 6.5.5b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の IGA 0 改善率は、Week 4 及び 16 共に 0%（0/11 例）であった。投与群別の IGA 0 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 及び 48 共に 0%（0/1 例）で、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 に 0%（0/10 例）から Week 48（33.3%、3/9 例）にかけて上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.5.4b）。

表 3-18　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の IGA 0 改善率（CBGPP-FAS 及び CBEP-FAS、OC）

	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 4 n/Nsub (%) (OC)	2/10 (20.0)	0/11
Week 8 n/Nsub (%) (OC)	5/10 (50.0)	0/11
Week 12 n/Nsub (%) (OC)	4/10 (40.0)	0/11
Week 16 n/Nsub (%) (OC)	5/10 (50.0)	0/11
Week 24 n/Nsub (%) (OC)	4/9 (44.4)	2/10 (20.0)
Week 32 n/Nsub (%) (OC)	3/9 (33.3)	1/10 (10.0)
Week 48 n/Nsub (%) (OC)	3/9 (33.3)	3/10 (30.0)

BKZ：ビメキズマブ、CBEP-FAS：コホート B 乾癬性紅皮症最大の解析対象集団、CBGPP-FAS：コホート B 膿疱性乾癬最大の解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%) row.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of participants with a nonmissing measurement at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. Study participants with GPP and EP who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other participants with GPP and EP who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.
Data sources: PS0014 Interim CSR Table 6.5.4b, Table 6.5.5b

3.4.2.2.3　PASI 改善率

3.4.2.2.3.1　PASI100 改善率

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の PASI100 改善率（CB-FAS-OC）を表 3-19 に示した。

膿疱性乾癬を有する被験者の PASI100 改善率は、Week 4 に 11.1%（1/9 例）で、Week 16（44.4%、4/9 例）にかけて上昇した。投与群別の PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16（80.0%、4/5 例）から Week 48（60.0%、3/5 例）まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 及び 48 共に 0%（0/4 例）であった（PS0014 Interim CSR Table 6.3.2b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の PASI100 改善率は、Week 4 及び 16 共に 0%（0/11 例）であった。投与群別の PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 及び 48 共に 0%（0/1 例）で、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16（0%、0/10 例）から Week 48（33.3%、3/9 例）にかけて上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.3.2b）。

表 3-19 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の PASI100 改善率（CB-FAS、OC）

	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 4 n/Nsub (%) (OC)	1/9 (11.1)	0/11
Week 8 n/Nsub (%) (OC)	4/9 (44.4)	0/11
Week 12 n/Nsub (%) (OC)	3/9 (33.3)	0/11
Week 16 n/Nsub (%) (OC)	4/9 (44.4)	0/11
Week 24 n/Nsub (%) (OC)	4/9 (44.4)	1/10 (10.0)
Week 32 n/Nsub (%) (OC)	3/9 (33.3)	1/10 (10.0)
Week 48 n/Nsub (%) (OC)	3/9 (33.3)	3/10 (30.0)

BKZ：ビメキズマブ、CB-FAS：コホート B 最大の解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders.
Note: Nsub represented the number of participants with a nonmissing measurement for PASI at the given week, and percentages were calculated accordingly (OC).
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. GPP and EP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP and EP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.
Note: Only participants with PASI score >0 at Baseline were included. One GPP participant had a PASI score of 0 at Baseline and therefore a response could not be calculated.
Note: PASI100 was defined as an improvement (reduction) of at least 100% in the PASI score compared to Baseline.
Data sources: PS0014 Interim CSR Table 6.3.2b

3.4.2.2.3.2 PASI75 改善率

膿疱性乾癬を有する被験者の PASI75 改善率（CB-FAS-OC）は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 44.4%（Week 4、4/9 例）となり、Week 16（88.9%、8/9 例）にかけて上昇した。投与群別の PASI75 改善率は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 100%（5/5 例）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 75.0%（3/4 例）で、Week 48 にそれぞれ 80.0%（4/5 例）及び 100%（4/4 例）と持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.1.2b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の PASI75 改善率（CB-FAS-OC）は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 63.6%（Week 4、7/11 例）となり、Week 16（100%、11/11 例）にかけて上昇した。投与群別の PASI75 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 及び 48 共に 100%（1/1 例）、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 に 100%（10/10 例）で、Week 48（100%、9/9 例）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.1.2b）。

3.4.2.2.4 DLQI 改善率

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（CB-FAS-OC）を表 3-20 に示した。

膿疱性乾癬を有する被験者の DLQI 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後、ベースライン（30.0%、3/10 例）から Week 4（70.0%、7/10 例）にかけて速やかに上昇し、Week 16（90.0%、9/10 例）まで持続した。投与群別の DLQI 改善率は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 83.3%（5/6 例）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 100%（4/4 例）で、Week 48 にそれぞれ 80.0%（4/5 例）及び 75.0%（3/4 例）と持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.11.5b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の DLQI 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後、ベースライン（18.2%、2/11 例）から Week 4（63.6%、7/11 例）にかけて速やかに上昇し、Week 16（72.7%、8/11 例）まで持続した。投与群別の DLQI 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 に 100%（1/1 例）で、Week 48（100%、1/1 例）まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 に 70.0%（7/10 例）で、Week 48（88.9%、8/9 例）にかけて更に上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.11.5b）。

表 3-20　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（CB-FAS、OC）

	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 4 n/Nsub (%) (OC)	7/10 (70.0)	7/11 (63.6)
Week 8 n/Nsub (%) (OC)	8/10 (80.0)	8/11 (72.7)
Week 12 n/Nsub (%) (OC)	8/10 (80.0)	7/11 (63.6)
Week 16 n/Nsub (%) (OC)	9/10 (90.0)	8/11 (72.7)
Week 24 n/Nsub (%) (OC)	8/9 (88.9)	8/10 (80.0)
Week 48 n/Nsub (%) (OC)	7/9 (77.8)	9/10 (90.0)

BKZ：ビメキズマブ、CB-FAS：コホート B 最大の解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Nsub represented the number of participants with a nonmissing measurement for DLQI at the given week, and percentages were calculated accordingly (OC).

Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. Study participants with GPP and EP who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other participants with GPP and EP who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.

Data sources: PS0014 Interim CSR Table 6.11.5b

3.4.2.2.5　臨床全般印象改善度（CGI-I）CGI-I

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の CGI-I（CBGPP-FAS-OC 及び CBEP-FAS-OC）を表 3-21 に示した。

膿疱性乾癬を有する被験者の CGI-I は、ほとんどの被験者が Week 36 まで改善又は寛解を報告し、その後すべての被験者が Week 48 まで改善又は寛解を報告した。CGI-I の悪化は、1 例に Week 12 のみで報告された。

乾癬性紅皮症を有する被験者の CGI-I は、Week 4 以降、すべての被験者が全評価時点で改善又は寛解を報告した。Week 48 までに CGI-I が悪化した被験者は認められなかった。

表 3-21 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の CGI-I（CBGPP-FAS 及び CBEP-FAS、OC）

	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 4, n	9	11
寛解	1 (11.1)	1 (9.1)
改善	7 (77.8)	9 (81.8)
変化なし	1 (11.1)	1 (9.1)
悪化	0	0
Week 8, n	9	11
寛解	4 (44.4)	1 (9.1)
改善	4 (44.4)	10 (90.9)
変化なし	1 (11.1)	0
悪化	0	0
Week 12, n	10	11
寛解	4 (40.0)	0
改善	5 (50.0)	11 (100)
変化なし	0	0
悪化	1 (10.0)	0
Week 16, n	10	11
寛解	5 (50.0)	0
改善	4 (40.0)	11 (100)
変化なし	1 (10.0)	0
悪化	0	0
Week 24, n	9	10
寛解	4 (44.4)	1 (10.0)
改善	4 (44.4)	9 (90.0)
変化なし	1 (11.1)	0
悪化	0	0
Week 48, n	9	10
寛解	3 (33.3)	1 (10.0)
改善	6 (66.7)	9 (90.0)
変化なし	0	0
悪化	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CBEP-FAS：コホート B 乾癬性紅皮症最大の解析対象集団、CBGPP-FAS：コホート B 膿疱性乾癬最大の解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. EP and GPP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other EP and GPP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.
Note: Rows with no participants in a given category were not included in this table.
Data sources: PS0014 Interim CSR Table 6.20.1b, Table 6.20.2b

3.4.2.2.6 JDA 重症度分類スコアに基づく全般改善度（膿疱性乾癬を有する被験者のみ）

膿疱性乾癬を有する被験者における JDA 重症度分類スコアのベースラインからの平均変化量（CBGPP-FAS-OC）を表 3-22 に示した。

膿疱性乾癬を有する被験者におけるベースラインの JDA 重症度分類スコアの平均値は 3.3 であった。JDA 重症度分類スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 16 に−2.2 で改善が認められ、Week 48 に−2.7 と更に改善した。

表 3-22　膿疱性乾癬を有する被験者における JDA 重症度分類スコアの評価時点別の平均値及びベースラインからの平均変化量（CBGPP-FAS、OC）

	GPP 被験者 N=10
ベースライン, n 　平均値 (標準偏差)	10 3.3 (2.0)
Week 4, n 　平均値 (標準偏差) 　ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	10 1.6 (1.5) −1.7 (2.1)
Week 8, n 　平均値 (標準偏差) 　ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	10 1.0 (1.2) −2.3 (2.2)
Week 12, n 　平均値 (標準偏差) 　ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	10 1.3 (1.3) −2.0 (2.5)
Week 16, n 　平均値 (標準偏差) 　ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	10 1.1 (0.7) −2.2 (1.9)
Week 24, n 　平均値 (標準偏差) 　ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	9 1.2 (1.2) −2.4 (2.1)
Week 32, n 　平均値 (標準偏差) 　ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	9 0.4 (0.5) −3.2 (1.6)
Week 40, n 　平均値 (標準偏差) 　ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	9 0.6 (0.5) −3.1 (1.8)
Week 48, n 　平均値 (標準偏差) 　ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	9 1.0 (1.3) −2.7 (2.3)

BKZ：ビメキズマブ、CBGPP-FAS：コホート B 膿疱性乾癬最大の解析対象集団、GPP：膿疱性乾癬、JDA：日本皮膚科学会、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Only participants with GPP were included. All participants started with BKZ 320mg Q4W. GPP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.

Note: Baseline was defined as the last valid measurement before study medication administration.

Data source: PS0014 Interim CSR Table 6.21.1b

全般的改善度（CBGPP-FAS-OC）を表 3-23 に示した。

膿疱性乾癬を有する被験者における全般的改善度は、Week 16 に「著明改善」が 3/10 例（30.0%）、「中等度改善」が 5/10 例（50.0%）及び「不変」が 2/10 例（20.0%）で、Week 48 には「著明改善」が 6/9 例（66.7%）及び「中等度改善」が 3/9 例（33.3%）であった。

表 3-23　全般的改善度（CBGPP-FAS、OC）

	GPP 被験者 N=10
Week 4, n	10
著明改善	1 (10.0)
中等度改善	5 (50.0)
軽度改善	1 (10.0)
不変	3 (30.0)
悪化	0
Week 8, n	10
著明改善	3 (30.0)
中等度改善	4 (40.0)
軽度改善	1 (10.0)
不変	2 (20.0)
悪化	0
Week 16, n	10
著明改善	3 (30.0)
中等度改善	5 (50.0)
軽度改善	0
不変	2 (20.0)
悪化	0
Week 24, n	10
著明改善	4 (40.0)
中等度改善	4 (40.0)
軽度改善	0
不変	2 (20.0)
悪化	0
Week 48, n	9
著明改善	6 (66.7)
中等度改善	3 (33.3)
軽度改善	0
不変	0
悪化	0

BKZ：ビメキズマブ、CBGPP-FAS：コホート B 膿疱性乾癬最大の解析対象集団、GPP：膿疱性乾癬、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Only participants with GPP were included. All participants started with BKZ 320mg Q4W. GPP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.

Data source: PS0014 Interim CSR Table 6.22.1b

3.4.2.2.7　結論

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）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 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）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。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 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（1.2 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 相有効性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、ほとんどの被験者（88.1%）が Week 16 までに PASI90 改善を達成した（3.1.2 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-反応曲線の最高値又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（M2.7.2.2.2.5.2 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%）（表 3-7）。母集団 PK/PD 解析では、一部の体重 120kg 以上の被験者を除き、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（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、治験薬と関連ありの有害事象及び重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（M2.7.2.3.7.2 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。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を得られる可能性が示された（M2.7.2.3.7.3 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らないと示唆される（M2.7.2.2.2.6 項）。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（M2.7.4.5.2.4 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（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（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（M2.7.2.3.7.3 項）。

4.2 膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症

本邦では、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症（関節症性乾癬を合併する被験者の登録も可とした）を含む異なる種類の乾癬を有する被験者を登録できるように、PS0014 試験に非盲検コホート（コホート B）を設定した。

尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験の結果に基づき、第 III 相臨床試験である PS0014 試験の膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者に対しても同じ用法・用量を選択した。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は、Week 16 まで BKZ 320mg を Q4W で投与した。Week 16 以降は、IGA 0/1 改善を達成した被験者は Week 48 まで BKZ 320mg を Q8W で投与し、IGA 0/1 改善を達成しなかった被験者は試験終了まで BKZ 320mg を Q4W で継続投与した。

膿疱性乾癬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想された範囲内であった（M2.7.2.2.2.3.4.3 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、症状の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。

5. 効果の持続、耐薬性

5.1 効果の持続

PS0008 試験（2.1.1 項）及び PS0009 試験（2.1.2 項）の有効性データを併合した Pool E3 を用いて効果の持続を評価した。Pool E3 の目的は、各試験のベースラインで BKZ 320mg Q4W に無作為に割付けられた被験者に、1 年にわたり BKZ 320mg Q4W の継続投与をした時の有効性の併合データを評価することであった。

5.1.1 試験対象集団

Pool E3 には 479 例の被験者が含まれた。Pool E3 のベースライン特性は、全体的に Pool E1 及び Pool E2 のベースライン特性と同様であり、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（ISE Table 2.3）。

Pool E3 のほとんどの被験者（88.9%）が Week 52 までの維持期間を完了した。主な中止理由は有害事象（5.2%）であった（ISE Table 1.3）。

5.1.2 BKZ 長期曝露における主要及び副次有効性評価項目の結果

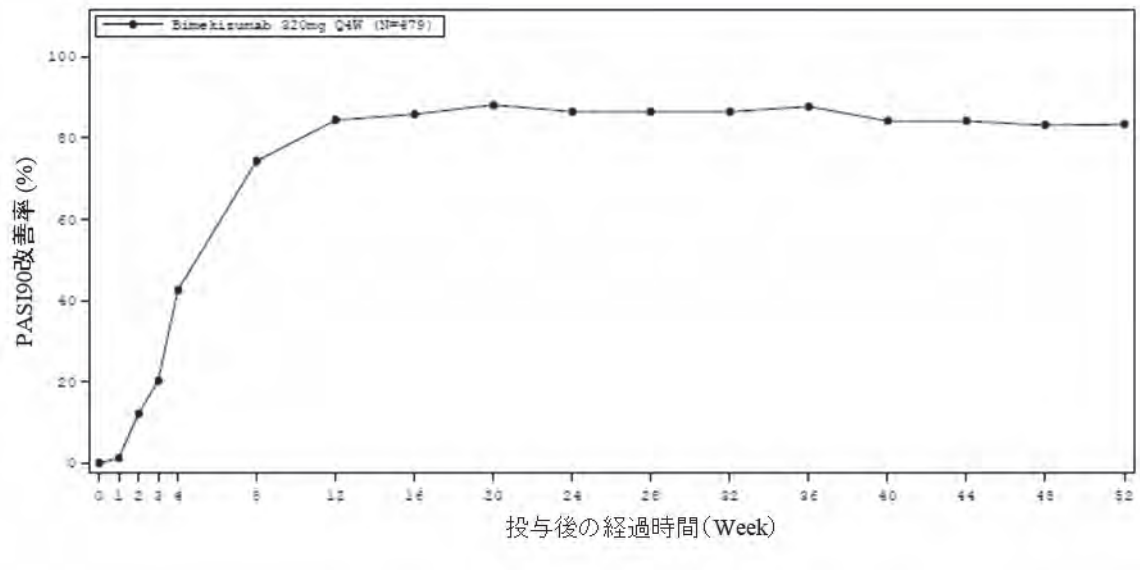
Pool E3 では、主要評価項目（PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）及び副次評価項目（PASI100 改善率、IGA 0 改善率及び scalp-IGA 0/1 改善率）のすべてで、速やかな改善が認められ、これらの改善は Week 52 まで持続した。

（1） PASI90 改善率

導入期間及び維持期間の PASI90 改善率の推移を図 5-1 に示した。

Week 2 の PASI90 改善率は 12.1%であった。Week 8 までに、多くの被験者（74.3%）が PASI90 改善を達成した。導入期間及び維持期間を通して PASI90 改善は持続し、PASI90 改善率は Week 16 に 85.8%、Week 52 に 83.3%であった（ISE Table 6.3.1）。

図 5-1 導入期間及び維持期間の PASI90 改善率 – Pool E3（NRI）



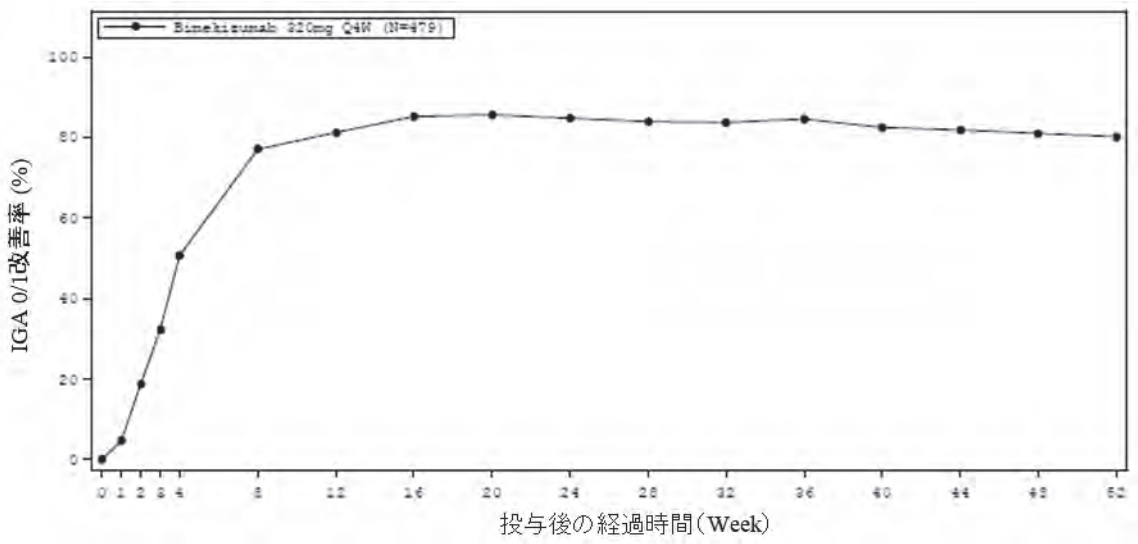
NRI：non-responder imputation
Note: Not all visits include all individual study data due to different assessment schedules across studies.
Data source(s): ISE Figure 1.3.1

（2） IGA 0/1 改善率

導入期間及び維持期間の IGA 0/1 改善率の推移を図 5-2 に示した。

Week 2 の IGA 0/1 改善率は 18.7%であった。Week 4 までに、多くの被験者（50.7%）が IGA 0/1 改善を達成した。導入期間及び維持期間を通して IGA 0/1 改善は持続し、IGA 0/1 改善率は Week 16 に 85.2%、Week 52 に 80.2%であった（ISE Table 6.3.2）。

図 5-2 導入期間及び維持期間の IGA 0/1 改善率 – Pool E3（NRI）



NRI：non-responder imputation
Note: An IGA 0/1 response was defined as 0 (clear) or 1 (almost clear) with ≥2-category improvement from Baseline. Only study participants with a Baseline score of ≥2 were included in the analysis.
Note: Not all visits include all individual study data due to different assessment schedule across studies.
Data source(s): ISE Figure 1.3.2

（3） PASI100 改善率

Week 4 の PASI100 改善率は 15.0%であった。Week 12 までに、多くの被験者（52.0%）が PASI100 改善を達成した。維持期間中に PASI100 改善率は Week 16（59.1%）から Week 32（68.3%）まで上昇し、Week 52（67.0%）まで持続した（ISE Table 6.3.3、Figure 1.3.3）。

（4） IGA 0 改善率

Week 4 の IGA 0 改善率は 15.4%であった。Week 12 までに、多くの被験者（52.0%）が IGA 0 改善を達成した。維持期間中に IGA 0 改善率は Week 16（59.7%）から Week 32（68.7%）まで上昇し、Week 52（67.4%）まで持続した（ISE Table 6.3.4、Figure 1.3.4）。

（5） scalp-IGA 改善率

Pool E3 に含められた 479 例のうち、ベースラインに頭皮病変が認められた（scalp-IGA スコア 2 以上）被験者 427 例について、scalp-IGA 改善率を評価した。投与開始早期（Week 1）の scalp-IGA 0/1 改善率は 22.5%であった。Week 3 までに、多くの被験者（65.5%）が scalp-IGA 0/1 改善を達成した。

導入期間及び維持期間を通して scalp-IGA 0/1 改善は持続し、Week 4～52 までの scalp-IGA 0/1 改善率は 73%超であった（ISE Table 6.3.5、Figure 1.3.5）。

5.1.3 BKZ 長期曝露におけるその他の有効性評価項目の結果

Pool E3 のその他の有効性評価項目［病変 BSA が 1%以下の被験者の割合、pp-IGA 0/1 改善率及び mNAPSI 改善率（mNAPSI100 改善率、mNAPSI90 改善率及び mNAPSI75 改善率）］の結果の要約を本項に示した。

（1） 病変 BSA が 1%以下の被験者の割合

Pool E3 では、病変 BSA が 1%以下の被験者の割合が速やかに上昇し、Week 52 まで改善が持続した。投与開始早期（Week 3）に病変 BSA が 1%以下の被験者の割合は 10.1%であった。Week 8 までに、多くの被験者（55.7%）は病変 BSA が 1%以下となった。維持期間の病変 BSA が 1%以下の被験者の割合は、Week 16（72.4%）から Week 52（77.0%）まで上昇がみられた（ISE Table 6.3.6、Figure 1.3.6）。

（2） pp-IGA 改善率

Pool E3 に含められた 479 例のうち、ベースラインに掌蹠病変が認められた（pp-IGA スコア 2 以上）被験者 151 例について、pp-IGA 0/1 改善率を評価した。pp-IGA 0/1 改善は速やかに達成され、この改善は Week 52 まで持続した。Week 4 に、多くの被験者（64.2%）が pp-IGA 0/1 改善を達成した。維持期間の pp-IGA 0/1 改善率は、Week 16（81.5%）から Week 52（85.7%）まで上昇した（ISE Table 6.3.9、Figure 1.3.9）。

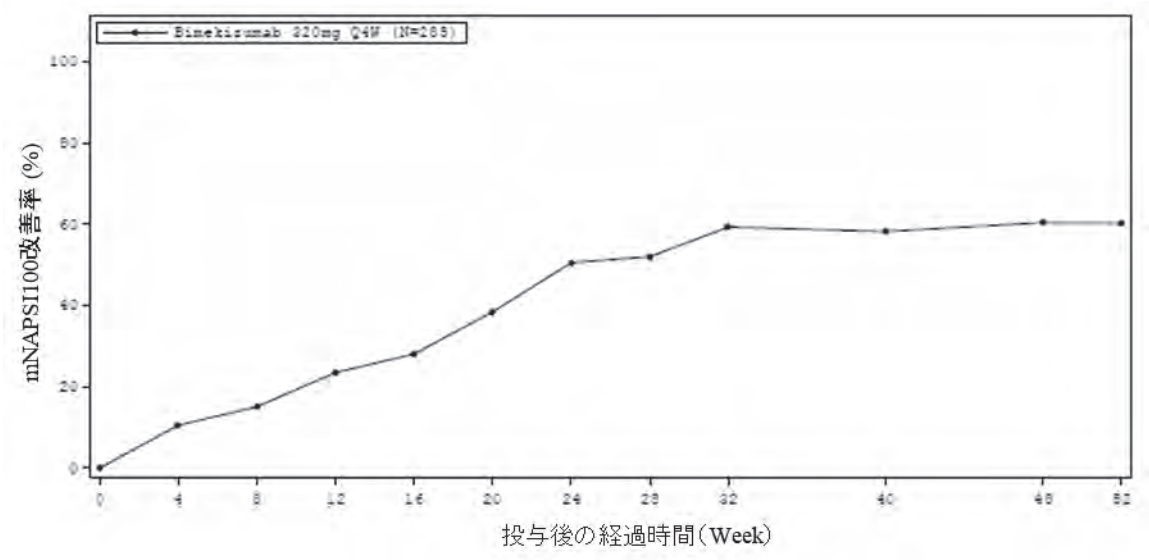
（3） mNAPSI 改善率

導入期間及び維持期間の mNAPSI100 改善率の推移を図 5-3 に示した。

Pool E3 に含められた 479 例のうち、ベースラインに爪乾癬が認められた（mNAPSI スコア 0 超）被験者 285 例について、爪病変の変化を評価した（ISE Table 2.3）。

すべての mNAPSI 改善率（mNAPSI100 改善率、mNAPSI90 改善率及び mNAPSI75 改善率）で経時的な上昇が認められた。Week 24 に多くの被験者（50.5%）が mNAPSI100 改善を達成し、Week 32（59.3%）まで継続して改善率の上昇がみられた。Week 52（60.3%）まで mNAPSI100 改善率は持続した（ISE Table 6.3.8）。mNAPSI90 改善率は、Week 24 に 59.3%及び Week 52 に 67.0%であった（ISE Table 6.3.8、Figure 1.3.8）。mNAPSI75 改善率は、Week 24 に 65.9%及び Week 52 に 75.3%であった（ISE Table 6.3.8、Figure 1.3.8）。

図 5-3 導入期間及び維持期間の mNAPSI100 改善率 – Pool E3（NRI）



NRI：non-responder imputation
Note: Not all visits include all individual study data due to different assessment schedules across studies.
Note: Only study participants with Baseline nail disease (mNAPSI >0) were included in the analysis.
Data source(s): ISE Figure 1.3.8

5.1.4 BKZ 長期曝露における患者報告アウトカム（DLQI 改善率）の結果

Pool E3 の DLQI 改善率は、Week 8（57.0%）までに速やかに上昇し、Week 16（65.6%）まで継続して上昇した。Week 28 に DLQI 改善率は 74.8%となり、Week 52（74.5%）まで持続した（ISE Table 6.3.7、Figure 1.3.7）。

5.1.5 部分集団における結果

1.4.2 項に一覧で示した部分集団の解析では、1 年にわたり BKZ 320mg Q4W の投与を受けた被験者の PASI 90 改善率（ISE Section 7.4.1）、IGA 0/1 改善率（ISE Section 7.4.2）及び PASI100 改善率（ISE Section 7.4.3）で、一貫して臨床的に意義のある改善が認められ、Week 52 でも改善が維持された。ただし、一部の部分集団では被験者数が少なかったため、部分集団に関する結論の解釈には注意が必要である。

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）、年齢別及び体重別の部分集団で、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）及び体重別では、PASI100 改善率に特筆すべき差は認められなかった。中和抗体発現状況別では有効性への影響は認められなかった。

部分集団間で差が認められた結果を以下に示す。

- PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率及び PASI100 改善率は、北米、西欧及びアジア／オーストラリアの被験者と比較して、中欧／東欧の被験者で高かった。
- PASI90 改善率は、過去の乾癬に対する何らかの全身療法の経験がなかった被験者と比較して、経験があった被験者で高かった。

- PASI100 改善率は、65 歳以上の被験者と比較して、40 歳未満の被験者及び 40～65 歳未満の被験者で高かった。
- PASI100 改善率は、非白人の被験者と比較して、白人の被験者で高かった。

5.2 治療離脱、再燃までの時間、リバウンド

5.2.1 治療離脱

PS0013 試験の無作為化離脱期間の PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率及び IGA 0 改善率を表 5-1 に示した。

PS0013 試験では、BKZ の治療離脱の影響について評価した。

PS0013 試験の無作為化離脱期間に BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W の投与を継続した被験者（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群）では、BKZ 投与から PBO 投与に再割り付けされた被験者（BKZ 320mg Q4W/PBO 群）と比較して、Week 16～56 の PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率及び IGA 0 改善率の臨床的に意義のある改善が維持された。BKZ の投与中止後 12 週以降（すなわち、Week 24 以降）に改善効果の消失が認められた。これらの傾向は、2.1.3.3 項に示した PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率の推移図（図 2-20 及び図 2-21）からも確認でき、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）。

表 5-1　無作為化離脱期間の PASI90 改善率、IGA 0/1 改善率、PASI100 改善率及び IGA 0 改善率 – PS0013 試験（Week 16 レスポンダー、NRI）

	PASI90 改善率			IGA 0/1 改善率			PASI100 改善率			IGA 0 改善率		
評価時点	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=105 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=100 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=106 n (%)	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=105 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=100 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=106 n (%)	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=105 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=100 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=106 n (%)	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=105 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=100 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=106 n (%)
Week 16	105 (100)	99 (99.0)	106 (100)	104 (99.0)	99 (99.0)	105 (99.1)	78 (74.3)	82 (82.0)	73 (68.9)	80 (76.2)	82 (82.0)	76 (71.7)
Week 24	94 (89.5)	96 (96.0)	99 (93.4)	91 (86.7)	96 (96.0)	99 (93.4)	73 (69.5)	82 (82.0)	82 (77.4)	75 (71.4)	83 (83.0)	84 (79.2)
Week 32	74 (70.5)	94 (94.0)	96 (90.6)	75 (71.4)	92 (92.0)	97 (91.5)	49 (46.7)	79 (79.0)	80 (75.5)	49 (46.7)	80 (80.0)	82 (77.4)
Week 48	25 (23.8)	91 (91.0)	91 (85.8)	30 (28.6)	90 (90.0)	92 (86.8)	17 (16.2)	84 (84.0)	75 (70.8)	17 (16.2)	84 (84.0)	78 (73.6)
Week 56	17 (16.2)	91 (91.0)	92 (86.8)	25 (23.8)	90 (90.0)	92 (86.8)	11 (10.5)	83 (83.0)	75 (70.8)	11 (10.5)	84 (84.0)	75 (70.8)

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

Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%).

Note: An IGA 0/1 response was defined as 0 (clear) or 1 (almost clear) with ≥2-category improvement from Baseline. An IGA 0 response was defined as 0 (clear) with ≥2-category improvement from Baseline. Only study participants with a Baseline score of ≥2 were included in the analyses.

Data source(s): PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.2, Table 6.3.1.11, Table 6.3.6.2, Table 6.3.6.5

爪の成長速度に一致して、ほとんどの被験者は mNAPSI 改善（mNAPSI 100/90/75 改善率）の達成に時間を要した。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、Week 16～56 まで mNAPSI90 改善率及び mNAPSI100 改善率が継続して上昇した。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群では、Week 16～56 まで mNAPSI90 改善率及び mNAPSI100 改善率の低下が認められた。mNAPSI90 改善率及び mNAPSI100 改善率は、Week 56 でも持続し、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（6.8%及び 5.1%）と比較して、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（71.4%及び 69.8%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（74.2%及び 67.7%）で高かった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.19.2）。mNAPSI75 改善率で、mNAPSI90 改善率及び mNAPSI100 改善率とおおむね同様の傾向が認められた（ISE Section 7.5.1.1.8）。

ベースラインに pp-IGA スコアが 2 以上であった被験者を対象に pp-IGA 0/1 改善率を評価した。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、pp-IGA 0/1 改善率は Week 16（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 97.1%及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 100%）から Week 56（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 88.6%及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 89.7%）までおおむね維持された。BKZ 320mg Q4W/PBO 群では、pp-IGA 0/1 改善率は BKZ 投与中止後 12 週（すなわち Week 24）に低下が認められるようになり、Week 16（95.8%）から Week 56 （25.0%）まで低下した（PS0013 Interim CSR Section 8.3.11.2）。

PS0013 試験では、PASI75 改善率及び scalp-IGA 改善率を含むその他の有効性評価項目で、BKZ の維持用量に関わらず、Week16～56 まで臨床的に意義のある改善が前述の結果と同様に認められた（ISE Section 7.5.1.1.3、Section 7.5.1.1.7、Section 7.5.1.1.9）。BKZ 320mg Q4W/PBO 群では、全体的に Week 16～56 まで改善の減少が認められた。

5.2.2 再燃が認められるまでの時間

PS0013 試験において再燃が認められるまでの時間推移を図 5-4 に示した。

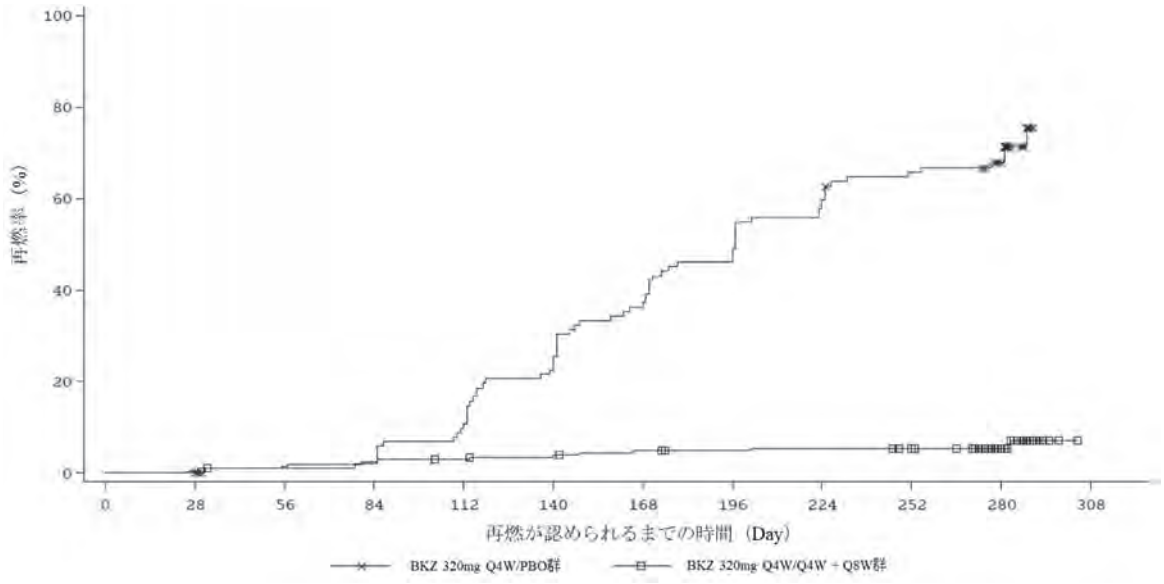
PS0013 試験では、Week 16 に BKZ 投与により改善が認められ、無作為化離脱期間に移行した被験者を対象に、乾癬症状の再燃が認められるまでの時間を評価した。再燃については、Week 20 以降に PASI75 改善を達成しなかった場合と定義した。

PS0013 試験では、BKZ 投与中に再燃が認められた被験者は少なかった。BKZ 320mg を Q4W で投与した場合と Q8W で投与した場合で、Week 16～56 までの維持投与の有効性プロファイルに特筆すべき差は認められなかった。

無作為化離脱期間に BKZ 投与から PBO 投与に再割付けされた被験者（BKZ 320mg Q4W/PBO 群）では、BKZ 投与を継続した被験者（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群）と比較して再燃が認められるまでの時間が短かった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.3.1）。再割付け後に再燃が認められるまでの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群では 197 日（95%信頼区間：170～224 日）であり、BKZ の最終投与から再燃が認められるまでの時間の中央値は 225 日（95%信頼区間：198～253 日、事後解析）であった（ISE Post Hoc Table 6.3.3.1b）。BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群（BKZ 320mg Q4W/Q4W 及び BKZ 320mg Q4W/Q8W の併合群）では中央値は算出不可であった。再燃が認められるまでの時間曲線では、BKZ 320mg Q4W/PBO 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群で分離が認められた。この結果は、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無で層別化した log-rank 検定の結果と一致しており、再燃が認められるまでの時間は BKZ 320mg Q4W/PBO 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群で差があることが示された（名目上の $p<0.001$）。

Week 56 までに再燃が認められた被験者の割合（早期中止例を含む）は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（73.3%）と比較して、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（11.3%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（9.0%）で小さかった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.4.1）。

図 5-4　無作為化離脱期間に再燃が認められるまでの時間推移 – PS0013 試験（Week 16 レスポンダー）



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬
Note: Relapse was defined as not achieving a PASI75 response at Week 20 or later during the Randomized-Withdrawal Period.
Note: Study participants who discontinued IMP prior to a recorded relapse were censored at the date of the last observed PASI assessment on or prior to the date of early discontinuation.
Note: Study participants who reached the Week 56 Visit without relapsing were censored at the date of the Week 56 Visit.
Data source(s): PS0013 Interim CSR Figure 1.8.5

5.2.3　再投与

PS0013 試験で、BKZ の投与中止後に再燃が認められた被験者に対して BKZ の投与を再開した結果は良好であった。Escape 投与（非盲検下で BKZ 320mg Q4W を投与）を受けたことで、総合的な疾患症状及び重症度の指標（PASI スコア及び IGA スコア等）、健康関連 QOL の指標（DLQI 改善率等）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 改善率、pp-IGA 改善率及び mNAPSI 改善率等）の改善は、おおむね Escape 開始早期（Escape 開始後 4 週）に認められ、Escape 開始後 12 週まで継続した。Week 16 に PASI90 改善を達成した被験者（すなわち、BKZ 320mg Q4W/PBO 群）の Escape 開始後 Week 12 の疾患症状及び重症度の改善は、導入期間の BKZ 320mg Q4W 群の Week 12 の改善と同程度であった（PS0013 Interim CSR Section 12.1.1）。

BKZ 投与から PBO 投与に再割り付けされた被験者（BKZ 320mg Q4W/PBO 群）のうち、無作為化離脱期間に再燃が認められ、Escape 投与期間に移行した被験者の Escape 開始後 Week 12 の PASI90 改善率は 88.1%であった（ISE Post Hoc Table 6.3.1.3b）。

5.2.4 リバウンド

PS0013 試験の無作為化離脱期間ではリバウンドについて評価した。リバウンドは治療離脱（すなわち、Week 16 以降で PBO に再無作為化された場合）2 ヵ月以内に 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。

無作為化離脱期間に BKZ 投与から PBO 投与に再割り付けされた被験者（BKZ 320mg Q4W/PBO 群）で、リバウンドが認められた被験者はいなかった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.4.2）。

6. 付録

表 6-1 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を含む第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要

Study number/ Country or region(s)/ Status	Study design	Dose regimen	Efficacy results/Conclusions
PS0016/ Europe, Australia, and North America/ Completed	Randomized, participant-blind, Investigator blind, study to evaluate the PD, PK, and safety of BKZ	BKZ 320mg at BL and W4+PBO at W16 BKZ 320mg at BL, W4, W16	At Week 28, mean changes from Baseline were observed for both treatment groups in PASI score; mean changes and mean percentage changes from Baseline in PASI score were larger for the bimekizumab 320mg group compared with the bimekizumab 320mg+PBO group.
PS0018/ Europe, Australia, and North America/ Completed	OLE study to evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of BKZ in participants who participated in PS0016	BKZ 160mg Q4W BKZ 320mg Q4W	Study participants achieved and maintained skin clearance across all efficacy variables following treatment with bimekizumab 160mg Q4W sc administered over a 48-week Treatment Period (for nonadjusters) and treatment with a combination of bimekizumab 160mg Q4W and bimekizumab 320mg Q4W sc administered over a 48-week Treatment Period (for adjusters). A large mean percent decrease (ie, improvement) in PASI score from PS0016 Baseline was observed beginning at PS0018 and continued to improve through Week 8 and then plateaued through Week 48/WD Visit. Overall, PASI responder rates (PASI100, PASI90, PASI75, and PASI50) steadily increased from PS0018 Week 0, followed by a plateau through Week 48/WD Visit. Overall, IGA responder rates steadily increased from PS0018 Week 0 through Week 4 and Week 8, then plateaued through Week 48/WD Visit.
PS0010/ Europe, Japan, Canada, and the US/ Completed	Randomized, double blind, PBO controlled, parallel group, dose-ranging study to evaluate the safety, efficacy, PK, and PD of BKZ	PBO BKZ 64mg Q4W BKZ 160mg Q4W BKZ 160mg Q4W with LD BKZ 320mg Q4W BKZ 480mg Q4W	The statistical analysis of the primary efficacy variable (PASI90 response at Week 12) was evaluated for statistical significance using a fixed-sequence testing procedure. Based on this procedure, data from PS0010 demonstrated that treatment with bimekizumab across a range of doses (64mg to 480mg) administered Q4W resulted in a statistically significant dose response in the primary efficacy variable (PASI90 responder rates at Week 12) and clinically relevant and statistically significant improvements in PASI90 responder rates at Week 12 for each dose of bimekizumab vs placebo. Following treatment with bimekizumab, improvements were rapid and consistent through 12 weeks for both PSO area and severity (as measured by various PASI responder rates [PASI50, PASI75, PASI90, and PASI100]) and disease severity (as measured by IGA responder rates).
PS0011/ Europe, Japan, Canada, and the US/ Completed	PS0011, a double-blind, PBO-controlled, parallel-group extension study to evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of BKZ in participants who completed PS0010	PBO BKZ 64mg Q4W BKZ 160mg Q4W BKZ 320mg Q4W	In PS0011, study participants achieved and maintained skin clearance across all efficacy variables. Study participants who were PS0010 Week 12 PASI90 nonresponders in the placebo group quickly achieved improvements with bimekizumab 160mg treatment that were maintained over 48 weeks in PS0011. In general, PS0010 Week 12 PASI90 nonresponders who continued to receive bimekizumab experienced improvements, and PS0010 Week 12 PASI90 responders maintained improvements throughout PS0011.

Study number/ Country or region(s)/ Status	Study design	Dose regimen	Efficacy results/Conclusions
PS0008/ North America, Western Europe, Central/Eastern Europe, and Asia/Australia/ Ongoing	Randomized, double blind, active-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy, safety, and PK of BKZ compared with adalimumab	BKZ 320mg Q4W BKZ 320mg Q4W until W16/ BKZ 320mg Q8W from W16 to W52 Adalimumab 80mg initial dose followed by 40mg Q2W until W24/ BKZ 320mg Q4W from W24 to W52	The bimekizumab group was superior compared with the adalimumab group for the co-primary endpoints of PASI90 and IGA 0/1 response rates at Week 16 and for all secondary efficacy variables in the statistical hierarchy compared with adalimumab.
PS0009/ North America, Western Europe, Central/Eastern Europe, and Asia/Australia/ Ongoing	Randomized, double blind, PBO- and active controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, and PK of BKZ compared with PBO and ustekinumab	PBO BKZ 320mg Q4W Ustekinumab 45mg or 90mg at BL and W4, followed by Q12W administration	Treatment with bimekizumab 320mg Q4W demonstrated clinically meaningful and statistically superior response rates for the co-primary efficacy variables (PASI90 and IGA 0/1 response at Week 16) and all secondary efficacy variables in the statistical hierarchy compared with placebo and/or ustekinumab, as applicable.
PS0013/ North America, Western Europe, Central/Eastern Europe, and Asia/Australia/ Ongoing	Randomized, double blind, PBO controlled study to evaluate the efficacy, safety, and PK of BKZ compared with PBO	PBO/PBO BKZ 320mg Q4W/ BKZ 320mg Q4W BKZ 320mg Q4W/PBO BKZ 320mg Q4W/BKZ 320mg Q8W	Treatment with bimekizumab 320mg Q4W demonstrated clinically meaningful and statistically superior response rates for the co-primary efficacy variables (PASI90 and IGA 0/1 response at Week 16) and all secondary efficacy variables in the statistical hierarchy compared with placebo. During the Randomized-Withdrawal Period of PS0013, study participants who remained on bimekizumab 320mg Q4W or Q8W maintained clinically meaningful improvements in PASI90, IGA 0/1, PASI100, and IGA 0 from Week 16 to Week 56 compared with study participants who were re-randomized to withdrawal from bimekizumab (ie, placebo). Loss of clinical improvements generally became evident after 12 weeks of withdrawal from bimekizumab treatment (ie, after Week 24).

Study number/ Country or region(s)/ Status	Study design	Dose regimen	Efficacy results/Conclusions
PS0014/ North America, Western Europe, Central/Eastern Europe, and Asia/Australia/ Ongoing	OLE study to evaluate the long term safety, tolerability, and efficacy of BKZ in participants who completed 1 of the Phase 3 feeder studies (PS0008, PS0009, and PS0013). PS0014 includes sub-studies DV0002 and DV0006 and an additional OLE Cohort B in Japan to allow enrollment of study participants with moderate to severe plaque PSO, GPP, and EP.	Cohort A: 320mg Q4W 320mg Q4W/Q8W 320mg Q8W Cohort B: Up to Week 16: 320mg Q4W After Week 16: plaque PSO - 320mg Q8W GPP and EP - 320mg Q4W 320mg Q8W	Cohort A: Following treatment with bimekizumab for up to a year in the feeder studies and 24 weeks in PS0014, marked clinically relevant improvements for both physician-assessed and patient assessed signs, symptoms, and impact of PSO were sustained over time: overall PSO area and disease severity (as measured by PASI75, PASI90, and IGA 0/1 response rates), depth of response (PASI100 and IGA 0 response rates); high-impact areas (eg, scalp IGA 0/1 response, mNAPSI scores, and pp IGA 0/1 response); and patients' health related QOL (eg, percentage of participants with a DLQI score of 0 or 1). Cohort B: In study participants with plaque PSO treated with open-label bimekizumab 320mg Q4W for 16 weeks followed by Q8W maintenance, clinically meaningful improvements were observed rapidly (PASI75 as early as Week 4). Bimekizumab treatment resulted in deep response (PASI90 and IGA 0/1), complete PSO clearance (PASI100 and IGA 0) as early as Week 16, and response in high-impact areas (scalp IGA, mNAPSI, pp-IGA). Sustained clinically meaningful improvements were observed in the extent and severity of PSO (PASI90 and IGA 0/1) and across the spectrum of both physician-assessed and patient-assessed efficacy endpoints at Week 48. In study participants with GPP, following open-label bimekizumab treatment, clinically meaningful improvements were observed in rapid symptom improvement (PASI75 as early as Week 4), in a deep response (PASI90 and IGA 0/1 as early as Week 16), and in high-impact areas (scalp IGA 0/1 at Week 16). Improvements were also observed in GPP specific endpoints CGI-I and JDA severity index score at Week 16. In participants who switched to bimekizumab 320mg Q8W at Week 16, clinically meaningful improvements were generally sustained in the extent and severity of PSO (PASI90 and IGA 0/1) and in CGI-I and JDA severity index score through Week 48. In participants who remained on bimekizumab 320mg Q4W at Week 16, improvements were sustained in the extent and severity of PSO (PASI90) and in CGI-I and JDA severity index score through Week 48. Consistent improvement in disease symptoms, as measured by investigator or patient assessed efficacy endpoints, was observed in participants with GPP, although the sample size was small. Overall, the efficacy results observed in participants with GPP were consistent with those observed in participants with plaque PSO. In study participants with EP, following open-label bimekizumab treatment, clinically meaningful improvements were observed in rapid symptom improvement (PASI75 as early as Week 4), in a deep response (PASI90 and IGA 0/1 as early as Week 16), and in high-impact areas (scalp IGA 0/1 at Week 16). Improvements were also observed in the EP specific endpoint CGI-I at Week 16. In the 1 study participant who switched to bimekizumab 320mg Q8W at Week 16, clinically meaningful improvements were sustained in the extent and severity of PSO (PASI90 and IGA 0/1) and in CGI-I through Week 48. In participants who remained on bimekizumab 320mg Q4W at Week 16, improvements were observed in the extent and severity of PSO (PASI90 and IGA 0/1) and in CGI-I through Week 48. Consistent improvement in disease symptoms, as measured by investigator or patient assessed efficacy endpoints, was observed in participants with EP, although the sample size was small.

Study number/ Country or region(s)/ Status	Study design	Dose regimen	Efficacy results/Conclusions
PS0015/ North America, Western Europe, Central/Eastern Europe/ Ongoing	Randomized, double blind, active controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, and PK of BKZ compared with secukinumab. PS0015 includes a subsequent OLE Period.	BKZ 320mg Q4W/BKZ 320mg Q4W BKZ 320mg Q4W/BKZ 320mg Q8W Secukinumab 300mg every week until W4, followed by Q4W	Treatment with bimekizumab demonstrated clinically meaningful and statistically superior response rates for the primary efficacy variable (PASI100 response at Week 16) and all secondary efficacy variables in the statistical hierarchy. During the Maintenance Treatment Period, sustained improvements in PSO symptoms and severity (eg, PASI90, PASI75, IGA 0, IGA 0/1, BSA affected by PSO, and DLQI) were observed through Week 48 following both bimekizumab 320mg Q4W and Q8W maintenance dosing. Although some numerical fluctuations were observed between the responses to bimekizumab 320mg Q4W compared with Q8W dosing, the observed effects were generally comparable between treatment groups.

BKZ=bimekizumab; BL=Baseline; EP=erythrodermic psoriasis; GPP=generalized pustular psoriasis; IGA=Investigator's Global Assessment; LD=loading dose; OL=open-label; OLE=open-label extension; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PD=pharmacodynamics; PK=pharmacokinetics; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks; Q12W=every 12 weeks; W=week; WD=withdrawal

Data source(s): PS0016 CSR; PS0018 CSR; PS0010 CSR; PS0011 CSR; PS0008 Interim CSR; PS0009 Interim CSR; PS0013 Interim CSR; PS0014 Interim CSR; PS0015 Interim CSR