目次

臨床試験一覧表（表 1） 11
1. バイオアベイラビリティ試験報告書 19
1.1 RA0124 試験［外国人健康被験者を対象にビメキズマブを皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティ及び忍容性を評価する非盲検、並行群間、単回投与試験］（5.3.1.1.1：参考資料） 19
2. 比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書 32
2.1 UP0031 試験［外国人健康被験者を対象にビメキズマブ 160mg を皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び忍容性を評価する第 I 相、非盲検、並行群間、単回投与試験］（5.3.1.2.1：参考資料） 32
2.2 UP0033 試験［外国人健康被験者を対象にビメキズマブをプレフィルドシリンジ又はオートインジェクター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第 I 相、多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間試験］（5.3.1.2.2：評価資料） 47
3. 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書 63
3.1 UP0042 試験［日本人及び白人健康被験者を対象にビメキズマブを単回皮下投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験］（5.3.3.1.1：評価資料） 63
4. 患者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書 90
4.1 UP0008 試験［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ビメキズマブの安全性、薬物動態及び薬力学を評価する第 I 相、被験者／医師盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験］（5.3.3.2.1：参考資料） 90
4.2 PA0007 試験［関節症性乾癬を有する外国人被験者を対象にビメキズマブを反復投与した時の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する被験者／医師盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.3.2.2：参考資料） 117
5. 外因性要因を検討した薬物動態試験報告書 154
5.1 UP0034 試験［外国人健康被験者を対象にビメキズマブ単回投与後にインフルエンザワクチンを接種した時の抗体応答を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、並行群間試験］（5.3.3.4.1：参考資料） 154
6. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 169
6.1 PS0016 試験［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ビメキズマブの薬力学反応の経時的推移、安全性及び薬物動態を評価する第 IIa 相、多施設共同、被験者／医師盲検、無作為化試験］（5.3.5.1.1：評価資料） 169
6.2 PS0010 試験［中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討する第 IIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験］（5.3.5.1.2：評価資料） 196

6.3 PS0011 試験［中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブの長期投与における安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 IIb 相、多施設共同、48 週、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、継続投与試験］（5.3.5.1.3：評価資料） 239
6.4 PS0008 試験［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、実薬対照導入期間及び二重盲検維持期間のビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化試験］（5.3.5.1.4：評価資料） 300
6.5 PS0009 試験［中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間試験］（5.3.5.1.5：評価資料） 376
6.6 PS0013 試験［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、導入期間及び無作為化離脱期間のビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.5.1.6：評価資料） 488
6.7 PS0015 試験［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ビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 IIIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群間試験］（5.3.5.1.7：参考資料） 566
7. 非対照試験報告書 612
7.1 PS0018 試験［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ビメキズマブの長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、48 週、非盲検、継続投与試験］（5.3.5.2.1：参考資料） 612
7.2 PS0014 試験［コホート A：第 III 相臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブの長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する継続投与試験、コホート B：先行試験に参加していない新規の中等度～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対象にビメキズマブの安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検試験］（5.3.5.2.2：評価資料） 636
7.3 DV0002 試験［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、ビメキズマブ注射液の自己皮下注射用の安全機能付シリンジ又はオートインジェクターを用いて安全かつ効果的に使用できるかを評価する多施設共同、非盲検、無作為化試験（北米における PS0014 試験のサブスタディ）］（5.3.5.2.3：参考資料） 804
7.4 DV0006 試験［中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、ビメキズマブ注射液の自己皮下注射用の安全機能付シリンジ又はオートインジェクターを用いて安全かつ効果的に使用できるかを評価する多施設共同、非盲検、無作為化試験（欧州及び日本における PS0014 試験のサブスタディ）］（5.3.5.2.4：評価資料） 830

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ACP	above the cut point	カットポイントより高値
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACRn	percent improvement in American College of Rheumatology criteria	数値化 ACR 基準 (米国リウマチ学会基準の改善率)
ACRn(tr)	transformed percent improvement in American College of Rheumatology criteria	数値化 ACR 基準 (変換) 算出式：＝LOG(100- ACRn)
ADA	adalimumab	アダリムマブ
ADAb	anti-drug (bimekizumab) antibodies	抗 BKZ 抗体
ADE	adverse device effect	機器による有害作用
ADR	adverse drug reaction	治験薬と関連ありと判断された有害事象
AI	auto-injector	オートインジェクター
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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
$AUC_{(0\text{-}14d)}$	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
$AUC_{(0\text{-}28d)}$	area under the plasma concentration time curve over the first 28 days	0 から治験薬投与後 28 日目までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	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
$AUC_{(0\text{-}t)}$/BW	body weight-normalized $AUC_{(0\text{-}t)}$	70kg の体重に標準化した $AUC_{(0\text{-}t)}$
$AUC_{(0\text{-}t)}$/D	dose-normalized $AUC_{(0\text{-}t)}$	160mg の用量に標準化した $AUC_{(0\text{-}t)}$
$AUC_{(0\text{-}t)}$/D/BW	dose- and body weight-normalized $AUC_{(0\text{-}t)}$	160mg の用量及び 70kg の体重に標準化した $AUC_{(0\text{-}t)}$
AUC/BW	body weight-normalized AUC	70kg の体重に標準化した AUC
AUC/D	dose-normalized AUC	160mg の用量に標準化した AUC
AUC/D/BW	dose- and body weight-normalized AUC	160mg の用量及び 70kg の体重に標準化した AUC
$AUC_{(extr)}$／AUC_{ex}	area under the plasma concentration time curve extrapolated from the time of last quantifiable concentration to infinity in percentage (%) of the AUC	最終濃度測定可能時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積の AUC に対するパーセンテージ
$AUC_{tau,ss}$	area under the plasma concentration time curve at steady state	定常状態における投与間隔での血漿中濃度時間曲線下面積
$AUEC_{(0\text{-}4w)}$	area under the effect curve from the start of dosing to Week 4	投与開始から Week 4 までの効果時間曲線下面積
AV	atrioventricular	房室
BCP	below the cut point	カットポイントより低値

略語（略称）	内容	
BKZ (UCB4940)	bimekizumab	ビメキズマブ
BL	baseline	ベースライン
BLQ	below the limit of quantification	定量限界下限値未満
BMI	body mass index	体格指数
BP	blood pressure	血圧
BSA	body surface area	体表面積
CA-ES	Cohort A Enrolled Set	コホート A 登録解析対象集団
CA-FAS	Cohort A Full Analysis Set	コホート A 最大の解析対象集団
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
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	関節症性乾癬の分類
CA-SS	Cohort A Safety Set	コホート A 安全性解析対象集団
CBEP-FAS	Cohort B Erythrodermic Psoriasis Full Analysis Set	コホート B 乾癬性紅皮症最大の解析対象集団
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
CBEP-SS	Cohort B Erythrodermic Psoriasis Safety Set	コホート B 乾癬性紅皮症安全性解析対象集団
CBEP-W16SS	Cohort B Erythrodermic Psoriasis Week 16 Safety Set	コホート B 乾癬性紅皮症 Week 16 安全性解析対象集団
CB-ES	Cohort B Enrolled Set	コホート B 登録解析対象集団
CB-FAS	Cohort B Full Analysis Set	コホート B 最大の解析対象集団
CBGPP-FAS	Cohort B Generalized Pustular Psoriasis Full Analysis Set	コホート B 膿疱性乾癬最大の解析対象集団
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
CBGPP-SS	Cohort B Generalized Pustular Psoriasis Safety Set	コホート B 膿疱性乾癬安全性解析対象集団
CBGPP-W16SS	Cohort B Generalized Pustular Psoriasis Week 16 Safety Set	コホート B 膿疱性乾癬 Week 16 安全性解析対象集団
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
CBPSO-FAS	Cohort B Psoriasis Full Analysis Set	コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団
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
CBPSO-SS	Cohort B Psoriasis Safety Set	コホート B 尋常性乾癬安全性解析対象集団
CBPSO-W16SS	Cohort B Psoriasis Week 16 Safety Set	コホート B 尋常性乾癬 Week 16 安全性解析対象集団
CB-SS	Cohort B Safety Set	コホート B 安全性解析対象集団
CB-W16SS	Cohort B Week 16 Safety Set	コホート B Week 16 安全性解析対象集団
CCR	chemokine receptor	ケモカイン受容体
CCS	Canadian Cardiovascular Society	カナダ心臓血管学会
CGI-I	Clinical Global Impressions - Improvement	臨床全般印象改善度
CI	confidence interval	信頼区間

略語（略称）	内容	
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
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}/BW	body weight-normalized C_{max}	70kg の体重に標準化した C_{max}
C_{max}/D	dose-normalized C_{max}	160mg の用量に標準化した C_{max}
C_{max}/D/BW	dose- and body weight-normalized C_{max}	160mg の用量及び 70kg の体重に標準化した C_{max}
$C_{max,ss}$	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
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CP	confirmed positive	陽性判定
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DAS28	Disease Activity Score-28 joint count	28 関節疾患活動性スコア
df	degrees of freedom	自由度
DFS	dense fine speckled	—
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚疾患の QOL 評価指標
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECG	electrocardiogram	心電図
(e)CRF	(electronic) Case Report Form	(電子) 症例報告書
(e)C-SSRS	(electronic) Columbia Suicide Severity Rating Scale	(電子版) コロンビア自殺評価スケール
EOS	end of study	試験終了
EP	erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 dimensions, 3 levels	EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票
ES	Enrolled Set	スクリーニング対象集団 (第 I 相のみ)／登録解析対象集団
ESS	Escape Study Participant Set	Escape 投与解析対象集団
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials	—
FACS	fluorescence-activated cell sorting	蛍光活性化セルソーティング
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FAS-a	bimekizumab-AI-1mL FAS	BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団
FAS-s	bimekizumab-SS-1mL FAS	BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団
FEV1	forced expiratory volume 1	1 秒あたりの努力呼気量
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
F_{rel}	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
(Geo)CV	(geometric) coefficient of variation	(幾何) 変動係数
GeoMean	geometric mean	幾何平均値
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

略語（略称）	内容	
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
GPP	generalized pustular psoriasis	膿疱性乾癬
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale for anxiety	不安のスクリーニング尺度
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale for depression	うつのスクリーニング尺度
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index	健康評価質問票を用いた機能障害指数
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBcAb	anti-hepatitis B core antibody	B 型肝炎コア抗体
HBsAb	anti-hepatitis B surface antibody	B 型肝炎表面抗体
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HCV Ab	hepatitis C antibody	C 型肝炎ウイルス抗体
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
HI	hemagglutination inhibition	赤血球凝集抑制
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high level term	高位語
HR	heart rate	心拍数
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
HTLV-1 (Ab)	human T-cell lymphotropic virus type-1 (antibody)	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (抗体)
ICF	Informed Consent Form	同意説明文書
IFNγ	interferon gamma	インターフェロン γ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IGA	Investigator’s Global Assessment	医師による全般的評価
IGRA	interferon-gamma release assay	インターフェロン-γ 遊離検査
IL	interleukin	インターロイキン
IMP	investigational medicinal product	治験薬
IPD	important protocol deviation	治験実施計画書からの重大な逸脱
IRT	interactive response technology	双方向自動応答技術
ISRQ	injection site reaction questionnaire	注射部位反応に関する質問票
iv	intravenous	静脈内投与
IXRS	Interactive Voice or Web Response System	双方向音声/ウェブ応答システム
JDA	Japanese Dermatological Association	日本皮膚科学会
LD	loading dose	初回用量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LEI	Leeds Enthesitis Index	—
(L)LOQ	(lower) limit of quantification	定量限界 (下限値)
LOCF	last observation carried forward	—
LSS	lesion severity score	病変重症度スコア
LTBI	latent tuberculosis infection	潜在性結核感染
MCID	minimally clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
MCMC	Markov Chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

略語（略称）	内容	
MI	multiple imputation	多重代入法
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index	修正爪乾癬重症度指数
mPsARC	Modified Psoriatic Arthritis Response Criteria	乾癬性関節炎奏効基準変法
MRI (MRT)	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
(m)RNA	(messenger) ribonucleic acid	(メッセンジャー) リボ核酸
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MS	Maintenance Set	維持期間解析対象集団
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA(N/A)／NAV	not applicable／not available	該当せず
NC	not calculable	算出不能
NCP	not confirmed positive	陰性判定
NRI	non-responder imputation	—
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OC	observed case	欠測値の補完を行わないデータ
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
PAS	periodic acid-Schiff	—
PASE	Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation	乾癬性関節炎のスクリーニング及び評価
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積・重症度指標
PBO	placebo	プラセボ
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
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
PEOT	Premature End of Treatment Visit	早期中止
PGA(P)	Physician’s Global Assessment (of Psoriasis)	乾癬に対する医師の全般的評価
PGA	Patient Global Assessment	患者による全般的評価
PGADA	Patient’s Global Assessment of Disease Activity	患者による疾患活動性の全般的評価
PGIC	Patient Global Impression of Change	治療反応に関する患者の全般的印象
PGIS	Patient Global Impression of Severity	重症度に関する患者の全般的印象
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9	こころとからだの質問票
PK	pharmacokinetics	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
PK-PPS-a	bimekizumab-AI-1mL Pharmacokinetic Per-Protocol Set	BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PK-PPS-s	bimekizumab-SS-1mL Pharmacokinetic Per-Protocol Set	BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PPD	purified protein derivative	ツベルクリン
pp-IGA	palmoplantar Investigator’s Global Assessment	医師による掌蹠乾癬の全般的評価
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PQ	—	心電図上の Q 波と S 波の間の時間
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	
PSD	patient symptom diary	患者症状日誌
PSO	psoriasis	尋常性乾癬
PSSI	Psoriasis Scalp Severity Index	頭皮乾癬重症度指標
PT	preferred term	基本語
PUVA	psoralen plus ultraviolet A	ソラレンと紫外線 A 波を併用した光線療法
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q3W	every 3 weeks	3 週間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
Q8W	every 8 weeks	8 週間隔
Q12W	every 12 weeks	12 週間隔
QOL	quality of life	生活の質
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
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett method	Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RR	—	心電図上の R 波と R 波の間の時間
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
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
SCR	Screening	スクリーニング
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SF-36	Short Form 36-item Health Survey	簡易型 36 項目健康調査票
(S)FU	(Safety) Follow-up	(安全性) 追跡調査
SIAQ	Self-injection Assessment Questionnaire	自己注射評価質問票
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SOP	standard operating procedure	標準業務手順書
SRG	Safety Review Group	—
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
SS-a	bimekizumab-AI-1mL SS	BKZ-AI-1mL の安全性解析対象集団
SS-s	bimekizumab-SS-1mL SS	BKZ-SS-1mL の安全性解析対象集団
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の半減期
TB	tuberculosis	結核
(TE)AE	(treatment-emergent) adverse event	(治験薬投与後に発現した) 有害事象
TGF(β)	transforming growth factor (beta)	形質転換成長因子(β)
Th	T helper	T ヘルパー
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t_{min}	time to minimum plasma concentration	最低血漿中濃度到達時間
TN	[redacted] syringe	[redacted] シリンジ
TNF(α)	tumor necrosis factor (alfa)	腫瘍壊死因子(α)
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	—

略語（略称）	内容	
Uste	ustekinumab	ウステキヌマブ
UVA	ultraviolet A	紫外線 A 波
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
$V(_z/F)$	(apparent) volume of distribution	(見かけの終末相の) 分布容積
WD	withdrawal	試験中止
WK16ResS	Week 16 Responder Set	Week 16 レスポンダー解析対象集団
WPAI-SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - Specific Health Problem	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)
λ_z	apparent terminal elimination rate constant	終末相消失速度定数

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

表 1　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号/ 実施国	CTD No.	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬： 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	試験の 進行状況/ 添付資料
バイオアベイラビリティ試験報告書								
RA0124 (参考資料)/ オランダ	5.3.1.1.1	絶対的バイオアベイラビリティ、用量比例性、安全性及び忍容性の評価	非盲検、並行群間、単回投与	外国人健康被験者	BKZ： ・BKZ 80mg 及び 160mg を皮下投与 ・BKZ 160mg を静脈内投与	30 例 登録例数 ・BKZ 80mg 皮下投与群 10 例 ・BKZ 160mg 皮下投与群 10 例 ・BKZ 160mg 静脈内投与群 10 例	単回投与	完了/ 総括報告書
比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書								
UP0031 (参考資料)/ 英国	5.3.1.2.1	相対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性の評価	無作為化、非盲検、並行群間、単回投与	外国人健康被験者	BKZ： ・BKZ 80mg (ヒスチジンベース製剤) を 2 回皮下投与 ・BKZ 160mg (アセテートベース製剤) を 1 回皮下投与	12 例 無作為化例数 ・BKZ 2×80mg 群 6 例 ・BKZ 1×160mg 群 6 例	単回投与	完了/ 総括報告書
UP0033 (評価資料)/ ドイツ、米国	5.3.1.2.2	生物学的同等性の評価	無作為化、非盲検、並行群間、3 群、単回投与	外国人健康被験者	BKZ： ・BKZ 320mg を BKZ-TN (Process 4 [a]、対照薬) を用いて皮下投与 ・BKZ 320mg を BKZ-SS-1mL (Process 5 [b]、被験薬 1) を用いて皮下投与 ・BKZ 320mg を BKZ-AI-1mL (Process 5 [b]、被験薬 2) を用いて皮下投与	189 例 無作為化例数 ・BKZ-TN 群 63 例 ・BKZ-SS-1mL 群 63 例 ・BKZ-AI-1mL 群 63 例	単回投与	完了/ 総括報告書

試験の種類 試験番号/ 実施国	CTD No.	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬： 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	試験の 進行状況/ 添付資料
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
UP0042 (評価資料)/ 日本	5.3.3.1.1	安全性、忍容性及び PK の評価	無作為化、二重盲検、PBO 対照、単回投与、並行群間	日本人及び白人健康男性	BKZ、PBO： ・BKZ 80mg 皮下投与 ・BKZ 160mg 皮下投与 ・BKZ 320mg 皮下投与 ・PBO 皮下投与	48 例 無作為化例数 ・BKZ 80mg 群 12 例 ・BKZ 160mg 群 12 例 ・BKZ 320mg 群 12 例 ・PBO 群 12 例 (各投与群に白人被験者 6 例、日本人被験者 6 例)	単回投与	完了/ 総括報告書
患者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
UP0008 (参考資料)/ 英国	5.3.3.2.1	安全性、PK 及び PD の評価	無作為化、被験者/医師盲検、PBO 対照、単回投与、用量漸増	軽度～中等度の外国人尋常性乾癬患者	BKZ、PBO： ・BKZ 8mg 静脈内投与 ・BKZ 40mg 静脈内投与 ・BKZ 160mg 静脈内投与 ・BKZ 480mg 静脈内投与 ・BKZ 640mg 静脈内投与 ・PBO 静脈内投与	39 例 無作為化例数 ・BKZ 8mg 群 4 例 ・BKZ 40mg 群 4 例 ・BKZ 160mg 群 6 例 ・BKZ 480mg 群 6 例 ・BKZ 640mg 群 6 例 ・PBO 群 13 例	単回投与	完了/ 総括報告書
PA0007 (参考資料)/ モルドバ、英国、ブルガリア	5.3.3.2.2	安全性、忍容性、PK 及び PD の評価	無作為化、被験者/医師盲検、PBO 対照、反復投与	外国人関節症性乾癬患者	BKZ、PBO： ・BKZ 80mg/40mg/40mg ・BKZ 160mg/80mg/80mg ・BKZ 240mg/160mg/160mg ・BKZ 560mg/320mg/320mg ・PBO Week 1、4 及び 7 にそれぞれ静脈内投与	53 例 無作為化例数 ・BKZ 80mg/40mg/40mg 群 6 例 ・BKZ 160mg/80mg/80mg 群 6 例 ・BKZ 240mg/160mg/160mg 群 21 例 ・BKZ 560mg/320mg/320mg 群 6 例 ・PBO 群 14 例	6 週	完了/ 総括報告書

試験の種類 試験番号/ 実施国	CTD No.	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬： 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	試験の 進行状況/ 添付資料
外因性要因を検討した PK 試験報告書								
UP0034 (参考資料)/ 米国	5.3.3.4.1	BKZ がインフルエンザワクチン投与に与える影響の評価	無作為化、非盲検、並行群間、単回投与	外国人健康被験者	BKZ： ・BKZ 320mg を皮下投与 ・BKZ 非投与（インフルエンザワクチン接種のみ）	56 例 無作為化例数 ・BKZ 320mg 群 28 例 ・BKZ 非投与群 28 例	単回投与	完了/ 総括報告書
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
PS0016 (評価資料)/ オーストラリア、カナダ、モルドバ、米国	5.3.5.1.1	PD 反応の経時的推移、安全性及び PK の評価	無作為化、被験者/医師盲検	中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者	BKZ、PBO： ・BKZ 320mg (Week 0 及び 4) + PBO (Week 16)を皮下投与 ・BKZ 320mg (Week 0、4 及び 16) を皮下投与	49 例 無作為化例数 ・BKZ 320mg + PBO 群 32 例 ・BKZ 320mg 群 17 例	28 週	完了/ 総括報告書
PS0010 (評価資料)/ カナダ、チェコ共和国、ハンガリー、日本、ポーランド、米国	5.3.5.1.2	安全性、有効性、PK 及び PD の評価並びに用量反応の検討	無作為化、二重盲検、PBO 対照、並行群間、用量設定	中等度～重度の尋常性乾癬患者	BKZ、PBO： ・BKZ 64mg を Q4W で皮下投与 ・BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 ・BKZ 480mg を Q4W で皮下投与 ・BKZ 320mg (Week 0) + BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・PBO を Q4W で皮下投与	250 例 無作為化例数 ・BKZ 64mg 群 39 例 ・BKZ 160mg 群 43 例 ・BKZ 320mg 群 43 例 ・BKZ 480mg 群 43 例 ・BKZ 320mg + 160mg 群 40 例 ・PBO 群 42 例	12 週	完了/ 総括報告書
PS0011 (評価資料)/ カナダ、チェコ共和国、ハンガリー、日本、ポーランド、米国	5.3.5.1.3	長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価	二重盲検、PBO 対照、並行群間、継続投与	PS0010 試験を完了した被験者	BKZ、PBO： ・PS0010 試験の PBO 群、BKZ 64mg 群、160mg 群又は 320mg + 160mg 群で PS0010 試験 Week 12 に PASI90 レスポンダーは PS0010 試験と同じ用法・用量の投与を継続 ・PS0010 試験の PBO 群又は BKZ 64mg 群で PS0010 試験 Week 12 に PASI90 非レスポンダーは BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・PS0010 試験の BKZ 160mg 群又は 320mg + 160mg 群で PS0010 試験 Week 12 に PASI90 非レスポンダーは BKZ 320mg を	217 例 登録例数 ・BKZ 64mg 群 15 例 ・BKZ 160mg 群 111 例 ・BKZ 320mg 群 91 例	48 週	完了/ 総括報告書

試験の種類 試験番号/ 実施国	CTD No.	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬： 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	試験の 進行状況/ 添付資料
					Q4W で皮下投与 ・PS0010 試験で BKZ 320mg 群又は 480mg 群の被験者は、PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダー/非レスポンダーに関わらず BKZ 320mg を Q4W で皮下投与			
PS0008 (評価資料)/ オーストラリア、カナダ、ドイツ、ハンガリー、韓国、ポーランド、ロシア、台湾、米国	5.3.5.1.4	BKZ の有効性及び安全性をアダリムマブと比較して評価する	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者	BKZ、アダリムマブ： ・BKZ 320mg Q4W (導入期間+維持期間) 皮下投与 ・BKZ 320mg Q4W (導入期間) + BKZ 320mg Q8W (維持期間) 皮下投与 ・アダリムマブ 80mg (Week 0) + アダリムマブ 400mg Q2W (Week 1～24) + BKZ 320mg Q4W (Week 24～52) 皮下投与	478 例 無作為化例数 導入期間 (16 週) ・BKZ 320mg Q4W 群 158 例 ・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 161 例 ・アダリムマブ群 159 例 維持期間 (40 週) ・BKZ 320mg Q4W 群 152 例 ・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 149 例 ・アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群 149 例	BKZ： 56 週 アダリムマブ： 24 週	継続中/ 中間報告書[c]
PS0009 (評価資料)/ オーストラリア、ベルギー、カナダ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、英国、米国	5.3.5.1.5	BKZ の有効性及び安全性を PBO 及びウステキヌマブと比較して評価する	無作為化、二重盲検、PBO 及び実薬対照、並行群間	中等度～重度の尋常性乾癬患者	BKZ、ウステキヌマブ、PBO： ・BKZ 320mg Q4W 皮下投与 ・ウステキヌマブ 45mg 又は 90mg (Week 0 及び 4、その後は Q12W) 皮下投与 ・PBO Q4W (導入期間) + BKZ 320mg Q4W (維持期間) 皮下投与	567 例 無作為化例数 導入期間 (16 週) ・BKZ 320mg Q4W 群 321 例 ・ウステキヌマブ群 163 例 ・PBO 群 83 例 維持期間 (36 週) ・BKZ 320mg Q4W 群 306 例 ・ウステキヌマブ群 157 例 ・PBO + BKZ 320mg Q4W 群 74 例	52 週	継続中/ 中間報告書[c]

試験の種類 試験番号/ 実施国	CTD No.	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬： 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	試験の 進行状況/ 添付資料
PS0013 (評価資料)/ 米国、カナダ、ドイツ、英国、ハンガリー、ポーランド、ロシア、オーストラリア、韓国	5.3.5.1.6	BKZ の有効性、安全性及び PK を PBO と比較して評価する	無作為化、二重盲検、PBO 対照	中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者	BKZ、PBO： 導入期間 (16 週) ・BKZ 320mg Q4W 皮下投与 ・PBO Q4W 皮下投与 無作為化離脱期間 (40 週) ・BKZ 320mg Q4W 群で Week 16 に PASI90 レスポンダーは BKZ 320mg Q4W、BKZ 320mg Q8W 及び PBO 皮下投与に 1：1：1 の割合で再無作為化 (無作為化離脱期間) ・PBO 群で Week 16 に PASI90 レスポンダーは PBO Q4W 皮下投与を継続 (無作為化離脱期間) ・PBO 群で Week 16 に PASI90 非レスポンダーは非盲検下で BKZ 320mg Q4W を 12 週間皮下投与 (Escape 投与) ・無作為化離脱期間に再燃 (PASI75 未満) が認められた被験者は非盲検下で BKZ 320mg Q4W を 12 週間皮下投与 (Escape 投与)	435 例 無作為化例数 導入期間 (16 週) ・BKZ 320mg Q4W 群 349 例 ・PBO 群 86 例 無作為化離脱期間 (40 週) ・BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 106 例 ・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 100 例 ・BKZ 320mg Q4W/PBO 群 105 例 ・PBO/PBO 群 1 例 Escape 投与 Week 16 レスポンダー： ・BKZ 320mg Q4W/PBO 群 67 例 ・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 4 例 ・BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 7 例 Week 16 非レスポンダー： ・BKZ 320mg Q4W 群 23 例 ・PBO 群 81 例	56 週	継続中/ 中間報告書 [c]

試験の種類 試験番号/ 実施国	CTD No.	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬： 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	試験の 進行状況/ 添付資料
PS0015 (参考資料)/ カナダ、米国、ベルギー、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、英国、ポーランド、オーストラリア、トルコ	5.3.5.1.7	BKZ の有効性及び安全性をセクキヌマブと比較して評価する	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者	BKZ、セクキヌマブ： 導入期間 (16 週) ・BKZ 320mg Q4W 皮下投与 ・セクキヌマブ皮下投与 維持期間 (32 週) ・BKZ 320mg Q4W 群の被験者は Week 16 に BKZ 320mg Q4W 又は Q8W 皮下投与に 1：2 の割合で再無作為化 ・セクキヌマブ群の被験者はセクキヌマブ皮下投与を継続 非盲検期間 (96 週) 全被験者が BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で皮下投与	743 例 無作為化例数 導入期間 (16 週) ・BKZ 320mg Q4W 群 373 例 ・セクキヌマブ群 370 例 維持期間 (32 週) ・BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 147 例 ・BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 215 例 ・セクキヌマブ群 354 例 非盲検期間 (96 週) ・全被験者 652 例	144 週	継続中/ 中間報告書
非対照試験報告書								
PS0018 (参考資料)/ オーストラリア、カナダ、モルドバ、米国	5.3.5.2.1	長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価	非盲検、継続投与	PS0016 試験を完了した被験者	BKZ： BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 (疾患コントロール不良の場合は BKZ 320mg Q4W へ増量可能)	43 例 登録例数 ・BKZ 320mg+PBO Q4W 群 [d] 28 例 ・BKZ 320mg Q4W 群 [d] 15 例	48 週	完了/ 総括報告書

試験の種類 試験番号/ 実施国	CTD No.	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬： 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	試験の 進行状況/ 添付資料
PS0014 (評価資料)/ オーストラリア、ベルギー、カナダ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、日本、ポーランド、韓国、ロシア、台湾、英国、米国	5.3.5.2.2	長期投与における安全性、忍容性及び有効性の評価	コホート A 非盲検、継続投与 コホート B 非盲検	コホート A 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～重度の尋常性乾癬患者 コホート B 中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者 (日本人のみ)	コホート A 先行試験の投与及び PASI 改善に基づき、BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で皮下投与 コホート B Week 16 まで： BKZ 320mg Q4W 皮下投与 Week 16 以降： 尋常性乾癬患者は BKZ 320mg Q8W 皮下投与 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者は IGA 0/1 改善に基づき、BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で皮下投与	コホート A 1289 例 登録例数 コホート B 66 例 登録例数 (中等度～重度の尋常性乾癬患者 45 例、膿疱性乾癬患者 10 例、乾癬性紅皮症患者 11 例)	144 週	継続中/ 中間報告書
DV0002 (参考資料)/ カナダ、米国	5.3.5.2.3	BKZ の自己注射用製剤の安全かつ効果的な使用の評価	非盲検、2 群、無作為化 (PS0014 試験のサブスタディ)	中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者	BKZ： 第 III 相先行試験 (PS0008 試験、PS0009 試験又は PS0013 試験) の投与に基づき、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で皮下投与	134 例 無作為化例数 ・BKZ 320mg Q4W (BKZ-AI-1mL)群 47 例 ・BKZ 320mg Q4W (BKZ-SS-1mL)群 46 例 ・BKZ 320mg Q8W (BKZ-AI-1mL)群 21 例 ・BKZ 320mg Q8W (BKZ-SS-1mL)群 20 例	16 週	完了/ 総括報告書

試験の種類 試験番号/ 実施国	CTD No.	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象被験者	治験薬： 投与方法・投与経路	被験者数	投与期間	試験の 進行状況/ 添付資料
DV0006 (評価資料)/ ドイツ、ハンガリー、ポーランド、日本	5.3.5.2.4	BKZ の自己注射用製剤の安全かつ効果的な使用の評価	非盲検、2 群、無作為化 (PS0014 試験のサブスタディ)	中等度～重度の尋常性乾癬患者	BKZ： 第 III 相先行試験 (PS0008 試験、PS0009 試験又は PS0013 試験) の投与に基づき、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で皮下投与	88 例 無作為化例数 ・BKZ 320mg Q4W (BKZ-AI-1mL)群 32 例 ・BKZ 320mg Q4W (BKZ-SS-1mL)群 36 例 ・BKZ 320mg Q8W (BKZ-AI-1mL)群 11 例 ・BKZ 320mg Q8W (BKZ-SS-1mL)群 9 例	16 週 (欧州) 9 週 (日本)	完了/ 総括報告書

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、PFS：プレフィルドシリンジ、SFU：安全性追跡調査、SS：安全機能付シリンジ［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］、TN：[redacted] シリンジ

Note: BKZ-TN consists of the PFS containing 1mL of BKZ drug product and the [redacted] functional secondary packaging. BKZ-AI-1mL is a combination of the PFS containing 1mL of BKZ drug product and the autoinjector components. BKZ-SS-1mL is a combination of PFS containing 1mL of BKZ drug product and the safety syringe device components.

a P4=BKZ manufacturing process used in the pivotal Phase 3 PSO studies, labelled as Process 4.

b P5= BKZ manufacturing process planned for commercialization, labelled as Process 5.

c Note that treatment periods are completed; however, a small number of study participants were ongoing in the SFU Period at the time of the cut-off date for the submission.

d PS0016 randomized treatment group

1. バイオアベイラビリティ試験報告書

1.1 RA0124 試験［外国人健康被験者を対象にビメキズマブを皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティ及び忍容性を評価する非盲検、並行群間、単回投与試験］（5.3.1.1.1：参考資料）

1.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 1.1-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 1.1-2 に示した。

表 1.1-1　試験方法の概略：RA0124 試験

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>標題</td><td>外国人健康被験者を対象にビメキズマブを皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティ及び忍容性を評価する非盲検、並行群間、単回投与試験</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：
・ 外国人健康被験者にビメキズマブ（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
副次目的：
・ 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
・ 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
探索的目的：
・ BKZ を単回皮下投与又は静脈内投与した時の抗 BKZ 抗体の発現を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単施設、非盲検、並行群間、単回投与</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>試験デザインの概要を下表に示す。
<table><tr><th rowspan="2">スクリーニング期間</th><th colspan="2">投与期間（入院）</th><th rowspan="2">通院期間 [b]</th><th rowspan="2">安全性追跡調査又は試験終了来院 [b]</th></tr><tr><th>入院日</th><th>投与 [a]</th></tr><tr><td>Day −21〜−2</td><td>Day −1</td><td>Day 1〜3</td><td>Day 5（投与後 96 時間）、Day 7、14、21、28、42、56、70、84、112</td><td>Day 140</td></tr></table>a Day 1 に BKZ 80 又は 160mg を単回投与
b 通院期間の 10 回の来院及び安全性追跡調査来院は許容期間を±1 日とした

Day −21〜−2 の 20 日間をスクリーニング期間とし、すべての被験者に対してスクリーニング検査（表 1.1-2）を実施した。スクリーニング検査で試験への参加が適格と判断された被験者は、適格性の確認のため Day −1 に治験実施医療機関に入院した。被験者は、BKZ 80 若しくは 160mg を単回皮下投与、又は BKZ 160mg を単回静脈内投与のいずれかの投与群に 1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。Day 1 の投与前に適格性を再確認した。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>外国人健康被験者</td></tr>
</table>

項目		内容
被験者数		計画例数：30 例 スクリーニング対象集団（ES）：77 例 無作為化解析対象集団（RS）：30 例（BKZ 160mg 静脈内投与群：10 例、BKZ 80mg 皮下投与群：10 例、BKZ 160mg 皮下投与群：10 例） 最大の解析対象集団（FAS）：30 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：30 例
主な選択/除外基準		選択基準 1) スクリーニング時の年齢が 40 歳以上 65 歳以下の男性及び女性 2) 体重が 45～90kg、BMI が 19～28kg/m^2 の者 3) スクリーニング期間中の既往歴（あらゆる慢性及び急性疾患を含む）、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査に基づき、治験責任医師により健康であると判断された者 除外基準 1) ポリソルベート 80、ソルビトール及び／又はフルクトース不耐容の既往歴を有する者 2) 胃腸潰瘍又は他の胃腸疾患の合併症又は既往歴を有する者 3) 心血管又は脳血管疾患を有する者 4) 臨床的に重要と判断された肝臓若しくは腎臓障害、又は心電図変化を有する者 5) スクリーニング時に結核検査陽性の既往歴又は結核を疑う徴候を有する者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は Day 1 に治験実施医療機関で皮下又は静脈内投与された（投与時間は皮下投与で約 20 秒間、静脈内投与で 1 時間以上）。
試験期間		最長試験期間 162 日間（23 週間） ・ スクリーニング期間：20 日間（Day −21～−2） ・ 入院日：1 日間（Day −1） ・ 投与期間：3 日間（Day 1～3、Day 1 に治験薬を投与） ・ 通院期間：Day 5（治験薬投与後 96 時間）、Day 7、14、21、28、42、56、70、84 及び 112（許容期間は±1 日） ・ 安全性追跡調査来院：Day 140（許容期間は±1 日）
評価項目	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度 ・ 各被験者の PK パラメータをノンコンパートメント法を用いて算出した；AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL（静脈内投与群のみ）、V_z（静脈内投与群のみ）、CL/F（皮下投与群のみ）、V_z/F（皮下投与群のみ）
	免疫原性	抗 BKZ 抗体

項目		内容
評価項目 (続き)	安全性	・ 有害事象（注射部位反応及び全身性注射反応を含む） ・ バイタルサイン（脈拍数、血圧、呼吸数及び体温） ・ 臨床検査［血液学的検査（凝固能検査／止血能検査を含む）、血液生化学検査、尿検査］ ・ 12 誘導心電図 ・ 患者報告アウトカム［投与前質問票、注射部位反応に関する質問票（ISRQ）、注射部位疼痛の視覚的アナログ尺度（VAS）］
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：同意を取得した被験者 RS：無作為に割り付けられた被験者 FAS：RS のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 PK-PPS：FAS のうち、データベースロック前のデータレビューで PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が確認されず、1 つ以上の PK パラメータを評価するのに十分な検体を有する被験者 解析方法： 連続変数は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値、並びに t 分布を仮定した 95%信頼区間を含めて要約した。PK パラメータは、幾何変動係数、幾何平均値及び幾何平均値の 95%信頼区間を用いて記述統計量を算出した。カテゴリカル変数は、被験者数、頻度及びその割合を要約した。 用量比例性は、皮下投与群について各用量で補正した AUC 及び C_{max} を用量に対しプロットして図示した（対数-対数スケール）。用量比例性を評価するための統計学的検定は行わなかった。 人口統計学的特性、安全性及び免疫原性の解析、並びにすべてのデータの一覧は、FAS を対象とした。PK の解析は、PK-PPS を対象とした。
治験責任医師		1 名
治験実施医療機関		1 医療機関（オランダ）
公表文献		なし
治験実施期間		2014 年 11 月～2015 年 5 月

表 1.1-2　観察・検査実施スケジュール

実施項目	スクリーニング	投与期間				来院期間										
	Day −21〜−2	Day −1〜投与			Day 1〜3 投与後 [a]	Day 5	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 42	Day 56	Day 70	Day 84	Day 112	Day 140/ SFU/ WD
		Day −1	Day 1													
			投与前	0h												
外来/入院	外来	入院				外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来	外来
文書同意取得	X															
選択/除外基準の確認	X	X	X													
人口統計学的特性	X															
既往歴/手術歴	X															
ライフスタイル	X															
尿中薬物及びアルコールスクリーニング	X	X														
結核検査 (QuantiFERON®-TB GOLD)	X															
割付け		X[b]														
被験者識別カード			X[c]													
注射部位疼痛調査票 [d]				X	X											
治験薬投与				X[e]												
身体検査	X															X
バイタルサイン [f,g]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重及び身長 [h]	X	X														X
12 誘導心電図 [g]	X	X			X		X	X		X		X		X		X
併用薬		X														
併用療法		X														
有害事象 [i]	X	X														
血清学検査	X															
血液学的検査（凝固能/止血能検査を含む）	X	X			X		X	X		X		X		X		X
血液生化学検査	X	X			X		X	X		X		X		X		X
PK 用検体採取 [j]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
抗 BKZ 抗体			X							X		X		X	X	X
血清妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	X	X														X
尿検査（試験紙）	X	X			X		X	X		X		X		X		X

BKZ (UCB4940)：ビメキズマブ、BP：血圧、ECG：心電図、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核、WD：試験中止
a See detailed schedule 0 to 48h in CSR Table 3-4 and Table 3-5.
b Randomization was performed on Day -1 after completion of all assessments and prior to dosing.
c The study subject card was given to the subject following IMP administration.
d For sc administration only. The pre-injection questionnaire was recorded immediately prior to any injection. Injection site pain VAS and ISRQ were recorded immediately after injection and at 1 and 24 hours after injection.
e UCB4940 was administered as a single iv infusion over at least 60 minutes or as a single sc administration.
f Vital signs included BP, pulse rate, respiratory rate, and body temperature.
g Vital signs and triplicate ECGs were measured/taken prior to blood sampling, where applicable.
h Height was only recorded at Screening.
i In case of clinically relevant injection site reactions, photographs were taken to document the reaction.
j The PK sampling time points were as follows: predose and postdose at least 60 minutes (immediately after the end of infusion, iv only), 1.5h, 5h, 24h, 48h, and 96h, and at Days 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70, 84, 112, and 140 after the start of the iv infusion or after sc administration. Anti-UCB4940 antibodies were quantified using the PK samples that were collected predose and at Days 28, 56, 84, 112, and 140.
Note: At the Investigator's discretion, an unscheduled visit may have been completed at any time during the study but prior to the SFU Visit, if deemed necessary for the subject's safety and well-being. The same assessments as performed at the SFU Visit, or alternatively as advised by the Investigator, were performed if a subject was attending an unscheduled visit during the study.
RA0124 CSR Table 3-3

1.1.2　被験者の構成

1.1.2.1　被験者の内訳

合計 77 例がスクリーニング検査を受け、30 例が 3 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。投与群別の内訳は、BKZ 80mg 皮下投与群、BKZ 160mg 皮下投与群、及び BKZ 160mg 静脈内投与群が各 10 例であった。スクリーニング脱落理由の多くは不適格（51.9%）であった（RA0124 CSR Table 1.1）。無作為化された全 30 例が試験を完了した（RA0124 CSR Table 1.3）。BKZ 160mg 皮下投与群の 1 例は、注射部位疼痛のため治験薬投与を中断したが、再開して規定の用量の投与を受けた（RA0124 CSR Listing 5.1.2）。

1.1.3　被験者背景

1.1.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（FAS）を表 1.1-3 に示した。

人口統計学的特性は投与群間でおおむね同様であった。全被験者の平均年齢は 55.50 歳（範囲：40.0～65.0 歳）であった。全被験者の男女の割合は同程度で、男性が 53.3%、女性が 46.7%であった。全被験者が非ヒスパニック又は非ラテン系であり、ほとんどの被験者が白人（96.7%）であった。全被験者の平均体重は 73.18kg、平均身長は 174.9cm 及び平均 BMI は 23.86kg/m^2 であった。

表 1.1-3　人口統計学的特性–FAS

		BKZ 80mg 皮下投与群 N=10	BKZ 160mg 皮下投与群 N=10	BKZ 160mg 静脈内投与群 N=10	全被験者 N=30
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	56.30 (6.85)	55.40 (6.87)	54.80 (7.81)	55.50 (6.97)
	中央値	55.00	57.00	56.50	55.50
	最小値, 最大値	47.0, 65.0	45.0, 63.0	40.0, 64.0	40.0, 65.0
性別、 n (%)	男性	4 (40.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	16 (53.3)
	女性	6 (60.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	14 (46.7)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	74.94 (10.69)	71.03 (11.11)	73.58 (10.93)	73.18 (10.66)
	中央値	75.50	69.65	74.00	74.80
	最小値, 最大値	54.7, 87.8	58.4, 87.1	54.7, 88.5	54.7, 88.5
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	174.0 (10.2)	175.7 (6.7)	175.0 (10.8)	174.9 (9.1)
	中央値	175.0	176.5	176.5	176.0
	最小値, 最大値	154, 189	163, 184	159, 194	154, 194
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	24.66 (1.81)	22.96 (2.99)	23.96 (2.46)	23.86 (2.49)
	中央値	24.55	23.10	23.50	23.75
	最小値, 最大値	21.4, 27.7	19.0, 27.8	19.9, 27.6	19.0, 27.8
人種、 n (%)	白人	9 (90.0)	10 (100)	10 (100)	29 (96.7)
	混血	1 (10.0)	0	0	1 (3.3)
民族、 n (%)	非ヒスパニック又は非ラテン系	10 (100)	10 (100)	10 (100)	30 (100)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団
RA0124 CSR Table 2.1

1.1.3.2　ベースライン特性

全被験者のうち、ほとんどの被験者がアルコール摂取（76.7%）及びカフェイン飲料摂取（80.0%）をしており、喫煙経験がなかった（70.0%）。不法薬物の使用を報告した被験者はいなかった。ライフスタイルの特性は投与群間でおおむね同様であった（RA0124 CSR Table 2.4）。

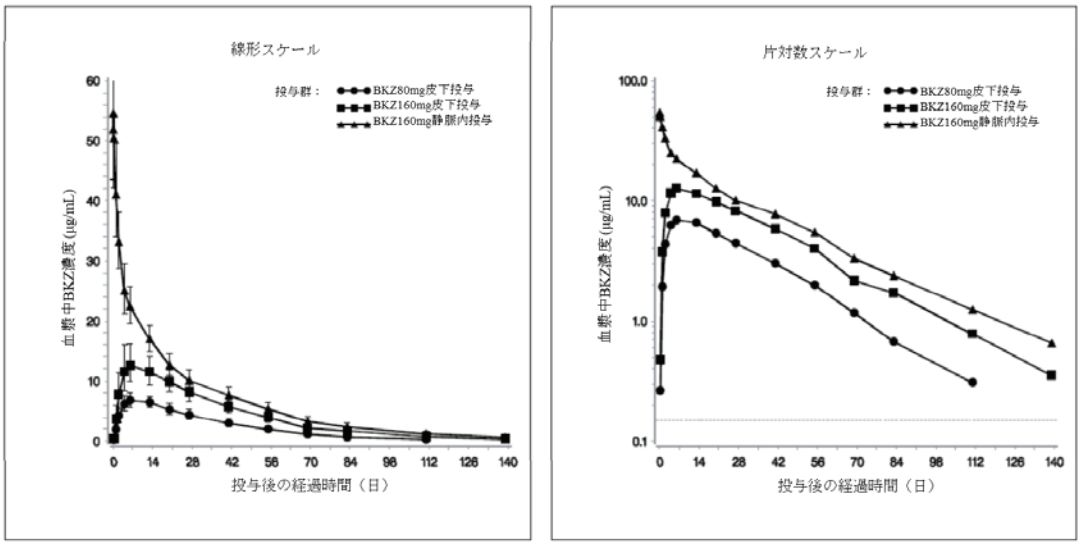
1.1.4　薬物動態

1.1.4.1　血漿中 BKZ 濃度

BKZ を単回皮下投与又は静脈内投与した時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 1.1-1 に示した。

BKZ 80 及び 160mg を皮下投与した時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移は、線形の消失相を示し、BKZ 160mg 皮下投与群では、80mg 皮下投与群と比べ、用量の増加に比例して血漿中濃度の上昇が認められた。消失相における血漿中 BKZ 濃度時間推移は、静脈内投与群と 2 つの皮下投与群でいずれも並行して低下した。

図 1.1-1　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
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: Dashed line displays the limit of quantification (0.150μg/mL).
RA0124 CSR Figure 1.2

1.1.4.2　薬物動態パラメータ

BKZ を単回皮下投与及び静脈内投与した時の BKZ の PK パラメータ（PK-PPS）を表 1.1-4 に示した。

BKZ 160mg 皮下投与群では、80mg 皮下投与群と比較して用量の増加に伴い AUC 及び C_{max} が 2 倍に増加し、BKZ の PK は検討した用量範囲で線形であった。BKZ 皮下投与時の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、投与群間で同程度であった。皮下投与時の $t_{1/2}$ の中央値は静脈内投与時と同程度であり、BKZ 160mg 皮下投与群で 27.81 日、BKZ 160mg 静脈内投与群で 28.25 日であった。

表 1.1-4　BKZ の薬物動態パラメータ−PK-PPS

パラメータ (単位)	統計量	BKZ 80mg 皮下投与群 N=10	BKZ 160mg 皮下投与群 N=10	BKZ 160mg 静脈内投与群 N=10
AUC (h*mg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	7.431 21.7	14.31 24.9	22.67 20.5
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*mg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	7.125 22.0	13.79 24.9	21.96 20.0
C_{max} (μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	7.273 21.7	13.23 37.4	56.51 30.7
t_{max} (h)	中央値 (最小値, 最大値)	144.409 (96.00, 312.27)	144.259 (95.87, 312.28)	1.500 (1.00, 5.00)
$t_{1/2}$ (h)	中央値 (最小値, 最大値)	592.5 (443, 700)	667.4 (320, 835)	678.1 (560, 807)
CL/F (mL/h) (皮下投与群のみ)	中央値 (最小値, 最大値)	10.65 (7.38, 15.7)	10.61 (8.36, 17.6)	NA
CL (mL/h) (静脈内投与群のみ)	中央値 (最小値, 最大値)	NA	NA	6.693 (5.39, 10.1)
V_z/F (L) (皮下投与群のみ)	中央値 (最小値, 最大値)	8.655 (6.75, 12.8)	10.15 (7.52, 16.2)	NA
V_z (L) (静脈内投与群のみ)	中央値 (最小値, 最大値)	NA	NA	7.613 (5.23, 9.07)

BKZ：ビメキズマブ、NA：該当せず、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
RA0124 CSR Table 3.2.1、Table 3.2.2

1.1.4.3　絶対的バイオアベイラビリティ

BKZ 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（PK-PPS）を表 1.1-5 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は、BKZ 80mg 皮下投与時が 0.656、BKZ 160mg 皮下投与時が 0.631 であった。

表 1.1-5　BKZ 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−PK-PPS

BKZ 用量	絶対的バイオアベイラビリティ	95%信頼区間
80mg 皮下投与 vs 160mg 静脈内投与	0.656	0.539, 0.798
160mg 皮下投与 vs 160mg 静脈内投与	0.631	0.511, 0.780

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
RA0124 CSR Table 3.3

1.1.4.4　用量比例性

皮下投与群において各用量で補正した AUC 及び C_{max} と用量との関係を示した用量比例性プロファイルから、検討した用量範囲（80 及び 160mg）で非線形の傾向は認められなかった（RA0124 CSR Figure 1.3）。

1.1.5　免疫原性

全被験者 30 例中 3 例（10.0%）がスクリーニング検査及び確認検査の両方で抗 BKZ 抗体陽性であり、内訳は BKZ 80mg 皮下投与群 10 例中 2 例（20.0%）及び BKZ 160mg 皮下投与群 10 例中 1 例（10.0%）であった。抗 BKZ 抗体による BKZ の PK への影響は認められなかった（RA0124 CSR Table 3.4、Figure 1.1）。

1.1.6　安全性

1.1.6.1　曝露状況

全被験者（30 例）が規定どおり BKZ 80mg 皮下投与、BKZ 160mg 皮下投与、又は BKZ 160mg 静脈内投与のいずれかを単回投与された（RA0124 CSR Listing 5.1.1、Listing 5.1.2）。

1.1.6.2　有害事象

本試験では MedDRA version 18.0 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

すべての有害事象の発現例数については、M 2.7.4.7 項に示した。

1.1.6.2.1　有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（FAS）を表 1.1-6 に示した。

各投与群の有害事象発現率はいずれも 90.0%であった。重篤な有害事象は報告されなかった。治験責任医師より治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 80mg 皮下投与群で 60.0%（6 例）、BKZ 160mg 皮下投与群で 70.0%（7 例）及び BKZ 160mg 静脈内投与群で 60.0%（6 例）であった。試験期間を通じて死亡及び高度の有害事象は報告されず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

表 1.1-6　有害事象発現例数の概要−FAS

	BKZ 80mg 皮下投与群 N=10	BKZ 160mg 皮下投与群 N=10	BKZ 160mg 静脈内投与群 N=10
	n (%) [#]		
すべての有害事象	9 (90.0) [42]	9 (90.0) [42]	9 (90.0) [25]
重篤な有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	6 (60.0) [13]	7 (70.0) [24]	6 (60.0) [11]
高度の有害事象	0	0	0
死亡	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n is the number of subjects reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
RA0124 CSR Table 4.1

1.1.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（FAS）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 1.1-7 に示した。

発現率が高かった有害事象（PT）は投与群間で異なり、BKZ 80mg 皮下投与群では鼻咽頭炎（5 例、50.0%）及び頭痛（4 例、40.0%）、BKZ 160mg 皮下投与群では注射部位紅斑、注射部位疼痛及び口腔咽頭痛（各 3 例、30.0%）、BKZ 160mg 静脈内投与群では鼻咽頭炎（3 例、30.0%）、下痢、口腔咽頭痛及び鼻炎（各 2 例、20.0%）であった。

表 1.1-7　SOC 別及び PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）−FAS

SOC PT	BKZ 80mg 皮下投与群 N=10	BKZ 160mg 皮下投与群 N=10	BKZ 160mg 静脈内投与群 N=10
	n (%)		
すべての有害事象	9 (90.0)	9 (90.0)	9 (90.0)
感染症および寄生虫症	6 (60.0)	6 (60.0)	6 (60.0)
鼻咽頭炎	5 (50.0)	1 (10.0)	3 (30.0)
鼻炎	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (20.0)
神経系障害	4 (40.0)	2 (20.0)	1 (10.0)
頭痛	4 (40.0)	2 (20.0)	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (30.0)	5 (50.0)	1 (10.0)
胸部不快感	2 (20.0)	0	0
注射部位紅斑	0	3 (30.0)	0
注射部位疼痛	0	3 (30.0)	0
注射部位腫脹	0	2 (20.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (30.0)	3 (30.0)
口腔咽頭痛	0	3 (30.0)	2 (20.0)
胃腸障害	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (30.0)
下痢	0	2 (20.0)	2 (20.0)
悪心	2 (20.0)	0	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (40.0)	3 (30.0)	2 (20.0)
筋肉痛	2 (20.0)	2 (20.0)	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver 18.0
Note: n is the number of subjects reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
RA0124 CSR Table 4.2

1.1.6.2.3　重症度別の有害事象

本試験で認められた有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象の報告はなかった（RA0124 CSR Table 4.10）。

1.1.6.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象（FAS）を PT 別に表 1.1-8 に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 80mg 皮下投与群で 60.0%、BKZ 160mg 皮下投与群で 70.0%、BKZ 160mg 静脈内投与群で 60.0%であった。発現率が高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT）は、BKZ 80mg 皮下投与群では鼻咽頭炎（3 例、30.0%）、頭痛、及び悪心（各 2 例、20.0%）、BKZ 160mg 皮下投与群では注射部位紅斑、注射部位疼痛、及び口腔咽頭痛（各 3 例、30.0%）、BKZ 160mg 静脈内投与群では鼻咽頭炎、下痢、及び口腔咽頭痛（各 2 例、20.0%）であった。

表 1.1-8　治験薬と関連ありと判断された有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）−FAS

PT	BKZ 80mg 皮下投与群 N=10	BKZ 160mg 皮下投与群 N=10	BKZ 160mg 静脈内投与群 N=10
	n (%)		
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	6 (60.0)	7 (70.0)	6 (60.0)
鼻咽頭炎	3 (30.0)	0	2 (20.0)
口腔咽頭痛	0	3 (30.0)	2 (20.0)
注射部位紅斑	0	3 (30.0)	0
注射部位疼痛	0	3 (30.0)	0
注射部位腫脹	0	2 (20.0)	0
下痢	0	0	2 (20.0)
悪心	2 (20.0)	0	1 (10.0)
頭痛	2 (20.0)	2 (20.0)	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver 18.0
Note: n is the number of subjects reporting at least 1 TEAE within PT.
Note: A subject may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
RA0124 CSR Table 4.5

1.1.6.2.5　死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

1.1.6.2.6　重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象の報告はなかった。

1.1.6.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

1.1.6.2.8　その他の注目すべき有害事象

注射部位反応の有害事象は、BKZ 160mg 皮下投与群の 4 例に 10 件［注射部位疼痛（3 例）、注射部位紅斑（3 例）、注射部位腫脹（2 例）及び注射部位硬結（1 例）］報告され、いずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。BKZ 80mg 皮下投与群及び BKZ 160mg 静脈内投与群では、注射部位反応の有害事象の報告はなかった（RA0124 CSR Listing 7.3）。

胃腸障害の有害事象は、全投与群で 7 例に 14 件報告され、そのうち 4 例 8 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。治験薬と関連ありと判断された胃腸障害の有害事象は、BKZ 80mg 皮下投与群の 2 例 3 件［悪心（2 例）及び嘔吐（1 例）］及び BKZ 160mg 静脈内投与群の 2 例 5 件［下痢（2 例）、腹部膨満、放屁及び悪心（各 1 例）］であり、BKZ 160mg 皮下投与群では報告されなかった（RA0124 CSR Table 4.5、Listing 7.1）。

1.1.6.2.9 その他の安全性評価項目

1.1.6.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査（凝固能検査を含む）では、各検査項目の平均値に投与群間で特筆すべき差は認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化はなかった（RA0124 CSR Table 5.1、Table 5.3）。

血液学的検査に関連する有害事象は認められなかった（RA0124 CSR Table 4.2）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査では、各検査項目の平均値に投与群間で特筆すべき差は認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化はなかった。ただし、BKZ 160mg 静脈内投与群では、2 例にクレアチンキナーゼの異常高値（6538U/L 及び 839U/L）が認められたため、Day 84 のみクレアチンキナーゼの平均値が増加した（RA0124 CSR Table 5.4、Listing 8.3）。

血液生化学検査に関連する有害事象は認められなかった（RA0124 CSR Table 4.2）。

（3） 尿検査

尿検査では、ほとんどの評価時点の各検査項目がほとんどの被験者で基準範囲内であり、投与群間で特筆すべき差は認められず、臨床的に重要な異常はなかった（RA0124 CSR Listing 8.4）。

尿検査に関連する有害事象は認められなかった（RA0124 CSR Table 4.2）。

1.1.6.2.9.2 バイタルサイン

本試験では、バイタルサインに投与群間で特筆すべき差は認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化はなかった（RA0124 CSR Table 6.1）。

バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった（RA0124 CSR Table 4.2）。

1.1.6.2.9.3 12 誘導心電図

本試験では、心電図所見に投与群間で特筆すべき差は認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化はなかった（RA0124 CSR Table 6.2、Table 6.3）。

心電図検査に関連する有害事象は、BKZ 160mg 静脈内投与群の 1 例に心室性頻脈が認められた。重症度は軽度で一過性であり、治験薬と関連なしと判断された（RA0124 CSR Table 4.2、Listing 7.1）。

1.1.6.2.9.4 患者報告アウトカム

皮下投与群を対象に、VAS による注射部位疼痛レベル及び ISRQ による注射部位疼痛反応を評価した。VAS は 0（痛みなし）から 100（最も強い痛み）の範囲で評価した。

BKZ 160mg 皮下投与群では、BKZ 80mg 皮下投与群と比較して、注射部位疼痛レベルがおおむね高かった。注射部位疼痛レベルの平均値（標準偏差）の最大値は、注射時（Day 1 の投与直後）に

認められ、BKZ 160mg 皮下投与群で 15.4（25.0）、BKZ 80mg 皮下投与群で 5.4（8.1）であった。ISRQ では、ほとんどの被験者が不快感はわずかであると回答し、投与群間で調査結果は同様であった（RA0124 CSR Table 6.6）。

1.1.7 結論

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は同程度であった。BKZ 160mg 静脈内投与時と比較した時の絶対的バイオアベイラビリティは、BKZ 80mg 皮下投与時で 0.656、160mg 皮下投与時で 0.631 であった。

BKZ 投与後の PK は検討した用量範囲にわたって線形であった。抗 BKZ 抗体陽性の被験者数が少なかったため、抗 BKZ 抗体に関する考察は困難であった。

BKZ 80 及び 160mg を単回皮下投与、並びに 160mg を単回静脈内投与した時に安全性に関わる新たな懸念は認められなかった。

2. 比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書

2.1 UP0031 試験［外国人健康被験者を対象にビメキズマブ 160mg を皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び忍容性を評価する第 I 相、非盲検、並行群間、単回投与試験］（5.3.1.2.1：参考資料）

2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.1-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 2.1-2 に示した。

表 2.1-1　試験方法の概略：UP0031 試験

項目	内容
標題	外国人健康被験者を対象にビメキズマブ 160mg を皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び忍容性を評価する第 I 相、非盲検、並行群間、単回投与試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： · 外国人健康被験者にビメキズマブ（BKZ）160mg を 80mg 製剤（製剤 A：ヒスチジンをベースとした濃度 80mg/mL の BKZ 製剤）を 2 回又は 160mg 製剤（製剤 B：アセテートをベースとした濃度 160mg/mL の BKZ 製剤）を 1 回のいずれかで皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討する 副次目的： · 外国人健康被験者に BKZ を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	単施設、非盲検、並行群間、単回投与
試験方法	試験デザインの概要を下表に示す。 スクリーニング期間 / 入院日 / 投与期間 [a]（入院） / 通院期間 [b] / 安全性追跡調査又は試験終了来院 [b] Day −21〜−2 / Day −1 / Day 1〜3 / Day 5（治験薬投与 96 時間後）、7、14、21、28、42、56 及び 70 / Day 84 a Day 1 に治験薬［BKZ 80mg（製剤 A）を 2 回又は BKZ 160mg（製剤 B）を 1 回］を皮下投与 b Day 21 以降の 5 回の来院及び Day 84 の安全性追跡調査来院日は許容期間を±1 日とした Day −21〜−2 の 20 日間をスクリーニング期間とし、すべての被験者に対してスクリーニング検査（表 2.1-2）を実施した。スクリーニング検査で試験への参加が適格と判断された被験者は、適格性の確認のため Day −1 に治験実施医療機関に入院した。Day 1 に適格性を再確認し、被験者は BKZ 80mg（製剤 A）を 2 回投与（以下、BKZ 2×80mg 群）又は BKZ 160mg（製剤 B）を 1 回投与（以下、BKZ 1×160mg 群）のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付けられた。 PK 検体は、治験薬投与前及び投与後の規定の来院時に採取した。治験薬投与後 48 時間まで、被験者は入院によるモニタリングを受け、治験責任医師により安全性上の懸念がないと判断された場合、治験実施医療機関を退院した。その後、8 回［Day 5（治験薬投与 96 時間後）、7、14、21、28、42、56、及び 70］の外来による評価を実施し、安全性追跡調査来院を Day 84 に実施した。
対象	外国人健康被験者

項目		内容
被験者数		計画例数：12 例 スクリーニング対象集団（ES）：28 例 無作為化解析対象集団（RS）：12 例（BKZ 2×80mg 群 6 例、BKZ 1×160mg 群 6 例） 最大の解析対象集団（FAS）：12 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：12 例
主な選択/除外基準		選択基準 1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 65 歳以下の男性又は妊娠していない女性 2) 体重が 45～90kg、BMI が 19～28kg/m^2 の者 3) スクリーニング期間中の既往歴（あらゆる慢性又は急性疾患を含む）、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査に基づき、治験責任医師により身体的及び精神的に健康であると判断された者（なお、臨床検査については、測定値が基準範囲内である又は基準範囲外の測定値が認められたが治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断されていること） 4) 入院 48 時間前から入院期間を通じてアルコール、喫煙及びカフェイン含有製品の摂取を控えることに同意する者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ビメキズマブ 80mg（製剤 A）：バッチ番号[redacted] ビメキズマブ 160mg（製剤 B）：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は Day 1 に治験実施医療機関で皮下投与された。
試験期間		最長試験期間約 105 日間 ・ スクリーニング期間：20 日間（Day −21～−2） ・ 入院日：1 日間（Day −1） ・ 投与期間：3 日間（Day 1～3、Day 1 に治験薬を投与） ・ 通院期間：Day 5（治験薬投与後 96 時間）、Day 7、14、21、28、42、56 及び 70（Day 21 以降の 5 回の来院の許容期間は±1 日） ・ 安全性追跡調査来院：Day 84（許容期間は±1 日）
評価項目	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度 ・ 血漿中濃度データからノンコンパートメント法を用いて PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}14}$、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、$AUC_{(extr)}$、CL/F、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F）を算出した。 ・ 相対的バイオアベイラビリティは以下のように算出した。 F_{rel} (%) = (AUC_{sc} (BKZ 1×160mg)/AUC_{sc}(BKZ 2×80mg)) * 100
	免疫原性	抗 BKZ 抗体
	安全性	・ 有害事象（注射部位反応及び全身性注射反応を含む） ・ バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数及び体温） ・ 臨床検査［血液学的検査（凝固能検査／止血能検査を含む）、血液生化学検査、尿検査） ・ 12 誘導心電図 ・ 注射部位反応に関する質問票（ISRQ）及び視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた注射部位疼痛の評価の結果

項目	内容
統計解析方法	解析対象集団の定義： ES：同意を取得した被験者 RS：無作為に割り付けられた被験者 FAS：RS のうち、治験薬の投与を受けた被験者 PK-PPS：FAS のうち、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、1 つ以上の PK パラメータを評価するのに十分な検体を有する被験者 解析方法： 連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて来院時別（一部は評価時点別）に要約した。カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合を用いて来院時別（一部は評価時点別）に要約した。薬物濃度及び PK パラメータについては、幾何変動係数、幾何平均値及び幾何平均値の 95%信頼区間を記述的に要約した。 人口統計学的特性、既往歴、過去に使用した薬剤及び併用薬、治験薬の曝露状況、並びに有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図等の安全性結果は FAS を対象とし、要約した。抗 BKZ 抗体の解析にも FAS を用いた。PK データについては、PK-PPS を対象とし解析した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2016 年 3 月～2016 年 6 月

表 2.1-2　観察・検査実施スケジュール

実施項目	スクリーニング期間	入院日	投与期間			通院期間								
	Day −21〜−2	Day −1	Day 1		Day 1〜3 [a]	Day 5	Day 7	Day 14	Day 21 ±1 日	Day 28 ±1 日	Day 42 ±1 日	Day 56 ±1 日	Day 70 ±1 日	Day 84 ±1 日 SFU 来院 /WD 来院
			投与前	0h	投与後									
外来／入院	外来	入院				外来								
文書同意取得	X													
選択／除外基準の確認	X	X												
人口統計学的特性	X													
既往歴／手術歴／過去に使用した薬剤	X													
尿中薬物及びアルコールスクリーニング	X	X												
結核検査（QuantiFERON®-TB GOLD）	X													
割付け [b]			X											
被験者識別カード [c]				X										
ISRQ 及び VAS [d]				X	X									
治験薬投与 [e]				X										
身体検査	X													X
バイタルサイン [f g]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重及び身長 [h]	X	X												X
12 誘導心電図 [g]	X	X			X		X	X		X		X		X
併用薬	X	X												
併用療法		X												
有害事象	X	X												
血清学検査（HBsAg, HCV 抗体, HIV1 抗体, HIV2 抗体）	X													
血液学的検査（凝固能検査及び止血能検査を含む）	X	X			X		X	X		X		X		X
血液生化学検査	X	X			X		X	X		X		X		X
PK 用検体採取 [i]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
抗 BKZ 抗体用検体採取 [j]			X					X		X		X		X
妊娠検査	X (血清)	X (尿)												X (尿)
尿検査	X	X			X		X	X		X		X		X

BKZ：ビメキズマブ、BP：血圧、ECG：心電図、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HCV：C 型肝炎ウイルス、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査、WD：試験中止

Note: At the Investigator's discretion, an unscheduled visit may have been completed at any time during the study but prior to the SFU Visit, if deemed necessary for the subject's safety and well-being. The same assessments as performed on the SFU Visit, or alternatively as advised by the Investigator, should have been performed if a subject was attending an unscheduled visit during the study.

a See detailed schedule in Table 3-2.
b Randomization should have been performed on Day 1 prior to dosing.
c The study subject card was given to the subject following IMP administration.
d Injection site pain VAS and ISRQ were recorded immediately after injection and at 1 and 24h after injection. Photographs should have been taken of clinically significant local injection site reactions.
e Bimekizumab was administered as an sc injection as either Formulation A (as 2x80mg) and Formulation B (as 1x160mg). The IMP was sc injected into the thigh, 1 immediately after the other, the administration lasting for about 20 seconds.
f Vital signs included BP, pulse rate, respiratory rate, and body temperature.
g Vital signs and triplicate ECGs should have been measured/taken prior to blood sampling, where applicable.
h Height was recorded only at Screening Visit.
i The PK sampling timepoints were as follows: predose and 5h, 24h, 48h, and 96h, and at Days 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70 and 84 (SFU) after sc injection.
j Anti-bimekizumab-antibody samples were taken predose and on Days 14, 28, 56 and 84 (SFU); blood samples were processed as specified in the laboratory manual.
UP0031 CSR Table 3-1

2.1.2　被験者の構成

2.1.2.1　被験者の内訳

試験参加の文書同意が得られた 28 例についてスクリーニング検査を実施し、12 例が以下のいずれかの投与群に無作為に割り付けられた。

・BKZ 2×80mg 群（ヒスチジンをベースとした製剤 A）6 例

・BKZ 1×160mg 群（アセテートをベースとした製剤 B）6 例

12 例すべてが試験を完了し、FAS 及び PK-PPS に含められた（UP0031 CSR Table 1.3）。

2.1.3　被験者背景

2.1.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（FAS）を表 2.1-3 に示した。

全被験者の平均年齢は 37.8 歳（範囲：20～62 歳）であった。全被験者が男性、非ヒスパニック又は非ラテン系であり、多くの被験者が白人（66.7%）であった。平均体重は 76.03kg、平均身長は 175.4cm、平均 BMI は 24.78kg/m^2 であった。平均年齢が BKZ 1×160mg 群（46.0 歳）と比較して BKZ 2×80mg 群（29.7 歳）で低かったことを除き、各投与群の人口統計学的特性はおおむね同様であった。

表 2.1-3　人口統計学的特性–FAS

		BKZ 2×80mg 群 N=6	BKZ 1×160mg 群 N=6	全被験者 N=12
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	29.7 (9.8)	46.0 (13.8)	37.8 (14.2)
	中央値	28.5	45.5	34.0
	最小値, 最大値	20, 47	29, 62	20, 62
性別、n (%)	男性	6 (100)	6 (100)	12 (100)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	73.20 (10.20)	78.85 (6.59)	76.03 (8.70)
	中央値	76.55	78.75	77.65
	最小値, 最大値	59.6, 85.7	71.3, 88.9	59.6, 88.9
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	174.3 (8.5)	176.5 (3.5)	175.4 (6.3)
	中央値	174.0	178.5	177.0
	最小値, 最大値	165, 187	172, 179	165, 187
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	24.22 (4.01)	25.33 (2.00)	24.78 (3.08)
	中央値	24.20	25.25	25.25
	最小値, 最大値	19.2, 28.6	22.3, 28.1	19.2, 28.6
人種、n (%)	アジア人	1 (16.7)	0	1 (8.3)
	黒人	0	1 (16.7)	1 (8.3)
	白人	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)
	その他／混血	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
民族、n (%)	非ヒスパニック又は非ラテン系	6 (100)	6 (100)	12 (100)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団
Note: N=number of subjects in each treatment group and overall where applicable.
Note: n=number of subjects in each category.
UP0031 CSR Table 2.1

2.1.3.2　ベースライン特性

全被験者のうち、多くの被験者がアルコール摂取（58.3%）及びカフェイン飲料摂取（66.7%）をしており、喫煙経験がなかった（58.3%）。投与群別では、アルコール摂取及びカフェイン飲料摂取の割合はいずれの投与群でも同程度であり、元喫煙者の割合が、BKZ 1×160mg 群（16.7%）と比較して BKZ 2×80mg 群（66.7%）で大きかった（UP0031 CSR Table 2.2）。

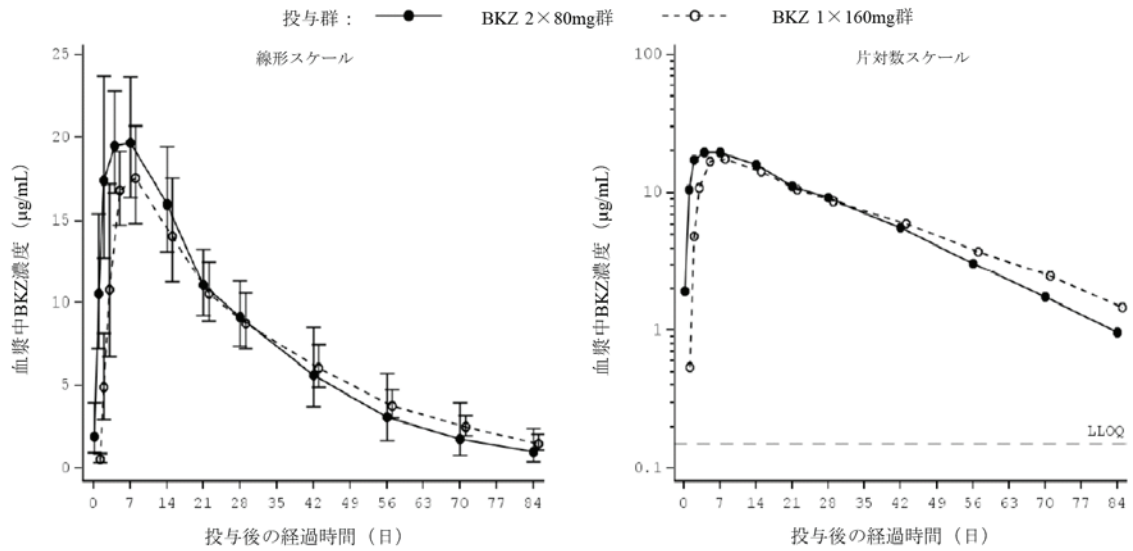
2.1.4　薬物動態

2.1.4.1　血漿中 BKZ 濃度

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 2.1-1 に示した。

BKZ 2×80mg 群及び BKZ 1×160mg 群の血漿中 BKZ 濃度は、いずれの評価時点でも同様であり、消失相における血漿中 BKZ 濃度時間推移は 2 群間で同様であった。

図 2.1-1　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、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
Note: LLOQ = 0.15 (μg/mL)
Note: Geometric Mean and 95% CI were only calculated if at least 2/3 of the data were above LLOQ at the respective timepoint.
UP0031 CSR Figure 1.3

2.1.4.2　BKZ の薬物動態パラメータ

BKZ の薬物動態パラメータ（PK-PPS）を表 2.1-4 に示した。

AUC の幾何平均値は BKZ 2×80mg 群（653.8day*μg/mL）及び BKZ 1×160mg 群（628.3day*μg/mL）で同程度であった。AUC_{extr} の範囲は BKZ 2×80mg 群が 0.8%～13.3%、BKZ 1×160mg 群が 5.0%～9.4%であった。

C_{max} の幾何平均値は BKZ 2×80mg 群（21.29μg/mL）及び BKZ 1×160mg 群（18.20μg/mL）で同程度であった。治験薬投与後の t_{max} の中央値は、BKZ 2×80mg 群が 4.028 日、BKZ 1×160mg 群が 5.917 日であった。

$t_{1/2}$ の範囲は BKZ 2×80mg 群が 11.5～30.5 日、BKZ 1×160mg 群が 19.3～23.6 日であった。$t_{1/2}$ の中央値は BKZ 2×80mg 群が 17.23 日、BKZ 1×160mg 群が 21.54 日であった。

表 2.1-4　BKZ の薬物動態パラメータ–PK-PPS

パラメータ (単位)	統計量	BKZ 2×80mg 群 N=6	BKZ 1×160mg 群 N=6
AUC (day*μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	653.8 24.8	628.3 18.1
$AUC_{(0\text{-}14d)}$ (day*μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	235.8 17.5	196.6 17.7
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (day*μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	617.2 21.4	581.7 17.0
$AUC_{(extr)}$ (%)	中央値 最小値, 最大値	3.99 (0.8, 13.3)	7.76 (5.0, 9.4)
C_{max} (μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	21.29 18.0	18.20 16.0
t_{max} (day)	中央値 最小値, 最大値	4.028 (2.01, 6.03)	5.917 (4.02, 6.03)
$t_{1/2}$ (day)	中央値 最小値, 最大値	17.23 (11.5, 30.5)	21.54 (19.3, 23.6)
CL/F (L/day)	中央値 最小値, 最大値	0.2435 (0.183, 0.375)	0.2395 (0.218, 0.344)
V_z/F (L)	中央値 最小値, 最大値	6.212 (5.29, 9.08)	7.712 (6.68, 9.58)

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 are only calculated if at least 2/3 of the parameters are properly determined parameters.
Note: 95% confidence intervals are calculated for the geometric mean.
UP0031 CSR Table 3.2

2.1.4.3　BKZ の相対的バイオアベイラビリティ

BKZ の相対的バイオアベイラビリティ（PK-PPS）を表 2.1-5 に示した。

BKZ 2×80mg 投与（ヒスチジンをベースとした製剤 A）に対する BKZ 1×160mg 投与（アセテートをベースとした製剤 B）の相対的バイオアベイラビリティは 96.1%（95%信頼区間：72.7%～127.0%）であった。

表 2.1-5　BKZ の相対的バイオアベイラビリティ–PK-PPS

パラメータ (単位)	製剤 B の幾何平均値	製剤 A の幾何平均値	製剤 B の相対的バイオアベイラビリティ [a]	製剤 B の相対的バイオアベイラビリティの 95%信頼区間 [b]
AUC (day*μg/mL)	628.3	653.8	96.1	72.7; 127.0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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: Formulation A=two 1mL injections of 80mg each of bimekizumab
Note: Formulation B=a single injection of bimekizumab 160mg as a 1mL injection
a Relative bioavailability (F_{rel}(%))=(AUC_{sc} (1x160 mg)/AUC_{sc} (2x80mg))*100
b 95% CI for relative bioavailability=[F_{rel}(%) x exp(-$t_{0.975,df}$ x SE), F_{rel}(%) x exp(+$t_{0.975,df}$ x SE)]
UP0031 CSR Table 3.3

2.1.5　免疫原性

本試験期間中に抗 BKZ 抗体陽性となった被験者はいなかった（UP0031 CSR Table 3.4）。

2.1.6　安全性

2.1.6.1　曝露状況

合計 12 例の被験者が、割付けに従い BKZ 2×80mg（ヒスチジンをベースとした製剤 A）又は BKZ 1×160mg（アセテートをベースとした製剤 B）の単回皮下投与を受けた。

2.1.6.2　有害事象

本試験では MedDRA version 19.0 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

2.1.6.2.1　有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（FAS）を表 2.1-6 に示した。

すべての被験者が 1 件以上の有害事象を発現した。BKZ 2×80mg 群の 6 例（100%）及び BKZ 1×160mg 群の 3 例（50.0%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。試験期間中に重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、高度の有害事象及び死亡は報告されなかった。

表 2.1-6　有害事象発現例数の概要–FAS

	BKZ 2×80mg 群 N=6 n (%) [#]	BKZ 1×160mg 群 N=6 n (%) [#]
すべての有害事象	6 (100) [17]	6 (100) [12]
重篤な有害事象	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	6 (100) [13]	3 (50.0) [5]
高度の有害事象	0	0
死亡	0	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: N=number of subjects in each treatment group; n=number of subjects reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
UP0031 CSR Table 4.1

2.1.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

本試験で発現した有害事象（FAS）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.1-7 に示した。

各投与群で最も発現率が高かった有害事象（SOC）は「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 5 例、83.3%）であった。その他にいずれかの投与群で 2 例以上発現した有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」（BKZ 2×80mg 群で 3 例、50.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（BKZ 2×80mg 群で 2 例、33.3%）及び「皮膚および皮下組織障害」（BKZ 1×160mg 群で 2 例、33.3%）であった。

各投与群で 2 例以上発現した有害事象（PT）は注射部位疼痛のみであり、BKZ 2×80mg 群で 5 例（83.3%）及び BKZ 1×160mg 群で 3 例（50.0%）であった。

表 2.1-7　SOC 及び PT 別の有害事象–FAS

SOC PT	BKZ 2×80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 1×160mg 群 N=6 n (%)
すべての有害事象	6 (100)	6 (100)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)
下痢	1 (16.7)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (83.3)	5 (83.3)
注射部位疼痛	5 (83.3)	3 (50.0)
注射部位不快感	1 (16.7)	0
注射部位紅斑	1 (16.7)	0
注射部位知覚低下	1 (16.7)	0
注射部位そう痒感	1 (16.7)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (16.7)
インフルエンザ様疾患	0	1 (16.7)
免疫系障害	0	1 (16.7)
季節性アレルギー	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	0
耳感染	1 (16.7)	0
鼻咽頭炎	1 (16.7)	0
扁桃炎	1 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (16.7)
背部痛	0	1 (16.7)
神経系障害	1 (16.7)	0
頭痛	1 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0
鼻閉	1 (16.7)	0
アレルギー性鼻炎	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (33.3)
頭部粃糠疹	0	1 (16.7)
発疹	0	1 (16.7)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver 19.0
Note: N=number of subjects in each treatment group; n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
UP0031 CSR Table 4.2

2.1.6.2.3　重症度別の有害事象

重症度別の有害事象（FAS）を表 2.1-8 に示した。

本試験では高度の有害事象の報告はなかった。発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度であった。中等度の有害事象（PT）は、BKZ 2×80mg 群の各 1 例で発現した耳感染、扁桃炎及びアレルギー性鼻炎、並びに BKZ 1×160mg 群の各 1 例で発現したインフルエンザ様疾患及び季節性アレルギーのみであった。

表 2.1-8 重症度別の有害事象–FAS

SOC PT	重症度	BKZ 2×80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 1×160mg 群 N=6 n (%)
すべての有害事象		6 (100)	6 (100)
	軽度	3 (50.0)	4 (66.7)
	中等度	3 (50.0)	2 (33.3)
	高度	0	0
胃腸障害		1 (16.7)	1 (16.7)
	軽度	1 (16.7)	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
下痢		1 (16.7)	1 (16.7)
	軽度	1 (16.7)	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態		5 (83.3)	5 (83.3)
	軽度	5 (83.3)	4 (66.7)
	中等度	0	1 (16.7)
	高度	0	0
注射部位疼痛		5 (83.3)	3 (50.0)
	軽度	5 (83.3)	3 (50.0)
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位不快感		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位紅斑		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位知覚低下		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
注射部位そう痒感		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
カテーテル留置部位疼痛		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
インフルエンザ様疾患		0	1 (16.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (16.7)
	高度	0	0
免疫系障害		0	1 (16.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (16.7)
	高度	0	0
季節性アレルギー		0	1 (16.7)
	軽度	0	0
	中等度	0	1 (16.7)
	高度	0	0

表 2.1-8 重症度別の有害事象−FAS（続き）

SOC PT	重症度	BKZ 2×80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 1×160mg 群 N=6 n (%)
感染症および寄生虫症		3 (50.0)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	2 (33.3)	0
	高度	0	0
耳感染		1 (16.7)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (16.7)	0
	高度	0	0
鼻咽頭炎		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
扁桃炎		1 (16.7)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (16.7)	0
	高度	0	0
筋骨格系および結合組織障害		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
背部痛		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0
神経系障害		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
頭痛		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (33.3)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	1 (16.7)	0
	高度	0	0
鼻閉		1 (16.7)	0
	軽度	1 (16.7)	0
	中等度	0	0
	高度	0	0
アレルギー性鼻炎		1 (16.7)	0
	軽度	0	0
	中等度	1 (16.7)	0
	高度	0	0
皮膚および皮下組織障害		0	2 (33.3)
	軽度	0	2 (33.3)
	中等度	0	0
	高度	0	0
頭部粃糠疹		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0

表 2.1-8　重症度別の有害事象−FAS（続き）

SOC PT	重症度	BKZ 2×80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 1×160mg 群 N=6 n (%)
発疹		0	1 (16.7)
	軽度	0	1 (16.7)
	中等度	0	0
	高度	0	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: N=number of subjects in each treatment group.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum intensity for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
UP0031 CSR Table 4.6

2.1.6.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象（FAS）を表 2.1-9 に示した。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が、BKZ 2×80mg 群の 6 例（100%）及び BKZ 1×160mg 群の 3 例（50.0%）に認められた。最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT）は注射部位疼痛であり、BKZ 2×80mg 群の 5 例（83.3%）及び BKZ 1×160mg 群の 3 例（50.0%）に認められた。いずれも重症度は軽度であった（UP0031 CSR Table 4.6）。その他に各投与群で 2 例以上発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT）はなかった。

表 2.1-9　治験薬と関連ありと判断された有害事象−FAS

SOC PT	BKZ 2×80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 1×160mg 群 N=6 n (%)
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象 [a]	6 (100)	3 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (83.3)	3 (50.0)
注射部位疼痛	5 (83.3)	3 (50.0)
注射部位不快感	1 (16.7)	0
注射部位紅斑	1 (16.7)	0
注射部位知覚低下	1 (16.7)	0
注射部位そう痒感	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	0
耳感染	1 (16.7)	0
扁桃炎	1 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0
鼻閉	1 (16.7)	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver 19.0
Note: Drug-related TEAEs are those with a relationship of “related” or those with missing relationship.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum relationship for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
Note: N=number of subjects in each treatment group; n=number of subjects reporting at least 1 TEAE in that category. Percentages are based on the total N.
a Considered related to study drug per Investigator assessment.
UP0031 CSR Table 4.5

2.1.6.2.5　死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

2.1.6.2.6　重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象の報告はなかった。

2.1.6.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

2.1.6.2.8　その他の安全性評価項目

2.1.6.2.8.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

血液学的検査及び凝固能検査では、検査項目の平均値の経時変化に投与群間で特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0031 CSR Table 5.1、Table 5.3）。

血液学的検査では、ベースラインに基準範囲内であった検査値が Day 84 までのいずれかの評価時点で高値へ変動した被験者はいずれの投与群でもいなかった。ベースラインに基準範囲内であった検査値が Day 84 までのいずれかの評価時点で低値へ変動した被験者はいずれの投与群でも少なかった（UP0031 CSR Table 5.2、Listing 8.5）。血液学的検査の検査値に投与群間で特筆すべき違いは認められなかった。

血液学的検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0031 CSR Table 4.2）。

（2）　血液生化学検査

血液生化学検査では、検査項目の平均値の経時変化に投与群間で特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0031 CSR Table 5.4）。

血液生化学検査では、ベースラインに基準範囲内であった検査値が Day 84 までのいずれかの評価時点で基準範囲外へ変動した被験者はいずれの投与群でも少なかった（UP0031 CSR Table 5.5、Listing 8.5）。血液生化学検査の検査値に投与群間で特筆すべき違いは認められなかった。

血液生化学検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0031 CSR Table 4.2）。

（3）　尿検査

ほとんどの被験者は、ほとんどの評価時点で尿検査項目に異常は認められなかった。尿検査の検査値に投与群間で特筆すべき違いは認められなかった（UP0031 CSR Listing 8.4）。

尿検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0031 CSR Table 4.2）。

2.1.6.2.8.2　バイタルサイン

バイタルサインの検査項目の平均値の経時変化に投与群間で特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0031 CSR Table 6.1）。

2.1.6.2.8.3 12 誘導心電図

心電図検査では、検査項目の平均値の経時変化に投与群間で特筆すべき違いは認められず、いずれの投与群でも臨床的に重要な検査結果の異常は認められなかった。また、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0031 CSR Table 6.2、Table 6.3）。

QTcF が 450msec 以上となった被験者はいなかった（UP0031 CSR Table 6.4）。

2.1.6.2.8.4 身体検査

身体検査では、いずれの投与群でも臨床的に重要な所見は認められなかった（UP0031 CSR Listing 9.4）。

2.1.6.2.8.5 注射部位反応

VAS を用いた注射部位疼痛の評価［0（痛みなし）から 100（最も強い痛み）の範囲で評価］では、いずれの投与群でも Day 1 の 0h（注射直後）が最も疼痛レベルが高く、平均値（標準偏差）は BKZ 2×80mg 群で 4.8（7.0）、BKZ 1×160mg 群で 19.3（20.9）であった（UP0031 CSR Table 6.6）。

ISRQ を用いた注射部位疼痛反応の評価では、BKZ 1×160mg 群の 1 例を除き（Day 1 の 0h に「中等度」と回答）、すべての被験者が「全くない」又は「少し」と回答した。また、注射後に冷感を感じた被験者はおらず、灼熱感を感じた被験者は BKZ 2×80mg 群で 1 例及び BKZ 1×160mg 群で 2 例のみ（いずれも「少し」）であった（UP0031 CSR Table 6.5）。

2.1.7 結論

BKZ 2×80mg 投与（ヒスチジンをベースとした製剤 A）及び BKZ 1×160mg 投与（アセテートをベースとした製剤 B）の曝露量は同様であった（AUC の幾何平均値はそれぞれ 653.8day*μg/mL 及び 628.3day*μg/mL）。BKZ 2×80mg 投与（製剤 A）に対する BKZ 1×160mg 投与（製剤 B）の相対的バイオアベイラビリティは 96.1%であった。

外国人健康被験者に BKZ 2×80mg（製剤 A）又は BKZ 1×160mg（製剤 B）のいずれかを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

本試験期間中に抗 BKZ 抗体陽性となった被験者はいなかった。

2.2　UP0033 試験［外国人健康被験者を対象にビメキズマブをプレフィルドシリンジ又はオートインジェクター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第 I 相、多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間試験］（5.3.1.2.2：評価資料）

2.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.2-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 2.2-2 に示した。

表 2.2-1　試験方法の概略：UP0033 試験

項目	内容
標題	外国人健康被験者を対象にビメキズマブをプレフィルドシリンジ又はオートインジェクター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第 I 相、多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 外国人健康被験者にビメキズマブ（BKZ）320mg を安全機能付シリンジ[注 1)] 1mL（SS-1mL）（被験薬 1）又はオートインジェクター 1mL（AI-1mL）（被験薬 2）を用いて単回皮下投与した時の PK を [redacted] シリンジ（TN）（対照薬）を用いて単回皮下投与した時の PK と比較する 副次目的： 外国人健康被験者に BKZ 320mg を 3 種類の製剤（BKZ-TN、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて単回皮下投与した時の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間、単回投与
試験方法	試験デザインの概要を下表に示す。

スクリーニング期間	入院日	投与期間[a]（入院）	通院期間			安全性追跡調査来院[d]
Day −28〜−2	Day −1	Day 1〜3	Day 4〜10[b]	Day 13、16、19、22、25 及び 28[c]	Day 56、84 及び 112[d]	Day 140

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、TN：[redacted] シリンジ
a Day 1 に治験薬（BKZ 320mg）を 3 種類の製剤（BKZ-TN、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）のいずれかを用いて皮下投与
b Day 4〜10 は必要に応じて入院でも可とした
c Day 13 以降の 6 回の来院は許容期間を±1 日とした
d Day 56 以降の 3 回の来院及び安全性追跡調査来院は許容期間を±3 日とした

本試験は、スクリーニング期間から安全性追跡調査来院まで約 168 日間で構成された。

Day −28〜−2 の 27 日間をスクリーニング期間とし、スクリーニング検査（表 2.2-2）を実施した。スクリーニング検査で試験への参加が適格と判断された被験者は、Day −1 に治験実施医療機関に入院し、適格性の再確認を行った。適格と判断された被験者は、以下の 3 種類の製剤のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割り付けられ、Day 1 の朝に BKZ 320mg の皮下投与を受けた。

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

項目	内容
試験方法 (続き)	· BKZ-TN：Process 4 で製造された BKZ 1mL を封入した [redacted] シリンジ製剤 · BKZ-SS-1mL：Process 5 で製造された BKZ 1mL を封入した安全機能付シリンジ製剤 · BKZ-AI-1mL：Process 5 で製造された BKZ 1mL を封入したオートインジェクター製剤 投与期間中（入院）は、治験薬投与後 48 時間まで事前に規定した時点に安全性及び PK 用の検体を採取し、被験者をモニタリングした。通院期間中は、各来院時に PK 用の検体の採取及び安全性評価を実施した。また、抗 BKZ 抗体測定用の検体も事前に規定した時点に採取した。収集されたデータは、通院期間中の各来院時に治験責任医師又は治験担当者により確認された。
対象	外国人健康被験者
被験者数	計画例数：189 例 無作為化解析対象集団（RS）：189 例（各投与群 63 例） 最大の解析対象集団（FAS）：189 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：189 例
主な選択/除外基準	選択基準 1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性 2) スクリーニング期間中の既往歴（あらゆる慢性又は急性疾患を含む）、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査に基づき、治験責任医師により健康であると判断された者 3) BMI が 18～32kg/m^2 の者で、最低体重は男性の場合 50kg、女性の場合 45kg であり、最高体重はいずれの被験者も 100kg 4) 入院 48 時間前から入院期間を通じてアルコール、喫煙及びカフェイン含有製品の摂取を控えることに同意する者 除外基準 1) 活動性感染症（感冒以外）若しくは重篤な感染症に罹患した者、又は日和見感染、再発性若しくは慢性の感染症の既往歴を有する者 2) スクリーニング時に結核感染の既往歴を有する者、結核若しくは潜伏結核を疑う徴候を有する者、又は急性／慢性のウイルス性 B 型／C 型肝炎若しくは HIV 感染症の合併症を有する者 3) スクリーニング前 8 週間以内に生ワクチン（弱毒化ワクチンを含む）の接種を受けた者 4) 悪性腫瘍の現病歴を有する者又はスクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する者（治療の上、治癒したと判断する皮膚扁平上皮癌又は基底細胞癌又は上皮内癌を除く）

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： BKZ-SS-1mL：バッチ番号[redacted] BKZ-AI-1mL：バッチ番号[redacted] 対照薬： BKZ-TN：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： Day 1 に割付けに従って、3 種類の製剤（BKZ-TN、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて、BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本注射）を治験実施医療機関で単回皮下投与（左右の大腿部に 1 本ずつ注射）した。
試験期間		最長試験期間約 168 日間 · スクリーニング期間：27 日間（Day −28〜−2） · 入院日：1 日間（Day −1） · 投与期間：3 日間（Day 1〜3、Day 1 に治験薬を投与） · 通院期間：Day 4〜10（必要に応じて入院でも可）、Day 13、16、19、22、25 及び 28（Day 13 以降の 6 回の来院の許容期間は±1 日）、Day 56、84 及び 112（Day 56 以降の 3 回の来院の許容期間は±3 日） · 安全性追跡調査来院：Day 140（許容期間は±3 日）
評価項目	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度 血漿中濃度データからノンコンパートメント法を用いて主要 PK パラメータとして C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC を算出し、副次 PK パラメータとして%AUC_{ex}、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V_z/F、t_{min} を算出した。
	免疫原性	抗 BKZ 抗体
	安全性	· 有害事象 · バイタルサイン（脈拍数、血圧、呼吸数及び体温） · 臨床検査値［血液学的検査（凝固能検査及び止血能検査を含む）、血液生化学検査、尿検査］ · 12 誘導心電図
統計解析方法		解析対象集団の定義： スクリーニング対象集団（ES）：同意を取得した被験者 RS：無作為に割り付けられた被験者 FAS：RS のうち、実際に治験薬の投与を受けた被験者 PK-PPS：FAS のうち、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、1 つ以上の PK パラメータを評価するのに十分な検体を有する被験者 解析方法： 連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて来院日別（必要に応じて）に要約した。カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合を用いて来院日別（必要に応じて）に要約した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	薬物動態： PK 評価項目の解析は、PK-PPS を対象とした。 薬物濃度データについては、幾何変動係数、幾何平均値及び幾何平均値の 95%信頼区間を用いて要約した。 主要 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC）は、投与群を固定効果とする単変量分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。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。BKZ-TN に対する BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL それぞれの個別比較を行い、それぞれの比較では異なる ANOVA モデルを用いた。多重比較を考慮して、Bonferroni 法を用いて第 1 種の過誤を調整した（各比較の第 1 種の過誤は 0.025）。BKZ-TN に対する BKZ-SS-1mL の比較又は BKZ-TN に対する BKZ-AI-1mL の比較で、主要 PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、AUC）の幾何平均比の 95%信頼区間が許容域（0.8～1.25）に完全に含まれる場合、生物学的に同等であると判断した。また、生物学的同等性評価に関して、主要解析と同じモデルを用いて、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 ・幾何平均比の 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 ・蛋白質含有量による補整を行った解析 PK-PPS に含まれたすべての被験者データは、使用許可がある場合に感度分析に含めた。 免疫原性： 抗 BKZ 抗体は PK-PPS を対象とし、3 段階（スクリーニング、確認及び抗体価測定）の分析法を用いて測定した。 安全性： 安全性は FAS を対象とし、文書同意取得時から試験終了時までの有害事象を記録した。すべての有害事象は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化し、BKZ との因果関係別に集計した。
治験責任医師	2 名
治験実施医療機関	2 医療機関（米国、ドイツ）
公表文献	なし
治験実施期間	2018 年 10 月～2019 年 6 月

表 2.2-2　観察・検査実施スケジュール

実施項目	スクリーニング期間	入院	投与期間 [a]			通院期間 [b]			SFU 来院
	Day −28〜−2	Day −1	Day 1		投与後 Day 1〜3 [c]	Day 4〜10 [c]	Day 13、16、19、22、25 及び 28 (±1 日)	Day 56、84 及び 112 (±3 日)	Day 140 (±3 日)
			投与前	0h					
外来／入院	外来	入院				外来			
文書同意取得	X								
選択／除外基準及び中止基準の確認	X	X	X						
人口統計学的特性及びライフスタイル	X								
既往歴／手術歴／過去に使用した薬剤	X								
尿中薬物及び血清中アルコールスクリーニング	X	X							
結核検査（QuantiFERON®-TB GOLD PLUS）及び結核質問票	X								
喫煙習慣／Fagerström テスト	X								
割付け [d]			X						
治験薬投与 [e]				X					
身体検査 [f]	X	X			X	X	X	X	X
バイタルサイン [g, h]	X	X	X		X	X	X	X	X
体重及び身長 [i]	X	X							X
12 誘導心電図 [h]	X	X	X		X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X		X	X	X	X	X
併用医療処置	X	X	X		X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清学検査（HBsAg、HCV 抗体、HIV1 抗体、HIV2 抗体）	X								
血液学的検査（凝固能検査及び止血能検査を含む）	X	X			X	X	X	X	X
血液生化学検査	X	X			X	X	X	X	X
尿検査 [j]	X	X			X	X	X	X	X
血液検体（血漿中 BKZ 濃度用） [k]			X		X	X	X	X	X
血液検体（抗 BKZ 抗体用） [l]			X				X	X	X
妊娠検査（血清） [m]	X	X					X	X	X
FSH 検査 [n]	X								

ADAb：抗 BKZ 抗体、AE：有害事象、AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BP：血圧、ECG：心電図、FSH：卵胞刺激ホルモン、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HCV-Ab：C 型肝炎ウイルス抗体、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査、SS：安全機能付シリンジ、TB：結核、TN：[redacted] シリンジ

Note: At the Investigator's discretion, an Unscheduled Visit may have been completed at any time during the study but prior to the SFU Visit, if deemed necessary for the participant's safety and well-being. The same assessments performed on the SFU Visit, or alternatively as advised by the Investigator, were performed if a participant attended an Unscheduled Visit during the study.

a See detailed schedule in Table 3-3.
b See detailed schedule in Table 3-4.
c Days 4 to 10 were optionally to be performed also as inhouse stay.
d Randomization was performed on Day 1 prior to dosing. The study identification card was given to the participant following IMP administration.
e Bimekizumab was administered as an sc injection either by bimekizumab-TN, bimekizumab-SS-1mL, or bimekizumab-AI-1mL (320mg). The IMP was sc injected into the thigh (left and right).
f A full physical examination was performed at Screening Visit, Day 3, and SFU. On all other days a physical examination was planned, it was symptom-driven, ie, in case of an AE.
g Vital signs included BP, pulse rate, respiratory rate, and body temperature.
h During the inhouse period, vital signs and ECGs were measured/taken prior to blood sampling, where applicable; vital signs and ECGs were measured on Day 1 at predose, at 1.5, 5h, and 11h postdose, on Day 2 at 24h postdose, and on Day 3 at 48 hours postdose.
i Height was recorded only at Screening Visit.
j Urinalysis via dipstick was performed at Screening, Day -1, Days 2, 9, 25, 56, 84, 112, and 140.
k The PK sampling time points were as follows: predose within 15 minutes at maximum before dosing, and 1.5h, 5h, 24h, 48h, and from Day 4 onwards after sc injection at every visit (ie, Days 4 to 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 56, 84, 112, and 140)
l ADAb samples were taken predose and on Days 13, 28, 56, 84, 112 and 140 (SFU); blood samples were processed as specified in the laboratory manual.
m Pregnancy test was performed from serum samples obtained at Screening, Day -1, Days 28, 56, 84, 112, and Day 140.
n The FSH test was performed in samples obtained from postmenopausal women at Screening.
UP0033 CSR In-text Table 3-1

2.2.2　被験者の構成

2.2.2.1　被験者の内訳

試験参加の文書同意が得られた 395 例についてスクリーニング検査を実施した。このうち、189 例が無作為に割り付けられ、187 例（98.9%）が試験を完了した。BKZ-SS-1mL 群及び BKZ-TN 群の各 1 例が試験を中止し、中止理由はいずれも追跡不能であった（UP0033 CSR Table 1.1、Table 1.4）。試験を中止した 2 例は、治験薬の投与を受けており、それぞれ Day 28 及び Day 56 までの PK データが収集済みであった（UP0033 CSR Listing 1.2、Listing 1.3）。治験実施計画書からの重大な逸脱により解析対象集団から除外された被験者はいなかった（UP0033 CSR Table 1.2）。すべての被験者が規定通り治験薬の投与を受けた。Day 28 までの PK データのみが収集された 1 例は、AUC 及び $AUC_{(0\text{-}t)}$の生物学的同等性の評価から除外した（UP0033 CSR Table 3.1、Table 3.2）。

2.2.3　被験者背景

2.2.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（FAS）を表 2.2-3 に示した。

人口統計学的特性（年齢、性別、体重、身長、BMI、人種及び民族）は、各投与群で同様であった。人口統計学的特性に、投与群間の比較の結果に影響を及ぼす重大な差は認められなかった。

全被験者の平均年齢は 37.8 歳（範囲：19～55 歳）であった。性別の割合は、女性（52.4%）と男性（47.6%）で同程度であった。平均体重は 75.79kg、平均 BMI は 25.71kg/m^2 であった。登録被験者数はドイツ（50.8%）及び米国（49.2%）で同程度であった。

表 2.2-3　人口統計学的特性–FAS

		BKZ-TN 群 N=63	BKZ-SS-1mL 群 N=63	BKZ-AI-1mL 群 N=63	全被験者 N=189
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	35.6 (9.9)	39.0 (10.1)	38.9 (10.7)	37.8 (10.3)
	中央値	35.0	39.0	39.0	37.0
	最小値, 最大値	19, 55	21, 55	19, 55	19, 55
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18～65 歳未満	63 (100)	63 (100)	63 (100)	189 (100)
	65～85 歳未満	0	0	0	0
	85 歳以上	0	0	0	0
年齢カテゴリー[b]、n (%)	18 歳以下	0	0	0	0
	19～65 歳未満	63 (100)	63 (100)	63 (100)	189 (100)
	65 歳以上	0	0	0	0
性別、n (%)	男性	29 (46.0)	26 (41.3)	35 (55.6)	90 (47.6)
	女性	34 (54.0)	37 (58.7)	28 (44.4)	99 (52.4)
体重 (kg) (投与前)	平均値 (標準偏差)	75.78 (11.72)	76.14 (13.55)	75.45 (12.27)	75.79 (12.47)
	中央値	75.20	75.20	75.60	75.20
	最小値, 最大値	52.8, 99.7	50.2, 99.6	53.9, 99.6	50.2, 99.7
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	171.1 (9.4)	171.1 (9.0)	172.1 (9.1)	171.4 (9.1)
	中央値	171.0	173.0	173.0	172.0
	最小値, 最大値	137, 192	152, 190	149, 192	137, 192
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	25.83 (3.00)	25.89 (3.44)	25.39 (3.16)	25.71 (3.19)
	中央値	25.38	26.00	25.27	25.38
	最小値, 最大値	19.7, 31.8	19.0, 31.7	19.0, 32.0	19.0, 32.0
人種、n (%)	アジア人	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.6)	4 (2.1)
	黒人	25 (39.7)	22 (34.9)	25 (39.7)	72 (38.1)
	白人	37 (58.7)	37 (58.7)	37 (58.7)	111 (58.7)
	その他／混血	0	2 (3.2)	0	2 (1.1)

表 2.2-3　人口統計学的特性–FAS（続き）

		BKZ-TN 群 N=63	BKZ-SS-1mL 群 N=63	BKZ-AI-1mL 群 N=63	全被験者 N=189
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	3 (4.8)	2 (3.2)	5 (7.9)	10 (5.3)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	60 (95.2)	61 (96.8)	57 (90.5)	178 (94.2)
	不明	0	0	1 (1.6)	1 (0.5)
実施国、n (%)	ドイツ	32 (50.8)	32 (50.8)	32 (50.8)	96 (50.8)
	米国	31 (49.2)	31 (49.2)	31 (49.2)	93 (49.2)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、TN：[redacted] シリンジ
a EudraCT age categories
b clinicaltrials.gov age categories
UP0033 CSR Table 2.1.1

2.2.3.2　ベースライン特性

ライフスタイル特性は各投与群で同様であった（UP0033 CSR Table 2.2）。

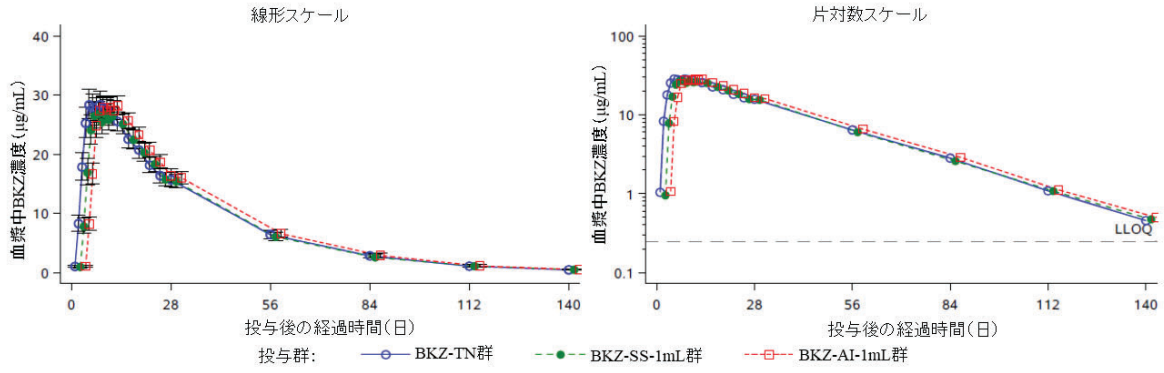
2.2.4　薬物動態

2.2.4.1　血漿中 BKZ 濃度

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 2.2-1 に示した。

各投与群の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移に特筆すべき差は認められなかった。各評価時点の 95%信頼区間は重複しており、終末相も各投与群で並行していた。

図 2.2-1　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–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: Timepoints: Day 4, 8, 84, 112 and 140 contain one or more BLQ.
Note: Geometric mean and 95% CI are only calculated if at least 2/3 of the data are above LLOQ at the respective time point and if n>4.
UP0033 CSR Figure 1.3

2.2.4.2　BKZ の薬物動態パラメータ

BKZ の PK パラメータ（PK-PPS）を表 2.2-4 に示した。

各投与群の PK パラメータ（AUC、$AUC_{(0-t)}$、C_{max}、$t_{1/2}$ 及び t_{max}）に特筆すべき差は認められなかった。AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} で認められた被験者間のばらつきは中程度で、投与群間で同程度であった（幾何変動係数の範囲：23%～32%）。

表 2.2-4　BKZ の薬物動態パラメータ–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 幾何変動係数 (%)	1080 32.0	1055 30.6	1098 28.8
AUC (day*μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	1107 32.1	1083 31.1	1129 29.9
C_{max} (μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	31.18 30.5	30.10 28.0	30.63 22.9
t_{max} (day)	中央値 最小値, 最大値	5.031 1.97, 12.1	5.999 2.95, 15.0	6.963 2.99, 13.0
$t_{1/2}$ (day)	平均値 標準偏差	22.76 4.187	23.70 5.737	24.02 5.765

AI：オートインジェクター、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、SS：安全機能付シリンジ、TN：[redacted] シリンジ
Note: GeoMeans, SDs, and CVs were only calculated if at least two-thirds of the parameters were properly determined parameters.
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.
UP0033 CSR Table 3.2

2.2.4.3　生物学的同等性

生物学的同等性の解析結果（PK-PPS）を表 2.2-5 に示した。

BKZ-TN 群に対する BKZ-SS-1mL 群及び BKZ-AI-1mL 群の PK パラメータ（AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max}）の幾何最小二乗平均値の比はいずれも 100%に近い値であり、比の 95%信頼区間が許容域（80%～125%）に完全に含まれたことから、BKZ-SS-1mL 群及び BKZ-AI-1mL 群共に BKZ-TN 群に対する生物学的同等性が示された。

すべての感度分析の結果でも、BKZ-SS-1mL 群及び BKZ-AI-1mL 群共に BKZ-TN 群に対する生物学的同等性が示された（UP0033 CSR Table 3.4、Table 3.5、Table 3.6、Table 3.7、Table 3.8）。

表 2.2-5　生物学的同等性の解析結果–PK-PPS

	被験薬	対照薬 BKZ-TN 群 (n=63)	被験薬 vs 対照薬	
パラメータ (単位)	幾何最小二乗 平均値	幾何最小二乗 平均値	幾何最小二乗 平均値の比 (%)	95%信頼区間
BKZ-SS-1mL 群 (n=63)[a]				
$AUC_{(0-t)}$ (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 群 (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
Note: The center and center-by-treatment interaction was tested, but not included in the model, because both tests were not significant at α=0.1 for AUCs (same model was used for C_{max}).
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.
UP0033 CSR Table 3.3

2.2.5　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（FAS）を表 2.2-6 に、治験薬投与後の抗 BKZ 抗体陽性の被験者の割合（PK-PPS）を表 2.2-7 に示した。

全被験者の抗 BKZ 抗体の発現率は低く、投与群間で同程度であり、治験薬投与後に抗 BKZ 抗体陽性と判定された被験者は全被験者のうち 29 例（15.3%）であった。治験薬投与後に抗 BKZ 抗体陽性が確認された最初の評価時点は、いずれの投与群でも Day 13 であった。

表 2.2-6　抗 BKZ 抗体の発現状況−FAS

		BKZ-TN 群 N=63	BKZ-SS-1mL 群 N=63	BKZ-AI-1mL 群 N=63	全被験者 N=189
		n/Nsub (%)			
Day 1 (投与前)	抗体陽性	2/63 (3.2)	3/63 (4.8)	2/63 (3.2)	7/189 (3.7)
	抗体陰性	61/63 (96.8)	60/63 (95.2)	61/63 (96.8)	182/189 (96.3)
全期間	抗体陽性	10/63 (15.9)	6/63 (9.5)	17/63 (27.0)	33/189 (17.5)
	抗体陰性	53/63 (84.1)	57/63 (90.5)	46/63 (73.0)	156/189 (82.5)
治験薬投与開始後の全期間	抗体陽性	8/63 (12.7)	6/63 (9.5)	15/63 (23.8)	29/189 (15.3)
	抗体陰性	55/63 (87.3)	57/63 (90.5)	48/63 (76.2)	160/189 (84.7)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、TN：[redacted] シリンジ
Note: Percentages were based on Nsub.
UP0033 CSR Table 4.1

表 2.2-7　治験薬投与後の抗 BKZ 抗体陽性の被験者の割合−PK-PPS

評価時点	BKZ-TN 群 N=63	BKZ-SS-1mL 群 N=63	BKZ-AI-1mL 群 N=63
	n/Nsub (%)		
Day 13	2/63 (3.2)	1/63 (1.6)	1/63 (1.6)
Day 28	1/63 (1.6)	0	0
Day 56	0	1/62 (1.6)	0
Day 84	2/61 (3.3)	1/62 (1.6)	3/61 (4.9)
Day 112	3/62 (4.8)	1/62 (1.6)	6/63 (9.5)
Day 140／安全性追跡調査来院／試験中止来院	0	2/61 (3.3)	5/63 (7.9)

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
Note: Percentages were based on Nsub.
UP0033 CSR Table 4.2

2.2.6　安全性

2.2.6.1　曝露状況

すべての被験者が治験実施計画書の規定通り、3 種類の製剤（BKZ-TN、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）のいずれかを用いて、BKZ 320mg（160mg 用量で 1mL 注射を 2 本）の単回皮下投与を受けた（UP0033 CSR Listing 5.1）。

2.2.6.2　有害事象

本試験では MedDRA version 19.0 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

2.2.6.2.1　有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（FAS）を表 2.2-8 に示した。

すべての有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率に、投与群間で特筆すべき差又は明らかな傾向は認められなかった。重篤及び高度の有害事象の発現率は低く（各 1 例、1.6%）、治験薬の投与中止又は死亡に至った有害事象の報告はなかった。機器による有害作用は報告されなかった。

表 2.2-8　有害事象発現例数の概要–FAS

	BKZ-TN 群 N=63	BKZ-SS-1mL 群 N=63	BKZ-AI-1mL 群 N=63
	n (%) [#]		
すべての有害事象	35 (55.6) [78]	40 (63.5) [101]	33 (52.4) [73]
重篤な有害事象	0	0	1 (1.6) [2]
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	25 (39.7) [40]	19 (30.2) [40]	19 (30.2) [37]
高度の有害事象	0	0	1 (1.6) [1]
すべての死亡（死亡に至ったすべての有害事象）	0	0	0
死亡（死亡に至った治験薬投与後の有害事象）	0	0	0
機器による有害作用	0	0	0
機器による重篤な有害作用	0	0	0

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象、TN：[redacted] シリンジ
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
UP0033 CSR Table 5.1

2.2.6.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象（FAS）を SOC 及び PT 別に表 2.2-9 に示した。

有害事象（PT）の発現率は、投与群間で違いがあったが、明らかな傾向は認められなかった。

すべての投与群で多く認められた有害事象（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（BKZ-TN 群 30.2%、BKZ-SS-1mL 群 36.5%及び BKZ-AI-1mL 群 27.0%、以下同順）及び「神経系障害」（17.5%、19.0%及び 15.9%）であった。すべての投与群で多く認められた有害事象（PT）は、鼻咽頭炎（25.4%、20.6%及び 22.2%）及び頭痛（15.9%、14.3%及び 14.3%）であった。

表 2.2-9　SOC 及び PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）–FAS

SOC PT	BKZ-TN 群 N=63	BKZ-SS-1mL 群 N=63	BKZ-AI-1mL 群 N=63
	n (%) [#]		
すべての有害事象	35 (55.6) [78]	40 (63.5) [101]	33 (52.4) [73]
胃腸障害	9 (14.3) [10]	8 (12.7) [15]	8 (12.7) [10]
下痢	1 (1.6) [2]	4 (6.3) [6]	3 (4.8) [3]
感染症および寄生虫症	19 (30.2) [24]	23 (36.5) [28]	17 (27.0) [19]
鼻咽頭炎	16 (25.4) [19]	13 (20.6) [17]	14 (22.2) [15]

表 2.2-9　SOC 及び PT 別の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）−FAS（続き）

SOC PT	BKZ-TN 群 N=63	BKZ-SS-1mL 群 N=63	BKZ-AI-1mL 群 N=63
	n (%) [#]		
筋骨格系および結合組織障害	7 (11.1) [9]	8 (12.7) [8]	4 (6.3) [4]
背部痛	4 (6.3) [4]	3 (4.8) [3]	2 (3.2) [2]
神経系障害	11 (17.5) [15]	12 (19.0) [17]	10 (15.9) [16]
頭痛	10 (15.9) [12]	9 (14.3) [13]	9 (14.3) [14]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.9) [5]	5 (7.9) [5]	6 (9.5) [6]
口腔咽頭痛	1 (1.6) [1]	2 (3.2) [2]	5 (7.9) [5]

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象、TN：[redacted] シリンジ
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC / PT.
Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE.
UP0033 CSR Table 5.2

2.2.6.2.3　重症度別の有害事象

本試験で認められた有害事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、BKZ-AI-1mL 群の 1 例に腹痛が認められた。本事象は、Day 89 に発現し、治験薬との関連なしと判断され、5 日間で消失した（UP0033 CSR Listing 7.1）。

2.2.6.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、BKZ-TN 群 39.7%、BKZ-SS-1mL 群 30.2%及び BKZ-AI-1mL 群 30.2%であり、特筆すべき違いは認められなかった。

すべての投与群で多く認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT）は鼻咽頭炎（全被験者 189 例中 40 例；BKZ-TN 群 25.4%、BKZ-SS-1mL 群 17.5%及び BKZ-AI-1mL 群 20.6%、以下同順）及び頭痛（全被験者 189 例中 10 例；7.9%、3.2%及び 4.8%）であった（UP0033 CSR Table 5.4、Listing 7.1）。

2.2.6.2.5　死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

2.2.6.2.6　重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な有害事象の一覧（FAS）を表 2.2-10 に示した。重篤な有害事象の詳細は 2.2.8.1 項に示した。

BKZ-AI-1mL 群の 1 例に重篤な有害事象が 2 件（筋骨格系胸痛及び急性腎障害）認められ、それぞれ Day 64 及び Day 66 に発現した。いずれも重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。

表 2.2-10　重篤な有害事象一覧−FAS

被験者番号	性別 [a]/ 年齢 (歳) / 人種 [b]/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]-14959	M/50/B/92.3	BKZ-AI-1mL	筋骨格系胸痛	64	中等度	該当なし	回復	関連なし
			急性腎障害	66	中等度	該当なし	回復	関連なし

AE：有害事象、AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
a M：男性
b B：黒人
Note: Relative Days=numbers with no prefix are days after the sc injection +1, '-' prefixed numbers are days before the sc injection,'--'=missing.
Note: Daylight saving dates will be considered in the calculation of the AE duration, where applicable.
UP0033 CSR Listing 7.1

2.2.6.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

2.2.6.2.8　その他の重要な有害事象

2.2.6.2.8.1　注射部位反応

注射部位反応の有害事象（FAS）を表 2.2-11 に示した。

注射部位反応の有害事象は全被験者 189 例中 8 例（4.2%）に認められた（UP0033 CSR Listing 7.1）。

表 2.2-11　注射部位反応の有害事象−FAS

注射部位反応 [a] (PT)	BKZ-TN 群 N=63	BKZ-SS-1mL 群 N=63	BKZ-AI-1mL 群 N=63
	n (%) [#]		
注射部位紅斑	0	1 (1.6) [1]	0
注射部位血腫	0	1 (1.6) [1]	0
注射部位疼痛	0	2 (3.2) [2]	0
注射部位そう痒感	0	1 (1.6) [1]	1 (1.6) [1]
医療機器使用部位刺激感	0	1 (1.6) [1]	0
医療機器使用部位反応	0	1 (1.6) [1]	1 (1.6) [1]

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象、TN：[redacted] シリンジ
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
a The HLT "Injection site reactions" includes PTs containing "injection site" and "medical device site" within the SOC "General disorders and administration site conditions". The coding terms "medical device site irritation" and "medical device site reaction" are not related to the device, but are injection site related reactions.
UP0033 CSR Table 5.2

2.2.6.2.8.2　肝臓系事象

本試験では Hy's Law の基準に該当する肝機能検査値の上昇、及び潜在的薬剤誘発性肝障害の事象が認められた被験者はいなかった（UP0033 CSR Table 6.6）。

2.2.6.2.8.3 その他の注目すべき有害事象

本試験では重篤な感染症（結核及び日和見感染を含む）、好中球減少症、過敏症、自殺念慮及び自殺行為、うつ病、重大な心血管系事象、悪性腫瘍、並びに炎症性腸疾患は認められなかった。BKZ-AI-1mL 群の 1 例に非重篤な真菌感染症（外陰腟真菌感染）が 1 件認められた。本事象の重症度は軽度で、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（UP0033 CSR Table 5.2、Listing 7.1）。

2.2.6.2.9 その他の安全性評価項目

2.2.6.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査（凝固能検査を含む）では、投与群間で検査項目の平均値の経時変化に特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0033 CSR Table 6.1、Table 6.2）。

血液学的検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0033 CSR Table 5.2）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査では、投与群間で検査項目の平均値の経時変化に特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0033 CSR Table 6.3）。

血液生化学検査に関連する有害事象発現率は低く（いずれの投与群でも 5%未満）、投与群間で特筆すべき違いは認められなかった（UP0033 CSR Table 5.2）。

（3） 尿検査

尿検査に関連する有害事象（尿中白血球陽性）が BKZ-AI-1mL 群の 1 例に認められた。本事象は、Day 25 に発現し、重症度は軽度で、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（UP0033 CSR Table 5.2、Listing 7.1）。

2.2.6.2.9.2 バイタルサイン

バイタルサインについては、ベースラインの検査項目の平均値に投与群間で特筆すべき違いは認められず、いずれの投与群でも全期間を通じて臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0033 CSR Table 7.1）。

バイタルサインに関連する有害事象は、体温上昇及び体重減少が BKZ-TN 群の各 1 例に認められ、血圧に関連する有害事象は認められなかった（UP0033 CSR Table 5.2、Listing 7.1）。

2.2.6.2.9.3　12 誘導心電図

心電図検査については、ベースラインの検査項目の平均値に投与群間で特筆すべき違いは認められず、いずれの投与群でも全期間を通じて臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0033 CSR Table 7.2、Table 7.3）。

QTcF 間隔はほとんどの被験者で全期間を通じて正常であり、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0033 CSR Table 7.4）。

心電図検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0033 CSR Table 5.2）。

2.2.7　結論

BKZ の PK パラメータ（AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max}）の結果から、3 種類の製剤（BKZ-TN、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）及び 2 種類の BKZ 製造工程（Process 4 及び Process 5）による BKZ 投与時の生物学的同等性が示された。すべての感度分析の結果からも生物学的同等性が確認された。

BKZ-TN（Process 4）、BKZ-SS-1mL（Process 5）及び BKZ-AI-1mL（Process 5）のいずれかを用いて、BKZ 320mg を単回皮下投与（1mL を 2 本注射）した時の忍容性はおおむね良好であった。BKZ の既知の安全性プロファイルに基づき、安全性に関する新たな懸念は認められず、許容可能な安全性プロファイルが示された。抗 BKZ 抗体の発現率は低く、投与群間で同程度であった。

2.2.8　重篤な有害事象の詳細

2.2.8.1　その他の重篤な有害事象の詳細

【被験者番号：[redacted]-14959（実施国：米国、人種：黒人）、投与群：BKZ-AI-1mL 群、有害事象名：筋骨格系胸痛、急性腎障害】

<table>
<tr><td colspan="2">被験者番号：[redacted]-14959</td><td colspan="2">性別：男性</td><td colspan="2">年齢：50 歳</td></tr>
<tr><td colspan="3">既往歴</td><td colspan="3">合併症</td></tr>
<tr><td colspan="3">うつ病</td><td colspan="3">薬物過敏症、物質乱用、頭痛、不眠症、睡眠時無呼吸症候群、失神</td></tr>
<tr><td colspan="2">有害事象名（基本語）</td><td colspan="2">発現までの日数</td><td colspan="2">持続期間</td></tr>
<tr><td colspan="2">胸壁痛（筋骨格系胸痛）
急性腎機能不全（急性腎障害）</td><td colspan="2">筋骨格系胸痛：64 日
急性腎障害：66 日</td><td colspan="2">筋骨格系胸痛：4 日未満
急性腎障害：2 日未満</td></tr>
<tr><td>重症度</td><td>治験薬の処置</td><td>転帰</td><td colspan="3">治験薬との因果関係</td></tr>
<tr><td>筋骨格系胸痛：中等度
急性腎障害：中等度</td><td>筋骨格系胸痛：該当せず
急性腎障害：該当せず</td><td>筋骨格系胸痛：回復
急性腎障害：回復</td><td colspan="3">筋骨格系胸痛：関連なし
急性腎障害：関連なし</td></tr>
<tr><td colspan="3">被験者に発現したすべての有害事象</td><td colspan="3">併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）</td></tr>
<tr><td colspan="3">血中クレアチニン増加、インフルエンザ様疾患</td><td colspan="3">—</td></tr>
<tr><td colspan="6">処置及び経過</td></tr>
<tr><td colspan="6">2018 年 10 月 16 日　本試験に参加。
2018 年 11 月 2 日　被験者は選択基準を満たし、BKZ-AI-1mL 群に無作為に割付けられ、治験薬の単回皮下投与を受けた。腎臓の超音波検査の結果は正常であった。
2019 年 1 月 4 日　胸痛を発現。</td></tr>
</table>

2019 年 1 月 6 日　被験者は入院し、胸壁痛及び急性腎機能不全と診断された。被験者は一連の心筋酵素及びトロポニンの検査を受け、急性冠動脈イベントの可能性は除外された。血圧は 134/61mmHg であった。12 誘導心電図で洞性徐脈（心拍数は 54bpm、PR 間隔は 146ms、QRS 間隔は 84ms、QT 間隔は 404ms）及び非特異性 T 波異常が認められた。胸部 X 線検査の結果、両肺に異常は見られず、心陰影は正常であった。胸壁痛の治療薬として glyceryl trinitrate patch が用いられ、寛解した。わずかに、血清クレアチニン増加が認められた［1.4mg/dL（基準範囲 0.6～1.3mg/dL）］。また、脱水も認められた。被験者は sodium chloride の投与を受け、血清クレアチニンは正常値に復した。喘鳴の治療薬として、Combivent 噴霧器が用いられた。

主な臨床検査結果を以下に示した。

日付	検査項目	結果	単位	基準範囲
2018/11/26	血中ビリルビン	1.4	NAV	NAV
	血中クレアチニン	1.54	mg/dL	0.6～1.3
2018/11/28	血中ビリルビン	1.1	NAV	NAV
	血中クレアチニン	3.06	mg/dL	0.6～1.3
2018/12/4	血中クレアチニン	1.51	mg/dL	0.6～1.3
2019/1	血中クレアチニン	1.33	mg/dL	0.6～1.3
2019/1/6	好塩基球数	0.01	NAV	NAV
	血中塩化物	101	NAV	NAV
	血中クレアチンホスホキナーゼ	89.95	IU	NAV
	血中クレアチニン	1.4	mg/dL	0.6～1.3
	血糖	100	mg/dL	NAV
	血中マグネシウム	2.1	mg/dL	NAV
	血中カリウム	4	NAV	NAV
	血中ナトリウム	143	NAV	NAV
	血中尿素	12	mg/dL	NAV
	好酸球数	0.08	NAV	NAV
	ヘマトクリット	44.6	%	NAV
	ヘモグロビン	14.4	mg	NAV
	単球数	0.47	NAV	NAV
	好中球数	3.45	NAV	NAV
	酸素飽和度	98	%	NAV
	血小板数	302	K/uL	NAV
	赤血球数	5.05	x105/mL	NAV
	トロポニン	0.001	ng/mL	NAV

NAV：該当せず
CIOMS#: 2019001516

2019 年 1 月 7 日　状態が安定し、被験者は退院した。筋骨格系胸痛及び急性腎障害は消失したと判断された。

2019 年 3 月 20 日　最終来院。被験者は試験を完了した。

3. 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書

3.1 UP0042 試験［日本人及び白人健康被験者を対象にビメキズマブを単回皮下投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験］（5.3.3.1.1：評価資料）

3.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 3.1-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 3.1-2 に示した。

表 3.1-1　試験方法の概略：UP0042 試験

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>標題</td><td>日本人及び白人健康被験者を対象にビメキズマブを単回皮下投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間試験</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：
日本人健康被験者にビメキズマブ（BKZ）を単回皮下投与した時の安全性、忍容性及び PK を検討する
副次目的：
· 白人健康被験者に BKZ を単回皮下投与した時の安全性、忍容性及び PK を検討する
· BKZ 単回皮下投与後の日本人健康被験者と白人健康被験者の BKZ の PK を比較する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、単回投与</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>試験デザインの概要を下表に示す。

<table>
<tr><th>スクリーニング期間</th><th>入院日</th><th>投与期間 [a]（入院）</th><th>通院期間 [b]</th><th>安全性追跡調査又は試験中止来院 [b]</th></tr>
<tr><td>Day −21〜−2</td><td>Day −1</td><td>Day 1〜3</td><td>Day 5（治験薬投与 96 時間後）、7、14、21、28、42、56、70、84 及び 112</td><td>Day 140</td></tr>
</table>
BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
a Day 1 に治験薬（BKZ 80、160、320mg 又は PBO）を皮下投与
b Day 21 以降の 7 回の来院及び安全性追跡調査来院は許容期間を±1 日とした

本試験は、スクリーニング期間から安全性追跡調査来院まで最長 162 日間（23 週間）で構成された。

Day −21〜−2 の 20 日間をスクリーニング期間とし、スクリーニング検査（表 3.1-2）を実施した。スクリーニング検査で試験への参加が適格と判断された被験者は、Day −1 に治験実施医療機関に入院し、適格性の確認を行った。Day −1 にすべての検査が終了した後、適格と判断された被験者を、以下に示すように、用量（80、160 又は 320mg）及び人種（日本人又は白人）別に BKZ 群又はプラセボ（PBO）群のいずれかに 3：1 の割合で無作為に割り付けた。</td></tr>
</table>

項目	内容
試験方法 (続き)	日本人被験者 · BKZ 80mg 群（6 例）又は対応する PBO 群（2 例） · BKZ 160mg 群（6 例）又は対応する PBO 群（2 例） · BKZ 320mg 群（6 例）又は対応する PBO 群（2 例） 白人被験者 · BKZ 80mg 群（6 例）又は対応する PBO 群（2 例） · BKZ 160mg 群（6 例）又は対応する PBO 群（2 例） · BKZ 320mg 群（6 例）又は対応する PBO 群（2 例） Day 1 の治験薬投与前に被験者の適格性を再確認し、検体を採取後、治験薬を投与し PK 用の検体採取を開始した。 治験薬投与後 48 時間まで、被験者は入院によるモニタリングを受け、治験責任医師により安全性上の懸念がないと判断された場合、治験実施医療機関を退院した。 その後、10 回［Day 5（治験薬投与 96 時間後）、7、14、21、28、42、56、70、84 及び 112］の外来による評価を実施し、安全性追跡調査来院を Day 140 に実施した。Day 21～112 の各来院日及び安全性追跡調査来院日の許容範囲は ±1 日とした。
対象	日本人及び白人健康男性
被験者数	計画例数：48 例 無作為化解析対象集団（RS）：48 例（日本人 24 例、白人 24 例） 最大の解析対象集団（FAS）：48 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：35 例（日本人 17 例、白人 18 例）
主な選択/除外基準	選択基準 1) スクリーニング時の年齢が 20 歳以上 55 歳以下の日本人又は白人男性 2) 体重が 50～90kg かつ BMI が 18.5～26kg/m^2 の者 3) スクリーニング期間及び治験薬投与前までの既往歴（あらゆる慢性又は急性疾患を含む）、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査に基づき、治験責任医師により健康であると判断された者 除外基準 1) ポリソルベート 80 不耐症の者 2) 消化管潰瘍若しくはその他の消化器疾患を有する者、又は過去に有していた者 3) 心疾患又は脳血管疾患を有する者 4) 肝機能障害若しくは腎機能障害を有する者、又は臨床的に重要であると考えられる心電図変化が認められる者 5) 結核、B 型肝炎、C 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス、ヒト T 細胞白血球ウイルス 1 型若しくは梅毒を有する者、又は好中球数 1.5×10^9/L 未満（1500/μL 未満）の者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted] 対照薬： プラセボ：バッチ番号：[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬（用量 80、160 若しくは 320mg の BKZ 又は PBO）は、Day 1 に割付けに従って、治験実施医療機関で治験責任医師又はその代理者により大腿部に単回皮下投与された。投与時間は約 20 秒とした。
試験期間		最長試験期間 162 日間（23 週間） · スクリーニング期間：20 日間（Day −21〜−2） · 入院日：1 日間（Day −1） · 投与期間：3 日間（Day 1〜3、Day 1 に治験薬を投与） · 通院期間：Day 5（治験薬投与 96 時間後）、Day 7、14、21、28、42、56、70、84 及び 112（Day 21 以降の 7 回の来院の許容期間は±1 日） · 安全性追跡調査来院：Day 140（許容期間は±1 日）
評価項目	薬物動態	主要評価項目 日本人被験者の血漿中 BKZ 濃度 副次評価項目 白人被験者の血漿中 BKZ 濃度 日本人及び白人被験者の抗 BKZ 抗体の発現
	安全性	· 有害事象 · バイタルサイン（脈拍数、血圧及び体温） · 臨床検査値［血液学的検査（凝固能検査を含む）、血液生化学検査、尿検査］ · 12 誘導心電図
統計解析方法		解析対象集団の定義： スクリーニング対象集団（ES）：同意を取得した被験者（スクリーニング脱落を含む） RS：無作為に割り付けられた被験者 FAS：RS のうち、実際に治験薬の投与を受けた被験者 PK-PPS：FAS のうち、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、1 つ以上の PK パラメータを評価するのに十分な検体を有する被験者 解析方法： 連続変数は、被験者数、平均値、95%信頼区間、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて来院日及び評価時点別（必要に応じて）に要約した。カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合を用いて来院日及び評価時点別（必要に応じて）に要約した。 薬物動態： PK パラメータ及び抗 BKZ 抗体データの解析は、PK-PPS を対象とした。 薬物濃度及び PK パラメータについては、幾何変動係数、幾何平均値及び幾何平均値の 95%信頼区間を用いて要約した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	PK-PPS の各被験者について、血漿中濃度データから PK パラメータ（主要 PK パラメータは AUC、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-14d)}$、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F、副次 PK パラメータは AUC_{extr}%、AUC/D、$AUC_{(0-t)}$/D、C_{max}/D、AUC/BW、$AUC_{(0-t)}$/BW、C_{max}/BW、AUC/D/BW、$AUC_{(0-t)}$/D/BW 及び C_{max}/D/BW）を算出した。BKZ 単回投与後の $AUC_{(0-t)}$、AUC 及び C_{max} の用量比例性をパワーモデル及び最小二乗平均を用いて検討し、90%信頼区間と共に標準誤差及び変動係数を分散分析（ANOVA）モデルを用いて推定した。また、同じモデルを用いて $t_{1/2}$、V_z/F 及び CL/F の用量非依存性を検討した。ノンパラメトリックの Wilcoxon の順位和検定を用いて用量群間の t_{max} を比較した。日本人と白人被験者の PK 類似性について、用量及び人種グループを固定効果とする ANOVA モデルを用いて、2 つの人種グループの対数変換した $AUC_{(0-t)}$、AUC、C_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F、CL/F、$AUC_{(0-t)}$/BW、AUC/BW 及び C_{max}/BW の幾何最小二乗平均値を比較した。対数スケールでの日本人と白人被験者の推定差及び 90%信頼区間を逆対数変換し、各パラメータの幾何最小二乗平均値とその 95%信頼区間、幾何平均比とその 90%信頼区間及び被験者間変動係数を推定した。160mg の用量に標準化した PK パラメータ（$AUC_{(0-t)}$/D、AUC/D 及び C_{max}/D）並びに 160mg の用量及び 70kg の体重に標準化した PK パラメータ（$AUC_{(0-t)}$/D/BW、AUC/D/BW 及び C_{max}/D/BW）について、人種グループを固定効果とする ANOVA モデルを用いて解析した。 抗 BKZ 抗体の発現（陽性／陰性）はカテゴリカル変数として、用量及び人種グループ別にすべての評価時点について要約した。 欠測値の補完は行わなかった。 安全性： 安全性は FAS を対象とし、治験薬の曝露及び有害事象、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び心電図などの安全性の転帰について要約した。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（日本）
公表文献	なし
治験実施期間	2017 年 1 月～2017 年 7 月

表 3.1-2　観察・検査実施スケジュール

実施項目	スクリーニング期間	投与期間				安全性追跡調査期間										
	Day −21〜−2	Day −1〜投与			投与後 Day 1〜3	Day 5	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 42	Day 56	Day 70	Day 84	Day 112	Day 140/ SFU 来院/ WD 来院
		Day −1	Day 1													
			投与前	0 h												
外来／入院	外来	入院				外来										
文書同意取得	X															
選択／除外基準の確認	X	X	X													
人口統計学的特性	X															
既往歴／手術歴	X															
ライフスタイル	X															
尿中薬物及び呼気中アルコールスクリーニング		X														
結核検査	X															
割付け		X[a]														
被験者識別カード			X[b]													
治験薬投与[c]				X												
身体検査	X	X	X		X		X	X		X		X		X		X
バイタルサイン[d, e]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重及び身長[f]	X	X														X
12 誘導心電図[e]	X	X			X		X	X		X		X		X		X
併用薬		X														
併用医療処置		X														
有害事象[g]	X	X														
血清学	X															
血液学的検査（凝固能検査を含む）	X	X			X		X	X		X		X		X		X
血液生化学検査	X	X			X		X	X		X		X		X		X
PK[h]			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
抗 BKZ 抗体			X					X		X		X		X	X	X
尿検査	X	X			X		X	X		X		X		X		X

BKZ：ビメキズマブ、BP：血圧、ECG：心電図、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査、WD：試験中止

Note: At the Investigator's discretion, an unscheduled visit may have been completed at any time during the study but prior to the SFU Visit, if deemed necessary for the subject's safety and wellbeing. The same assessments as performed at the SFU Visit, or alternatively as advised by the Investigator, were performed if a subject was attending an unscheduled visit during the study.

a Randomization was performed in the period from Day -1 after completion of all assessments to Day 1 prior to dosing.

b The subject identification card was given to the subject following IMP administration.

c Bimekizumab was administered as sc administration.
d Vital signs included BP, pulse rate, and body temperature.
e Vital signs and triplicate ECGs were measured/taken prior to blood sampling, where applicable.
f Height was only recorded at Screening.
g In case of clinically relevant injection site reactions, photographs were taken to document the reaction.
h The PK sampling time points were as follows: predose, postdose at least 1.5h, 5h, 24h, 48h, and 96h, and at Days 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70, 84, 112, and 140 after sc administration. Anti-bimekizumab antibodies were detected using the samples that were collected predose and at Days 14, 28, 56, 84, 112, and 140.
UP0042 CSR Table 3-3

3.1.2 被験者の構成

3.1.2.1 被験者の内訳

試験参加の文書同意が得られた 145 例についてスクリーニング検査を実施した。このうち、48 例（日本人 24 例、白人 24 例）が無作為に割り付けられた。日本人及び白人被験者各 24 例は、BKZ 群（80、160 又は 320mg 群に各 6 例）又は PBO 群（6 例）のいずれかに割り付けられた。試験を完了した被験者は合計 47 例（97.9%）であった。日本人被験者 1 例が同意撤回により試験を中止した（UP0042 CSR Table1.4）。

3.1.3 被験者背景

3.1.3.1 人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（FAS）を表 3.1-3 に示した。

全被験者の平均年齢は 32.1 歳（範囲：20～52 歳）であり、日本人全被験者［30.4 歳（範囲：20～45 歳）］と白人全被験者［33.8 歳（範囲：21～52 歳）］で同程度であった。

全被験者の平均体重は 69.51kg（範囲：54.8～90.0kg）、平均身長は 174.38cm（範囲：159.3～187.3cm）及び平均 BMI は 22.79kg/m^2（範囲：18.5～26.0kg/m^2）であった。人種別の平均体重は、白人全被験者［74.30kg（範囲：58.7～90.0kg）］と比較して日本人全被験者［64.73kg（範囲：54.8～80.4kg）］で軽く、平均身長も白人全被験者［177.82cm（範囲：167.0～187.3cm）］と比較して日本人全被験者［170.93cm（範囲：159.3～183.0cm）］で低かったが、平均 BMI は日本人全被験者［22.14kg/m^2（範囲：19.1～25.7kg/m^2）］と白人全被験者［23.44kg/m^2（範囲：18.5～26.0kg/m^2）］で同程度であった。

日本人及び白人被験者共に、いずれの投与群でも人口統計学的特性は同様であった。

表 3.1-3　人口統計学的特性−FAS

		日本人					白人					
		PBO 群 N=6	BKZ 80mg 群 N=6	BKZ 160mg 群 N=6	BKZ 320mg 群 N=6	日本人 全被験者 N=24	PBO 群 N=6	BKZ 80mg 群 N=6	BKZ 160mg 群 N=6	BKZ 320mg 群 N=6	白人 全被験者 N=24	全被験者 N=48
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	30.0 (5.9)	35.0 (9.0)	29.7 (10.1)	27.0 (7.9)	30.4 (8.3)	33.8 (7.9)	35.2 (9.0)	35.2 (13.1)	30.8 (8.1)	33.8 (9.3)	32.1 (8.9)
	中央値	29.0	35.0	24.5	25.0	29.0	33.5	35.5	35.0	30.5	31.0	30.0
	最小値, 最大値	22, 40	21, 45	22, 43	20, 41	20, 45	25, 43	25, 45	21, 52	22, 45	21, 52	20, 52
性別、n (%)	男性	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	24 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	24 (100)	48 (100)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	63.68 (6.41)	66.13 (8.54)	63.48 (5.52)	65.62 (6.67)	64.73 (6.52)	76.88 (10.93)	75.05 (8.93)	73.25 (10.82)	72.02 (9.05)	74.30 (9.49)	69.51 (9.39)
	中央値	64.55	65.10	63.45	62.45	63.30	78.65	75.30	74.35	70.05	72.45	69.30
	最小値, 最大値	56.0, 73.3	57.6, 80.4	54.8, 71.8	59.3, 76.8	54.8, 80.4	58.7, 89.5	61.9, 85.5	59.0, 90.0	61.5, 88.8	58.7, 90.0	54.8, 90.0
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	174.53 (5.47)	170.20 (8.68)	169.58 (4.25)	169.42 (7.08)	170.93 (6.50)	180.67 (5.32)	176.95 (5.47)	178.08 (6.30)	175.58 (6.47)	177.82 (5.83)	174.38 (7.03)
	中央値	173.05	171.10	170.15	167.85	169.60	179.30	178.30	179.30	175.05	178.05	174.55
	最小値, 最大値	169.0, 182.2	159.3, 181.6	163.5, 174.2	162.3, 183.0	159.3, 183.0	174.6, 187.3	169.5, 183.8	167.5, 186.1	167.0, 184.9	167.0, 187.3	159.3, 187.3
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	20.87 (1.72)	22.80 (2.02)	22.07 (1.46)	22.82 (1.16)	22.14 (1.72)	23.48 (2.62)	23.90 (1.72)	23.00 (2.24)	23.37 (2.41)	23.44 (2.15)	22.79 (2.03)
	中央値	20.55	22.70	22.25	22.55	22.40	23.95	24.25	23.55	23.60	23.75	22.95
	最小値, 最大値	19.1, 23.0	20.3, 25.7	20.4, 24.2	21.5, 24.6	19.1, 25.7	18.5, 25.6	21.0, 25.7	19.8, 26.0	18.9, 26.0	18.5, 26.0	18.5, 26.0
人種、n (%)	アジア人	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	24 (100)	0	0	0	0	0	24 (50.0)
	白人	0	0	0	0	0	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	24 (100)	24 (50.0)
民族、n (%)	非ヒスパニック又は非ラテン系	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	24 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	24 (100)	48 (100)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: PBO refers to the placebo subjects pooled across ethnic groups and dose groups.
Note: All Subjects includes all subjects pooled across ethnic groups and dose groups.
UP0042 CSR Table 2.1

3.1.3.2　ベースライン特性

大部分の被験者がアルコール摂取及びカフェイン飲料摂取をしていた［日本人全被験者ではそれぞれ 17 例（70.8%）及び 19 例（79.2%）、白人全被験者ではそれぞれ 20 例（83.3%）及び 15 例（62.5%）］。喫煙者は日本人全被験者で 6 例（25.0%）、白人全被験者で 4 例（16.7%）であった。不正薬剤使用者はいなかった。ライフスタイル特性は各投与群で同様であった（UP0042 CSR Table 2.2）。

スクリーニング時に実施した尿中薬物及び呼気中アルコール検査の結果は、全被験者で陰性であった（UP0042 CSR Listing 8.5）。

3.1.4　薬物動態

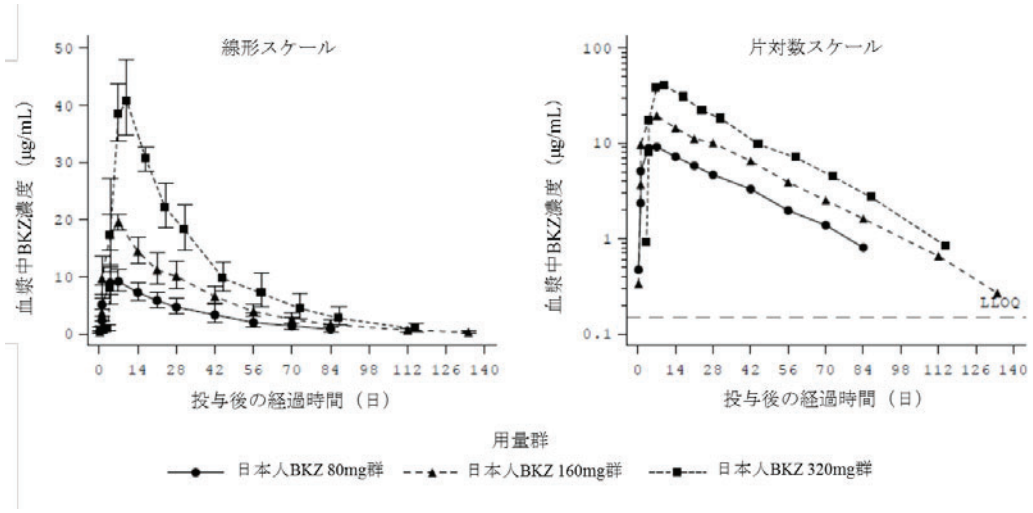
3.1.4.1　日本人被験者における BKZ の薬物動態

3.1.4.1.1　日本人被験者の血漿中 BKZ 濃度

日本人被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 3.1-1 に示した。

日本人被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移には用量比例的な増加がみられ、検討したいずれの用量群でも線形の消失相が認められた。

図 3.1-1　日本人被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、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
Note: LLOQ=0.15ug/mL.
Note: Geometric mean and 95% CI were only calculated if at least two-thirds of the data were above LLOQ at the respective time point.
UP0042 CSR Figure 1.2.2

3.1.4.1.2　日本人被験者の BKZ の薬物動態パラメータ

日本人被験者の BKZ の薬物動態パラメータ（PK-PPS）を表 3.1-4 に示した。

日本人被験者では、AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、用量の増加に伴い AUC 及び C_{max} が増加し、いずれにおいても用量比例性が認められた。また、$t_{1/2}$、V_z/F 及び CL/F の幾何平均値は、検討したいずれの用量群でも同程度であった。

表 3.1-4　日本人被験者の BKZ の薬物動態パラメータ−PK-PPS

パラメータ (単位)	統計量	BKZ 80mg 群 N=5	BKZ 160mg 群 N=6	BKZ 320mg 群 N=6
AUC (day*μg/mL)	幾何平均値	342.3	679.4	1278
	幾何変動係数 (%)	29.6	19.0	17.8
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (day*μg/mL)	幾何平均値	327.9	667.9	1257
	幾何変動係数 (%)	27.4	18.8	16.8
$AUC_{(0\text{-}14d)}$ (day*μg/mL)	幾何平均値	94.65	192.6	403.1
	幾何変動係数 (%)	19.6	10.0	11.4
AUC_{extr} (%)	幾何平均値	3.682	1.668	1.212
	幾何変動係数 (%)	56.9	21.0	101.1
C_{max} (μg/mL)	幾何平均値	9.294	19.80	41.33
	幾何変動係数 (%)	17.6	8.9	16.0
t_{max} (day)	中央値	4.021	6.038	6.035
	最小値, 最大値	4.02, 6.05	4.03, 6.20	4.01, 6.04
$t_{1/2}$ (day)	幾何平均値	22.17	22.13	19.94
	幾何変動係数 (%)	20.3	8.4	24.8
V_z/F (L)	幾何平均値	7.173	7.393	7.110
	幾何変動係数 (%)	24.7	14.1	21.7
CL/F (L/day)	幾何平均値	0.2242	0.2316	0.2472
	幾何変動係数 (%)	29.6	18.8	18.0

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 are only calculated if at least two-thirds of the parameters are properly determined parameters (ie, noncalculated and nonflagged).
UP0042 CSR Table 3.1.4.1、Table 3.1.4.2

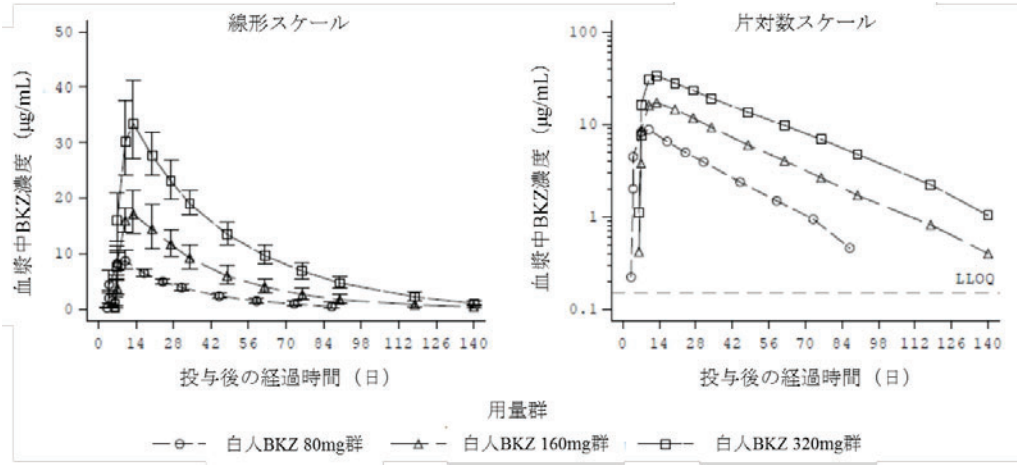
3.1.4.2　白人被験者における BKZ の薬物動態

3.1.4.2.1　白人被験者の血漿中 BKZ 濃度

白人被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 3.1-2 に示した。

白人被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移には用量比例的な増加がみられ、検討したいずれの用量群でも線形の消失相が認められた。

図 3.1-2　白人被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、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
Note: LLOQ=0.15ug/mL.
Note: Geometric mean and 95% CI were only calculated if at least two-thirds of the data were above LLOQ at the respective time point.
UP0042 CSR Figure 1.2.2

3.1.4.2.2　白人被験者の BKZ の薬物動態パラメータ

白人被験者の BKZ の薬物動態パラメータ（PK-PPS）を表 3.1-5 に示した。

白人被験者では、AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、用量の増加に伴い AUC 及び C_{max} が増加し、いずれにおいても用量比例性が認められた。また、$t_{1/2}$、V_z/F 及び CL/F の幾何平均値は、検討したいずれの用量群でも同程度であった。

表 3.1-5　白人被験者の BKZ の薬物動態パラメータ−PK-PPS

パラメータ (単位)	統計量	BKZ 80mg 群 N=6	BKZ 160mg 群 N=6	BKZ 320mg 群 N=6
AUC (day*μg/mL)	幾何平均値	284.8	673.2	1450
	幾何変動係数 (%)	14.2	22.9	13.2
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (day*μg/mL)	幾何平均値	271.3	655.6	1406
	幾何変動係数 (%)	13.9	22.1	12.5
$AUC_{(0\text{-}14d)}$ (day*μg/mL)	幾何平均値	87.09	176.5	340.1
	幾何変動係数 (%)	19.6	17.6	17.2
AUC_{extr} (%)	幾何平均値	4.624	2.178	2.715
	幾何変動係数 (%)	27.0	75.9	50.2
C_{max} (μg/mL)	幾何平均値	8.808	17.17	33.60
	幾何変動係数 (%)	20.2	20.6	19.7
t_{max} (day)	中央値	5.041	6.052	6.043
	最小値, 最大値	4.03, 6.06	4.03, 6.05	4.04, 6.05
$t_{1/2}$ (day)	幾何平均値	21.91	25.48	26.45
	幾何変動係数 (%)	31.2	18.1	13.2
V_z/F (L)	幾何平均値	8.424	8.572	8.292
	幾何変動係数 (%)	21.3	21.8	15.1
CL/F (L/day)	幾何平均値	0.2666	0.2332	0.2173
	幾何変動係数 (%)	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 are only calculated if at least two-thirds of the parameters are properly determined parameters (ie, noncalculated and nonflagged).
UP0042 CSR Table 3.1.4.1、Table 3.1.4.2

3.1.4.3　日本人及び白人被験者における BKZ の薬物動態の比較

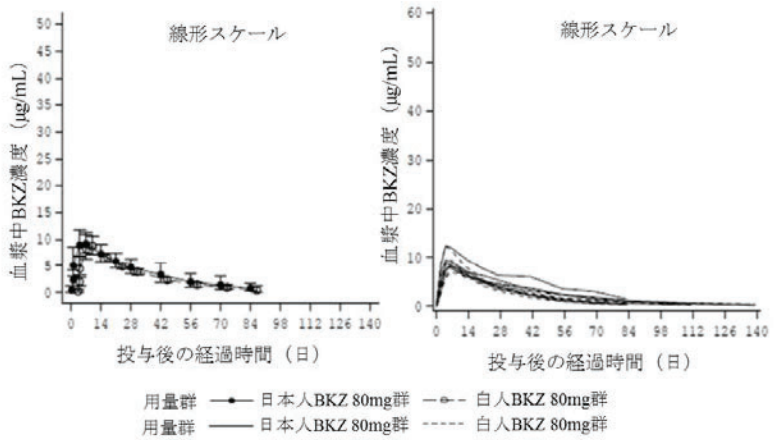
3.1.4.3.1　日本人及び白人被験者の血漿中 BKZ 濃度

用量群別の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（PK-PPS）を図 3.1-3 に示した。

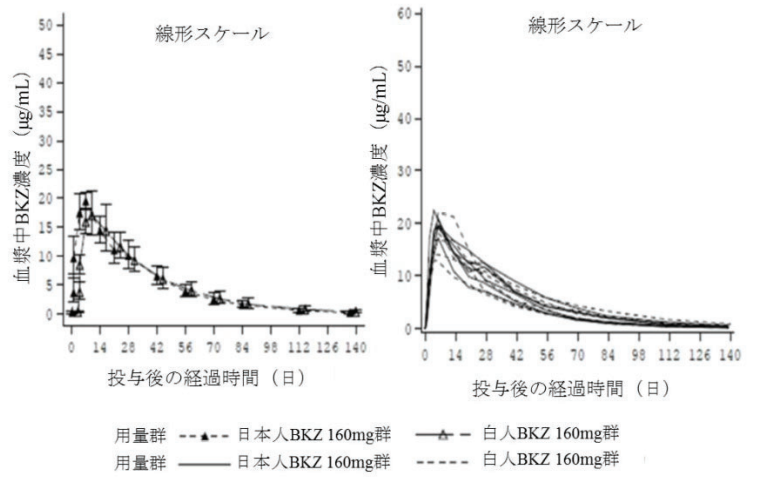
BKZ 80 及び 160mg 群では、幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移は日本人及び白人被験者で同様であった。BKZ 320mg 群では、ピーク付近の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、白人被験者と比較して日本人被験者でわずかに高かった。しかし、個々の日本人及び白人被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移はいずれの用量群でも重なり合っていた。したがって、検討した用量範囲（80～320mg）での血漿中 BKZ 濃度プロファイルは、日本人及び白人被験者で同様であると考えられる。

図 3.1-3　用量群別の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）−PK-PPS

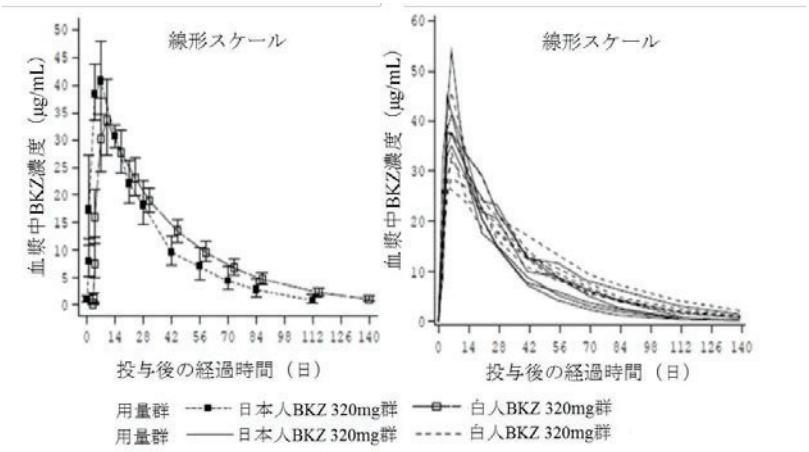
【BKZ 80mg 群】



【BKZ 160mg 群】



【BKZ 320mg 群】



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、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
Note: LLOQ=0.15ug/mL.
Note: Geometric mean and 95% CI were only calculated if at least two-thirds of the data were above LLOQ at the respective time point.
UP0042 CSR Figure 1.2.1、Figure 1.1.3

3.1.4.3.2　日本人及び白人被験者の BKZ の薬物動態パラメータ

日本人及び白人被験者の BKZ の薬物動態パラメータ（PK-PPS）を表 3.1-6 に示した。

検討した用量範囲において、AUC、C_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F 及び CL/F の幾何平均値は日本人及び白人被験者でおおむね同様であった。

表 3.1-6　日本人及び白人被験者の BKZ の薬物動態パラメータ–PK-PPS

パラメータ (単位)	統計量	日本人			白人		
		BKZ 80mg 群 N=5	BKZ 160mg 群 N=6	BKZ 320mg 群 N=6	BKZ 80mg 群 N=6	BKZ 160mg 群 N=6	BKZ 320mg 群 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
$AUC_{(0-t)}$ (day*μg/mL)	幾何平均値	327.9	667.9	1257	271.3	655.6	1406
	幾何変動係数 (%)	27.4	18.8	16.8	13.9	22.1	12.5
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	8.9	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	8.4	24.8	31.2	18.1	13.2
V_z/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 are only calculated if at least two-thirds of the parameters are properly determined parameters (ie, noncalculated and nonflagged).
UP0042 CSR Table 3.1.4.1、Table 3.1.4.2

3.1.4.3.3　日本人及び白人被験者の BKZ の薬物動態パラメータの統計的比較

日本人及び白人被験者の BKZ の薬物動態パラメータの統計的比較（PK-PPS）を表 3.1-7 に示した。

白人被験者に対する日本人被験者の AUC、C_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F 及び CL/F の幾何平均比の点推定値は、いずれの用量群でもおよそ 1 であった。したがって、日本人及び白人被験者の BKZ の PK プロファイルはおおむね同様であると考えられる。

表 3.1-7　日本人及び白人被験者の BKZ の薬物動態パラメータの統計的比較−PK-PPS

パラメータ (単位)	用量群 (mg)	人種	n	幾何最小二乗平均	95% 信頼区間	白人被験者に対する日本人被験者の幾何平均比		
						点推定値	90% 信頼区間	ANOVA 変動係数 (%)
AUC (day*μg/mL)	80	日本人	5	342.3	286.2, 409.5			
		白人	6	284.8	241.9, 335.4	1.202	0.98, 1.47	3.8
	160	日本人	6	679.4	576.9, 800.1			
		白人	6	673.2	571.6, 792.7	1.009	0.83, 1.22	3.8
	320	日本人	6	1278	1085, 1505			
		白人	6	1450	1231, 1707	0.8814	0.73, 1.07	3.8
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (day*μg/mL)	80	日本人	5	327.9	276.4, 389.0			
		白人	6	271.3	232.1, 317.1	1.209	1.00, 1.46	3.5
	160	日本人	6	667.9	571.4, 780.7			
		白人	6	655.6	560.9, 766.3	1.019	0.85, 1.22	3.5
	320	日本人	6	1257	1075, 1469			
		白人	6	1406	1203, 1644	0.8939	0.74, 1.07	3.5
C_{max} (μg/mL)	80	日本人	5	9.294	7.921, 10.91			
		白人	6	8.808	7.612, 10.19	1.055	0.88, 1.26	3.1
	160	日本人	6	19.80	17.11, 22.91			
		白人	6	17.17	14.84, 19.87	1.153	0.97, 1.37	3.1
	320	日本人	6	41.33	35.72, 47.82			
		白人	6	33.60	29.04, 38.88	1.230	1.04, 1.46	3.1
$t_{1/2}$ (day)	80	日本人	5	22.17	18.40, 26.72			
		白人	6	21.91	18.47, 25.97	1.012	0.82, 1.25	4.2
	160	日本人	6	22.13	18.66, 26.24			
		白人	6	25.48	21.49, 30.22	0.8683	0.71, 1.06	4.2
	320	日本人	6	19.94	16.81, 23.64			
		白人	6	26.45	22.31, 31.37	0.7537	0.62, 0.92	4.2
V_z/F (L)	80	日本人	5	7.173	5.986, 8.595			
		白人	6	8.424	7.142, 9.937	0.8515	0.69, 1.04	3.9
	160	日本人	6	7.393	6.268, 8.721			
		白人	6	8.572	7.267, 10.11	0.8625	0.71, 1.05	3.9
	320	日本人	6	7.110	6.028, 8.387			
		白人	6	8.292	7.030, 9.781	0.8574	0.71, 1.04	3.9
CL/F (mL/day)	80	日本人	5	224.2	187.2, 268.7			
		白人	6	266.6	226.0, 314.4	0.8413	0.69, 1.03	3.9
	160	日本人	6	231.6	196.4, 273.2			
		白人	6	233.2	197.7, 275.0	0.9933	0.82, 1.21	3.9
	320	日本人	6	247.2	209.6, 291.6			
		白人	6	217.3	184.2, 256.3	1.138	0.94, 1.38	3.9

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: The ANOVA is based on a model with dose and ethnic group (Japanese and Caucasian) as fixed effects and dose*ethnicity interaction.
UP0042 CSR Table 3.2.4

3.1.4.4　抗 BKZ 抗体

日本人被験者 17 例中 3 例が抗 BKZ 抗体陽性と判定された。このうち、1 例は BKZ 80mg 群の被験者で Day 112 及び 140 に陽性と判定され、2 例は BKZ 320mg 群の被験者で、いずれも Day 140 に陽性と判定された（UP0042 CSR Table 3.3）。

白人被験者 18 例中 2 例が抗 BKZ 抗体陽性と判定された。いずれも BKZ 80mg 群の被験者で、1 例は Day 112 及び 140 に陽性と判定され、もう 1 例は Day 140 に陽性と判定された。また、BKZ 80mg 群の 1 例が Day 1 の治験薬投与前に抗 BKZ 抗体陽性と判定されたが、治験薬投与後のいずれの評価時点でも抗 BKZ 抗体陰性であった（UP0042 CSR Table 3.3）。

本試験では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が、日本人及び白人被験者共に、抗 BKZ 抗体の発現率は低かった。

3.1.5 安全性

3.1.5.1 曝露状況

無作為に割り付けられたすべての被験者（48 例）が、Day 1 に割付けに従って BKZ（80、160 又は 320mg）又は PBO の皮下投与を受けた（UP0042 CSR Listing 5.1）。

3.1.5.2 有害事象

本試験では MedDRA version 19.0 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

3.1.5.2.1 有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（FAS）を表 3.1-8 に示した。

全被験者 48 例のうち 15 例（31.3%）に 22 件の有害事象が発現した。人種別では、日本人被験者で 8 例（33.3%）及び白人被験者で 7 例（29.2%）であった。

有害事象が認められた日本人被験者 8 例のうち、3 例が PBO 群、3 例が BKZ 160mg 群及び 2 例が BKZ 320mg 群であった。

有害事象が認められた白人被験者 7 例のうち、1 例が PBO 群、4 例が BKZ 80mg 群、1 例が BKZ 160mg 群及び 1 例が BKZ 320mg 群であった。

表 3.1-8　有害事象発現例数の概要−FAS

	日本人					白人					
	PBO 群 N=6 n (%) [#]	BKZ 80mg 群 N=6 n (%) [#]	BKZ 160mg 群 N=6 n (%) [#]	BKZ 320mg 群 N=6 n (%) [#]	全 BKZ 群 N=18 n (%) [#]	PBO 群 N=6 n (%) [#]	BKZ 80mg 群 N=6 n (%) [#]	BKZ 160mg 群 N=6 n (%) [#]	BKZ 320mg 群 N=6 n (%) [#]	全 BKZ 群 N=18 n (%) [#]	全被験者 N=48 n (%) [#]
すべての有害事象	3 (50.0) [4]	0	3 (50.0) [6]	2 (33.3) [3]	5 (27.8) [9]	1 (16.7) [1]	4 (66.7) [4]	1 (16.7) [3]	1 (16.7) [1]	6 (33.3) [8]	15 (31.3) [22]
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	0	0	1 (16.7) [1]	2 (33.3) [2]	3 (16.7) [3]	1 (16.7) [1]	2 (33.3) [2]	1 (16.7) [3]	0	3 (16.7) [5]	7 (14.6) [9]
高度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注目すべき有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: PBO refers to the placebo subjects pooled across dose levels for each ethnic group.
Note: BKZ Total is all BKZ pooled for the ethnic group.
Note: All subjects includes all subjects pooled across ethnic groups and dose groups.
UP0042 CSR Table 4.1

3.1.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

本試験で認められた有害事象（FAS）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 3.1-9 に示した。

日本人及び白人被験者共に、全 BKZ 群で最も発現率が高かった有害事象（PT）は鼻咽頭炎［各 2 例（11.1%）］であり、鼻咽頭炎以外に全 BKZ 群で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。

日本人及び白人被験者共に、PBO 群と BKZ 群で各有害事象の発現例数は同程度であり、BKZ 群で用量比例的な傾向は認められなかった。

表 3.1-9　SOC 及び PT 別の有害事象−FAS

SOC PT	日本人					白人					全被験者 N=48 n (%)
	PBO 群 N=6 n (%)	BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)	PBO 群 N=6 n (%)	BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)	
すべての有害事象	3 (50.0)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (27.8)	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (33.3)	15 (31.3)
胃腸障害	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	3 (6.3)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (2.1)
歯痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (22.2)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (22.2)	9 (18.8)
鼻咽頭炎	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)	5 (10.4)
胃腸炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	2 (4.2)
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (2.1)
咽頭炎	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
白癬感染	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
挫傷	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
擦過傷	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
創傷	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
臨床検査	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	2 (4.2)
筋肉痛	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	2 (4.2)
筋肉疲労	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
汗疹	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within an SOC/PT.
Note: Placebo refers to the placebo subjects pooled across dose levels for each ethnic group.
Note: BKZ Total is all BKZ pooled for the ethnic group.
Note: All subjects includes all subjects pooled across ethnic groups and dose groups.
UP0042 CSR Table 4.2

3.1.5.2.3 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象（FAS）を表 3.1-10 に示した。

本試験で認められた有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、高度の有害事象の報告はなかった。

表 3.1-10　重症度別の有害事象–FAS

SOC PT	重症度	日本人 PBO 群 N=6 n (%)	日本人 BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	日本人 BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	日本人 BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	日本人 全 BKZ 群 N=18 n (%)	白人 PBO 群 N=6 n (%)	白人 BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	白人 BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	白人 BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	白人 全 BKZ 群 N=18 n (%)	全被験者 N=48 n (%)
すべての有害事象		3 (50.0)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (27.8)	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (33.3)	15 (31.3)
	軽度	3 (50.0)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (22.2)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	9 (18.8)
	中等度	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	0	5 (27.8)	7 (14.6)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害		0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	3 (6.3)
	軽度	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	2 (4.2)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛		0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢		0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛		0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	軽度	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症		0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (22.2)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (22.2)	9 (18.8)
	軽度	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	5 (10.4)
	中等度	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (16.7)	4 (8.3)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎		0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)	5 (10.4)
	軽度	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	3 (6.3)
	中等度	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	2 (4.2)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎		0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	2 (4.2)
	軽度	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1-10　重症度別の有害事象–FAS（続き）

SOC PT	重症度	日本人					白人					全被験者 N=48 n (%)
		PBO 群 N=6 n (%)	BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)	PBO 群 N=6 n (%)	BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)	
中耳炎		0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎		0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	軽度	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染		0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症		0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	軽度	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷		0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷		0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	軽度	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷		0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査		1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	軽度	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1-10　重症度別の有害事象–FAS（続き）

SOC PT	重症度	日本人					白人					全被験者 N=48 n (%)
		PBO 群 N=6 n (%)	BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)	PBO 群 N=6 n (%)	BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	軽度	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害		1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	2 (4.2)
	軽度	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛		1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	2 (4.2)
	軽度	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉疲労		1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	軽度	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害		0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛		0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害		1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	軽度	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1-10　重症度別の有害事象–FAS（続き）

SOC PT	重症度	日本人					白人					全被験者 N=48 n (%)
		PBO 群 N=6 n (%)	BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)	PBO 群 N=6 n (%)	BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)	
汗疹		1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	軽度	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.1)
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: A subject may be counted more than once according to the intensity of the TEAEs.
Note: PBO refers to the placebo subjects pooled across dose levels for each ethnic group.
Note: BKZ Total is all BKZ pooled for the ethnic group.
UP0042 CSR Table 4.8

3.1.5.2.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象（FAS）を表 3.1-11 に示した。

全被験者で 7 例（14.6%）に 9 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。人種別では、日本人被験者で 3 例（12.5%）及び白人被験者で 4 例（16.7%）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた 7 例のうち、白人被験者 1 例が PBO 群であった。

最も発現率が高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT）は鼻咽頭炎であり、全被験者で 3 例（6.3%）に認められた。このうち、1 例は BKZ 320mg 群の日本人被験者であり、残り 2 例は BKZ 160mg 群及び PBO 群の白人被験者であった。その他に全被験者で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありの有害事象（PT）はなかった。

日本人及び白人被験者共に、治験薬と関連ありと判断された有害事象に投与群間で特筆すべき違いは認められなかった。

表 3.1-11　治験薬と関連ありと判断された有害事象–FAS

SOC PT	日本人					白人					全被験者 N=48 n (%)
	PBO 群 N=6 n (%)	BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)	PBO 群 N=6 n (%)	BKZ 80mg 群 N=6 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=18 n (%)	
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	3 (16.7)	7 (14.6)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (11.1)	2 (4.2)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	5 (10.4)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	3 (6.3)
胃腸炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (2.1)
咽頭炎	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (2.1)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)
頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	1 (2.1)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within an SOC/PT.
Note: A subject may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: Events with missing relationship are considered to be “related”.
Note: PBO refers to the placebo subjects pooled across dose levels for each ethnic group.
Note: BKZ Total is all BKZ pooled for the ethnic group.
Note: All Subjects includes all subjects pooled across ethnic groups and dose groups.
UP0042 CSR Table 4.6

3.1.5.2.5　死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

3.1.5.2.6　重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象の報告はなかった。

3.1.5.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

3.1.5.2.8　その他の注目すべき有害事象

本試験ではその他の注目すべき有害事象の報告はなかった。

3.1.5.2.9　その他の安全性評価項目

3.1.5.2.9.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

血液学的検査（凝固能検査を含む）では、日本人及び白人被験者共に投与群間で検査項目の平均値の経時変化に特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0042 CSR Table 5.1）。

試験全体で、ベースラインに基準範囲内であった検査値が安全性追跡調査来院時に基準範囲外へ変動した被験者は少なかった。人種間又は投与群間で血液学的検査値の変動に特筆すべき違いは認められなかった（UP0042 CSR Table 5.3）。

血液学的検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0042 CSR Table 4.2）。

（2）　血液生化学検査

血液生化学検査では、日本人及び白人被験者共に投与群間で検査項目の平均値の経時変化に特筆すべき違いは認められず、一貫性のあるベースラインからの変化は認められなかった（UP0042 CSR Table 5.2）。

試験全体で、ベースラインに基準範囲内であった検査値が安全性追跡調査来院時に基準範囲外へ変動した被験者は少なかった。人種間又は投与群間で血液生化学検査値の変動に特筆すべき違いは認められなかった（UP0042 CSR Table 5.4）。

血液生化学検査に関連する有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が、PBO 群の日本人被験者 1 例に認められた（UP0042 CSR Table 4.2）。当該被験者の Day −1 の ALT は正常値［25U/L（基準範囲：5〜45U/L）］であった。有害事象発現時（Day 140）の ALT は 88U/L と高値であった（UP0042 CSR Listing 8.2）。本事象は非重篤で、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断され、11 日後に消失した（UP0042 CSR Listing 7.2）。消失時の ALT は 30U/L であった（UP0042 CSR Listing 8.2）。

（3） 尿検査

ほとんどの被験者は、ほとんどの評価時点で尿検査の結果は正常であり、日本人及び白人被験者共に投与群間で特筆すべき違いは認められなかった（UP0042 CSR Listing 8.3）。

尿検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0042 CSR Table 4.2）。

3.1.5.2.9.2 バイタルサイン

バイタルサインについては、日本人及び白人被験者共に投与群間で検査項目の平均値の経時変化に特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0042 CSR Table 6.1）。

バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった（UP0042 CSR Table 4.2）。

3.1.5.2.9.3 体重

体重については、日本人及び白人被験者共にいずれの投与群でも臨床的に重要な変化は認められなかった（UP0042 CSR Listing 9.2）。

3.1.5.2.9.4 12 誘導心電図

心電図検査では、日本人及び白人被験者共に投与群間で検査項目の平均値の経時変化に特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0042 CSR Table 6.2、Table 6.3）。

心電図検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0042 CSR Table 4.2）。

3.1.5.2.9.5 身体検査

身体検査では、日本人及び白人被験者共にいずれの投与群でも臨床的に重要な所見は認められなかった（UP0042 CSR Listing 9.5）。

3.1.6 結論

BKZ 80、160 又は 320mg を単回皮下投与したときの PK プロファイルは、日本人及び白人被験者共に用量比例的な増加がみられ、検討したいずれの用量群でも線形の消失相が認められた。

BKZ の PK プロファイルは、日本人被験者と白人被験者でおおむね同様であった。

本試験では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が、日本人及び白人被験者共に、抗 BKZ 抗体の発現率は低かった。

日本人及び白人健康被験者を対象に、BKZ 80、160 又は 320mg を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であり、人種間で安全性に大きな違いはなかった。

4. 患者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書

4.1 UP0008 試験［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ビメキズマブの安全性、薬物動態及び薬力学を評価する第 I 相、被験者／医師盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験］（5.3.3.2.1：参考資料）

4.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 4.1-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 4.1-2 に示した。

表 4.1-1　試験方法の概略：UP0008 試験

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>標題</td><td>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ビメキズマブの安全性、薬物動態及び薬力学を評価する第 I 相、被験者／医師盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、用量漸増試験</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：
・　軽度～中等度の尋常性乾癬を有する外国人被験者にビメキズマブ（BKZ）を用量漸増しながら単回静脈内投与した時の安全性を検討する
副次目的：
・　BKZ を用量漸増しながら単回静脈内投与した時の PK を評価する
・　BKZ を単回投与した時の尋常性乾癬の臨床症状に対する効果を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単施設、被験者／医師盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、用量漸増</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>試験デザインの概要を下表に示す。

<table>
<tr><th rowspan="2">スクリーニング期間</th><th colspan="3">投与期間（入院）</th><th rowspan="2">安全性追跡調査期間 [b]</th></tr>
<tr><th>投与前</th><th>投与 [a]</th><th>投与後</th></tr>
<tr><td>Day −21～−3
（最長 19 日間）</td><td>Day −2～−1
（2 日間）</td><td>Day 1</td><td>治験薬投与後
0～48 時間
（2 日間）</td><td>約 20 週間</td></tr>
</table>
BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
a Day 1 に治験薬（BKZ 8、40、160、480、640mg 又は PBO）を静脈内投与
b 投与後 48 時間の安全性評価を完了し退院した後は、安全性追跡調査期間の 11 回の規定の来院日（表 4.1-2 参照）に通院することとし、治験薬投与後約 140 日目に安全性追跡調査来院を実施した

本試験は、スクリーニング期間から安全性追跡調査来院まで最長 23 週間で構成された。

Day −21～−3 の最長 19 日間をスクリーニング期間とし、すべての被験者に対してスクリーニング検査（表 4.1-2）を実施した。スクリーニング検査で試験への参加が適格と判断された被験者は、投与期間を開始するため Day −2 に治験実施医療機関に入院した。被験者は治験薬の投与前に 2 日間にわたる処置及び評価を受け、以下に示す無作為化スケジュール及び各コホートで規定された用量に従って、BKZ 又はプラセボ（PBO）の単回静脈内投与を受けた。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験方法 (続き)</td><td>
各コホートの BKZ 用量
<table>
<tr><th rowspan="2">コホート</th><th rowspan="2">BKZ 用量 (mg)[a]</th><th colspan="2">各パートで治験薬を投与された被験者数</th><th rowspan="2">コホート別の合計被験者数</th></tr>
<tr><th>パート 1</th><th>パート 2</th></tr>
<tr><td>1</td><td>8</td><td>BKZ (N=1)
PBO (N=1)</td><td>BKZ (N=3)
PBO (N=1)</td><td>6</td></tr>
<tr><td>2[b]</td><td>40</td><td>BKZ (N=1)
PBO (N=1)</td><td>BKZ (N=3)
PBO (N=1)</td><td>6</td></tr>
<tr><td>3[b]</td><td>160</td><td>BKZ (N=1)
PBO (N=1)</td><td>BKZ (N=5)
PBO (N=2)</td><td>9</td></tr>
<tr><td>4[c]</td><td>480</td><td>BKZ (N=1)
PBO (N=1)</td><td>BKZ (N=5)
PBO (N=2)</td><td>9</td></tr>
<tr><td>5[d]</td><td>640</td><td>BKZ (N=1)
PBO (N=1)</td><td>BKZ (N=最大 5)
PBO (N=最大 2)</td><td>最大 9</td></tr>
</table>
BKZ : ビメキズマブ、N : 治験薬を投与された被験者数、PBO : プラセボ、SRG : Safety Review Group
a SRG により先行用量の安全性盲検データについてレビューが行われた後で、用量調節を可能とした。本試験では、SRG による用量調整の要請はなかった
b 先行コホートで 5 例以上（うち BKZ 群が 3 例以上）が治験薬投与後 48 時間の追跡調査を完了してからパート 1 を開始した。パート 1 の 2 例が治験薬投与後 48 時間の追跡調査を完了してからパート 2 を開始した
c 先行コホートで 6 例以上（うち BKZ 群が 4 例以上）が治験薬投与後 48 時間の追跡調査を完了してからパート 1 を開始した。パート 1 の 2 例が治験薬投与後 48 時間の追跡調査を完了してからパート 2 を開始した
d 先行コホートの結果をレビュー後、5 番目のコホートの実施を決定した。パート 1 の 2 例が治験薬投与後 48 時間の追跡調査を完了してからパート 2 を開始した

有害事象の発現が認められた場合、BKZ の用量が最大耐量に達したかどうかを検討した。Safety Review Group（SRG）がコホート間の安全性の評価を行った。コホート 4 の最後に無作為化された被験者が Week 2 を完了した時点で、SRG による PD 及び安全性の中間データの評価を行い、5 番目のコホート（640mg）の実施を決定した。
被験者は、少なくとも治験薬投与後 48 時間は治験実施医療機関で徹底した医療管理下に置かれ、規定の処置をすべて受けた後で、安全性上の懸念がないと治験責任医師が判断した場合、退院することができた。
被験者は安全性、PK 及び PD 評価を受けるため、安全性追跡調査期間中に規定の来院日（11 回）に治験実施医療機関に通院することとした。
何らかの理由により試験を中止した場合は、試験中止来院を実施した。すべての被験者は、安全性追跡調査期間を継続し、安全性追跡調査来院（治験薬投与後約 140 日目）を完了することが推奨された。
</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>軽度～中等度の外国人尋常性乾癬患者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画例数：最小 30 例（5 番目のコホートを含め最大 39 例）
無作為化解析対象集団（RS）: 39 例（BKZ 8mg 群 4 例、BKZ 40mg 群 4 例、BKZ 160mg 群 6 例、BKZ 480mg 群 6 例、BKZ 640mg 群 6 例、PBO 群 13 例）
最大の解析対象集団（FAS）：39 例
治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：26 例
治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：39 例</td></tr>
</table>

項目		内容
主な選択/除外基準		選択基準 1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 70 歳以下の男性及び女性 2) 軽度～中等度の尋常性乾癬と診断されてから 6 ヵ月以上経過し、スクリーニング時の体表面積（BSA）に対する頭皮以外の乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 5%以下、BMI が 35kg/m^2 以下の者 3) 乾癬病変を 2 つ以上有し、皮膚生検に適した場所に 1 つ以上のプラークを有する者 除外基準 1) スクリーニング前4週間以内に尋常性乾癬に対する治療として非生物学的製剤による全身療法（メトトレキサート、ステロイド若しくはシクロホスファミド）、又は光線療法（PUVA 療法／UVA 療法）を受けた者 2) 消化管潰瘍を有する者又は過去に有していた者 3) 心疾患又は脳血管疾患を有する者 4) 臨床的に重要であると考えられる肝機能検査値又は心電図変化が認められる者 5) 結核検査陽性の既往歴を有する者又はスクリーニング時に結核を疑う徴候が認められる者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted] 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は Day 1 に治験実施医療機関で静脈内投与された（投与時間は 60 分以上）。
試験期間		最長試験期間 23 週間 ・ スクリーニング期間：19 日間（Day −21～−3） ・ 投与期間（入院）：4 日間［Day −2～治験薬投与後 48 時間（Day 2）］ ・ 投与前：2 日間（Day −2～−1） ・ 投与日：治験薬投与 ・ 投与後 0～48 時間：治験薬投与後 2 日間 ・ 安全性追跡調査期間：約 20 週間［投与後 48 時間の安全性評価を完了し退院した後は、規定の来院日（11 回）に通院することとし、治験薬投与後約 140 日目に安全性追跡調査来院を実施した］
評価項目	安全性	・ 有害事象 ・ バイタルサイン［血圧、心拍数、呼吸数及び体温（口腔又は耳）］ ・ 12 誘導心電図 ・ 臨床検査値（血液学的検査、凝固能検査、血液生化学検査、尿検査、便潜血検査）
	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度 血漿中濃度データからノンコンパートメント法を用いて PK パラメータ（C_{max}、AUC、$AUC_{(0-t)}$、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、CL、V_z）を算出した。

項目		内容
評価項目 (続き)	薬力学	以下の評価項目を用いて、尋常性乾癬に対する PD を評価した。 ・　病変重症度スコア（LSS） ・　プラーク厚 ・　病変領域 ・　PASI 及び医師による全般的評価（PGA）を用いた全般的疾患重症度 PD の探索的評価項目として、皮膚生検の組織学的評価、血清バイオマーカーの評価、蛍光活性化セルソーティング（FACS）解析及び抗 BKZ 抗体の発現を含めた。ただし、FACS に関しては、細胞の生存率が低かったため実施しなかった。
統計解析方法		解析対象集団の定義： RS：無作為に割り付けられた被験者 FAS：RS のうち、治験薬の投与を受けた被験者 PK-PPS：FAS のうち、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 PD-PPS：FAS のうち、PD 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 解析方法： カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合を用いて要約した。人口統計学的特性及びベースライン特性（性別、年齢、体重、身長、BMI 及び BSA 等）は FAS、PK-PPS 及び PD-PPS を対象に記述的に要約した。 すべての統計的検定は特に記載のない限り、有意水準 5%の両側検定で実施した。推定値及び PBO に対する BKZ の推定差は 95%信頼区間と共に投与群別に示した。 安全性、PK 及び PD 評価項目では、特に記載のない場合は、治験実施計画書に従いベースライン値を治験薬投与前の測定値とし、欠測の場合はスクリーニング期間の測定値とした。 安全性及び PD 評価項目は FAS を対象とし、要約した。PK データは、PK-PPS を対象とし解析した。 安全性の結果は、すべての評価項目について被験者別の一覧及び投与群別の集計表を示した。PK の結果は、PK パラメータについて投与群別の一覧及び集計表を示した。PD の結果は、PD 評価項目（LSS に関しては、$AUEC_{(0\text{-}4w)}$を含む）について投与群別及び評価時点別に一覧及び集計表を示した。LSS 及び病変領域については、皮膚生検を行った病変及びスクリーニング時に選択した評価対象病変の両方の測定値について、一覧及び集計表を示した。また、評価対象病変の LSS、病変領域及び PASI スコアを対象として Bayesian 共分散分析（ANCOVA）を実施し、LSS に関しては、ベースライン値を共変量とする ANCOVA も実施した。
治験責任医師		1 名
治験実施医療機関		1 医療機関（英国）
公表文献		なし
治験実施期間		2012 年 11 月～2014 年 1 月

表 4.1-2　観察・検査実施スケジュール

実施項目	スクリーニング期間	投与期間			安全性追跡調査期間											
	Day −21〜−3	Day −2〜投与		投与後 0〜48h	投与後 72h	投与後 96h	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 16	Week 20/ SFU 来院/ WD 来院
		投与前	0h													
文書同意取得	X															
選択／除外基準の確認	X	X														
人口統計学的特性	X															
既往歴／手術歴	X															
尿中薬物及び呼気中アルコールスクリーニング	X	X														
結核検査（QuantiFERON®-TB GOLD）	X															
胸部 X 線検査（必要に応じて）[a]	X															
割付け		X[b]														
被験者識別カード		X[c]														
治験薬投与			X[d]													
外来／入院	外来	入院			外来											
身体検査	X															X
LSS／PASI／PGA[e]	X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
病変の厚み [e, f]		X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
病変領域 [e]		X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [g, h]	X	X		X[i]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X	X														X
12 誘導心電図 [h]	X	X		X[i]				X		X						X
ホルター心電図 [j]		X	X	X[i]												
併用薬	X	←							X							→
有害事象	X	←							X							→
血液検体採取																
血清学的検査用	X															
血清 25 ヒドロキシビタミン D_3 用	X															
血液学的検査用 [k]	X	X		X[i]			X	X	X	X		X		X		X
FACS[l]		X		X[i]				X		X				X		
血液生化学検査用	X	X		X[i]			X	X	X	X		X		X		X
薬物動態用 [m]		X		X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IL-17 関連バイオマーカー用 [n]		X		X[i]				X		X				X		

表 4.1-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

実施項目	スクリーニング期間	投与期間			安全性追跡調査期間											
	Day −21〜−3	Day −2〜投与		投与後	投与後	投与後	Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week	Week 20/
		投与前	0h	0〜48h	72h	96h	1	2	3	4	6	8	10	12	16	SFU 来院/ WD 来院
尿検体採取																
尿検査	X	X		X[i]			X			X				X		X
妊娠検査（妊娠可能な女性被験者のみ）	X	X														X
便潜血検査	X	X		X[i]			X			X				X		X
乾癬病変生検 [e, o]		X						X			X[p]					

BP：血圧、CCR：ケモカイン受容体、ECG：心電図、FACS：蛍光活性化セルソーティング、GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、HR：心拍数、hsCRP：高感度 C 反応性蛋白、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核、TGFβ：形質転換成長因子 β、Th：T ヘルパー、UCB4940：ビメキズマブ、WD：試験中止

Note: At the Investigator's discretion, an Unscheduled Visit could be completed at any time during the study but prior to the SFU Visit, if deemed necessary for the subject's safety and well-being. Assessments that could be completed at this visit are detailed in Section 8.5 of the protocol.

a A chest x-ray (posterior-anterior and lateral views) was performed only for those subjects who were suspected of having had TB or had active or latent TB infection (defined as a positive QuantiFERON-TB GOLD test) or who had clinical symptoms indicating a medical need for a chest x-ray for diagnostic purposes.

b Randomization was performed prior to dosing and after all the predose assessments and procedures had been completed.

c This card was given to the subject when he/she was randomized in the study.

d UCB4940 or placebo was administered as a single iv infusion over at least 60 minutes.

e To enable clinic scheduling, the clinical assessments of psoriatic lesion scores, PASI, and PGA could be assessed and/or skin biopsies taken within ±48h of the relevant time points relative to the IMP administration; the date and time of assessments were to be recorded on the eCRF.

f Thickness of the plaque was measured (in mm) by the Investigator (or designee).

g Vital signs included BP, HR, respiratory rate, and body temperature (oral or otic).

h Vital signs and ECGs were to be measured/taken prior to PK sampling, where applicable.

i Refer to Table 3-4 for the specific collection or assessment time points.

j Continuous ECG was recorded over a 48h period (24h prior to and 24h after dosing) using a Holter monitor.

k Hematology included coagulation/hemostasis tests.

l The FACS analysis included estimates of circulating CD3+ and CD20+ T and B cells as well as CD3+CD4+ Th17 (CCR6+, CCR6+ IL-17A+, CCR6+ IL-22+, CCR6+ TNFα+) and Th1 (IFNγ+, IL-17A-IFNγ+, IFNγ+ TNFα+) cells. Cryopreserved cell pellets could be further analyzed by single cell network profiling.

m The PK sampling time points were as follows: predose and at least 60 minutes (immediately before the end of infusion), 1.5h, 3h, 5h, 11h, 24h, 48h, 72h, and 96h, and at Weeks 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, and 20 after the start of the iv infusion. If evaluated, anti-UCB4940 antibodies were quantified using the PK samples that were collected.

n The IL-17-related biomarkers included hsCRP, IL-17A, IL-17F, IL-7A/IL-17F, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, TNFα, GM-CSF, IFNγ, and TGFβ.

o Psoriatic lesion biopsies were taken for histological evaluation, including keratinocyte layer depth. Histology included measurements of epidermal thickness (μm), stratum corneum (extent), stratum granulosum (extent), parakeratosis (extent), infiltration (extent), IL-17A and IL-17F expression and location, keratinocytes (K16), immune cell proliferation (Ki-67), dermal CD3+, IL17+CD3+ cells, and neutrophils. Tissue quantity permitting, tissue expression of IL-17-related gene signatures and cytokine profiles may have also been measured.

p A skin biopsy was to be taken only for those subjects who still had detectable lesions.

UP0008 CSR Table 3-3

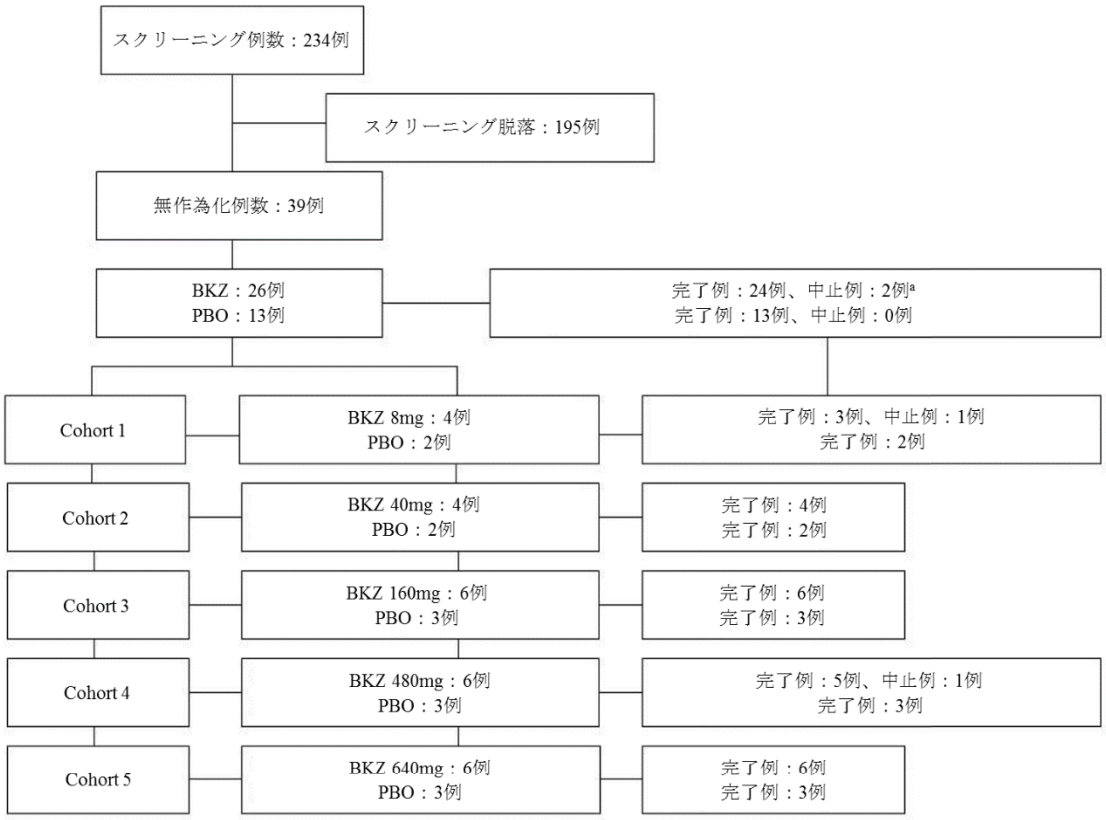
4.1.2　被験者の構成

4.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 4.1-1 に示した。

試験参加の文書同意が得られた 234 例についてスクリーニング検査を実施し、39 例が 1～5 の連続する治療コホートに無作為に割り付けられた。このうち、26 例が BKZ 群（8、40、160、480 又は 640mg のいずれかの用量群）に、13 例が PBO 群に割り付けられた。試験を完了した被験者は合計 37 例であり、BKZ 8 及び 480mg 群の各 1 例が同意撤回により試験を中止した（UP0008 CSR Table 1.2）。

図 4.1-1　被験者の内訳



AE：有害事象、BKZ (UCB4940)：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
a Subject 00[redacted] (UCB4940 8mg group) and Subject 00[redacted] (UCB4940 480mg group) withdrew themselves from the study. For both subjects, the reason for discontinuation was listed as withdrawal by subject and was not the result of an AE.
UP0008 CSR Table 1.1、Table 1.2、Listing 1.2、Listing 7.2

4.1.3 被験者背景

4.1.3.1 人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（FAS）を表 4.1-3 に示した。

ほとんどの被験者が男性（76.9%）及び白人（94.9%）であった。全被験者の平均年齢は 39.53 歳（範囲：21.4～65.0 歳）であった。人口統計学的特性はいずれの投与群でも同様であった。

PK-PPS での結果は（UP0008 CSR Table 2.2）、FAS の結果とおおむね同様であり、PD-PPS での結果は（UP0008 CSR Table 2.3）、FAS のすべての被験者が PD-PPS に含まれたため、FAS の結果と同じであった。

表 4.1-3　人口統計学的特性−FAS

		PBO 群 N=13	BKZ 8mg 群 N=4	BKZ 40mg 群 N=4	BKZ 160mg 群 N=6	BKZ 480mg 群 N=6	BKZ 640mg 群 N=6	全被験者 N=39
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	38.22 (13.307)	34.70 (9.727)	44.80 (10.460)	43.53 (8.434)	39.52 (9.099)	38.05 (7.185)	39.53 (10.388)
	中央値	36.60	32.65	45.30	46.75	40.65	38.85	38.90
	最小値, 最大値	21.4, 65.0	25.3, 48.2	32.8, 55.8	30.5, 50.8	26.6, 50.1	28.4, 46.1	21.4, 65.0
性別、n (%)	男性	12 (92.3)	4 (100)	2 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	30 (76.9)
	女性	1 (7.7)	0	2 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	9 (23.1)
人種、n (%)	アジア人	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.6)
	その他／混血	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.6)
	白人	13 (100)	4 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (66.7)	37 (94.9)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系以外	13 (100)	4 (100)	4 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	39 (100)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: Percentages are based on the numbers of subjects per group (in the FAS).
UP0008 CSR Table 2.1

4.1.3.2 ベースライン特性

本試験のベースライン特性（FAS）を表 4.1-4 に、ベースラインの疾患特性（FAS）を表 4.1-5 に示した。

全被験者の平均体重は 83.49kg（範囲：54.1～118.0kg）、平均 BMI は 26.53kg/m^2（範囲：19.9～33.7kg/m^2）及び平均 BSA は 2.004m^2（範囲：1.59～2.47m^2）であった。ベースライン特性は、いずれの投与群でも同様であった。

PK-PPS での結果（UP0008 CSR Table 2.2）は、FAS の結果とおおむね同様であり、PD-PPS の結果は（UP0008 CSR Table 2.3）、FAS のすべての被験者が PD-PPS に含まれたため、FAS の結果と同じであった。

ベースラインの LSS スコア、病変領域及び PASI スコアは、いずれの投与群でもおおむね同様であった。ベースラインの乾癬罹病期間についても、投与群間で同様であった（UP0008 CSR Listing 2.3）。ベースラインの疾患特性は、軽度の尋常性乾癬患者の特性を有していた。

表 4.1-4　ベースライン特性−FAS

		PBO 群 N=13	BKZ 8mg 群 N=4	BKZ 40mg 群 N=4	BKZ 160mg 群 N=6	BKZ 480mg 群 N=6	BKZ 640mg 群 N=6	全被験者 N=39
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	85.81 (12.558)	85.05 (10.020)	84.40 (12.235)	80.87 (20.605)	74.83 (13.838)	88.10 (19.918)	83.49 (14.875)
	中央値	88.80	87.40	84.95	78.30	79.75	86.30	84.20
	最小値, 最大値	65.6, 108.9	71.3, 94.1	71.5, 96.2	55.9, 113.1	54.1, 86.8	62.4, 118.0	54.1, 118.0
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	178.5 (6.19)	176.8 (3.30)	172.3 (13.07)	179.7 (15.71)	172.3 (6.65)	179.0 (8.49)	177.0 (9.08)
	中央値	177.0	177.0	172.0	176.5	172.0	179.0	176.0
	最小値, 最大値	170, 189	173, 180	160, 185	164, 198	165, 184	166, 189	160, 198
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	26.92 (3.493)	27.18 (2.669)	28.35 (1.127)	24.68 (2.936)	25.05 (3.467)	27.33 (5.133)	26.53 (3.483)
	中央値	27.30	27.65	28.15	24.00	25.50	25.65	27.00
	最小値, 最大値	20.4, 31.8	23.8, 29.6	27.2, 29.9	20.8, 29.1	19.9, 29.3	22.6, 33.7	19.9, 33.7
BSA (m^2)	平均値 (標準偏差)	2.040 (0.158)	2.020 (0.124)	1.978 (0.230)	1.999 (0.336)	1.876 (0.196)	2.064 (0.247)	2.004 (0.212)
	中央値	2.036	2.047	1.974	1.943	1.937	2.090	2.019
	最小値, 最大値	1.81, 2.32	1.85, 2.14	1.76, 2.20	1.60, 2.47	1.59, 2.10	1.69, 2.42	1.59, 2.47

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: Percentages are based on the numbers of subjects per group (in the FAS).
UP0008 CSR Table 2.1

表 4.1-5　ベースラインの疾患特性−FAS

		PBO 群 N=13	BKZ 8mg 群 N=4	BKZ 40mg 群 N=4	BKZ 160mg 群 N=6	BKZ 480mg 群 N=6	BKZ 640mg 群 N=6	全被験者 N=39
LSS スコア	平均値 (標準偏差)	5.0 (1.4)	4.5 (1.3)	4.5 (1.7)	5.0 (0.6)	4.2 (1.5)	4.3 (1.4)	4.5 (1.2)
	中央値	5.0	4.5	4.0	5.0	4.5	4.5	5.0
	最小値, 最大値	3, 8	3, 6	3, 7	4, 6	2, 6	2, 6	2, 7
病変領域 (mm^2)	平均値 (標準偏差)	928.8 (933.3)	1150.0 (476.5)	587.5 (365.4)	483.3 (345.6)	600.0 (475.4)	825.0 (634.8)	707.7 (494.7)
	中央値	525.0	1150.0	450.0	350.0	475.0	550.0	475.0
	最小値, 最大値	250, 2975	725, 1575	325, 1125	275, 1175	150, 1525	300, 1775	150, 1775
PASI スコア	平均値 (標準偏差)	3.72 (1.34)	3.28 (2.38)	3.58 (0.74)	3.58 (1.84)	3.37 (1.90)	3.72 (1.12)	3.52 (1.56)
	中央値	3.00	2.60	3.65	3.30	3.40	3.75	3.50
	最小値, 最大値	1.8, 6.1	1.2, 6.7	2.6, 4.4	1.0, 6.2	0.8, 6.2	2.4, 5.4	0.8, 6.7

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: Post-treatment observations on different lesions from baseline are not included.
UP0008 CSR Table 8.1、Table 8.3、Table 8.4

4.1.4　安全性

4.1.4.1　曝露状況

合計 39 例の被験者が、割付けに従い BKZ（26 例）又は PBO（13 例）の単回静脈内投与を受けた。

4.1.4.2　有害事象

本試験では MedDRA version 16.1 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

すべての有害事象の発現例数については、M 2.7.4.7 項に示した。

4.1.4.2.1　有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（FAS）を表 4.1-6 に示した。

全 BKZ 群及び PBO 群のほとんどの被験者が 1 件以上の有害事象を発現した（全 BKZ 群 84.6%及び PBO 群 76.9%）。BKZ 40mg 群の 1 例に重篤な有害事象が認められた。全 BKZ 群の 12 例（46.2%）及び PBO 群の 4 例（30.8%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。試験期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象、高度の有害事象及び死亡は報告されなかった。本試験では最大耐量に達しなかった。

表 4.1-6　有害事象発現例数の概要−FAS

	PBO 群 N=13 n (%)	BKZ 8mg 群 N=4 n (%)	BKZ 40mg 群 N=4 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 480mg 群 N=6 n (%)	BKZ 640mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=26 n (%)
すべての有害事象	10 (76.9)	1 (25.0)	4 (100)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	22 (84.6)
重篤な有害事象	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (3.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	4 (30.8)	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	12 (46.2)
高度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: N=number of subjects in each group (FAS); n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within System Organ Class/Preferred Term; (%)=percentage of subjects among total N.
UP0008 CSR Table 3.1

4.1.4.2.2　比較的よくみられる有害事象

全 BKZ 群で 2 例以上発現した有害事象（FAS）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 4.1-7 に示した。

全 BKZ 群で最も発現率が高かった有害事象（SOC）は「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 30.8%）であり、次いで「胃腸障害」（26.9%）であった。「神経系障害」の発現率は、PBO 群（15.4%）と比較して全 BKZ 群（30.8%）で高かった。PBO 群では「呼吸器、胸郭およ

び縦隔障害」は認められなかった。「胃腸障害」の発現率は、全 BKZ 群（26.9%）と PBO 群（23.1%）で同程度であった。

試験全体で多く認められた有害事象（PT）は頭痛（全 BKZ 群 23.1%及び PBO 群 15.4%、以下同順）、口腔咽頭痛（19.2%及び 0）及び鼻咽頭炎（15.4%及び 7.7%）であり、いずれの有害事象も発現率は PBO 群と比較して全 BKZ 群で高かった。このうち、頭痛及び口腔咽頭痛の発現率が最も高かったのは BKZ 480mg 群であり、鼻咽頭炎の発現率が高かったのは BKZ 640mg 群であった。これらの有害事象の約半数は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。これらの有害事象の持続期間は短く、BKZ 用量の増加に伴う用量依存性は認められなかった。

表 4.1-7　SOC 及び PT 別の有害事象（全 BKZ 群で 2 例以上）−FAS

SOC PT	PBO 群 N=13 n (%)	BKZ 8mg 群 N=4 n (%)	BKZ 40mg 群 N=4 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 480mg 群 N=6 n (%)	BKZ 640mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=26 n (%)
すべての有害事象	10 (76.9)	1 (25.0)	4 (100)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	22 (84.6)
胃腸障害	3 (23.1)	0	3 (75.0)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	7 (26.9)
腹部膨満	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (7.7)
腹痛	0	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (7.7)
嘔吐	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	0	2 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4)	0	3 (75.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (23.1)
疲労	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	0	2 (7.7)
医療機器使用部位反応	0	0	2 (50.0)	0	0	1 (16.7)	3 (11.5)
感染症および寄生虫症	4 (30.8)	0	0	2 (33.3)	0	4 (66.7)	6 (23.1)
耳感染	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (7.7)
鼻咽頭炎	1 (7.7)	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	4 (15.4)
神経系障害	2 (15.4)	0	1 (25.0)	0	4 (66.7)	3 (50.0)	8 (30.8)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (7.7)
頭痛	2 (15.4)	0	1 (25.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	6 (23.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	8 (30.8)
口腔咽頭痛	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	5 (19.2)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 16.1
Note: N=number of subjects in each group (FAS); n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within System Organ Class/Preferred Term; (%)=percentage of subjects among total N.
UP0008 CSR Table 3.2

4.1.4.2.3 重症度別の有害事象

本試験では高度の有害事象の報告はなかった。発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度であった［全 BKZ 群 16 例（61.5%）及び PBO 群 7 例（53.8%）］。重症度が中等度であった有害事象の発現率は、全 BKZ 群及び PBO 群共に 23.1%であった（UP0008 CSR Table 3.5）。

4.1.4.2.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、全 BKZ 群で 2 例以上発現した有害事象（FAS）を表 4.1-8 に示した。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象が、全 BKZ 群の 12 例（46.2%）及び PBO 群の 4 例（30.8%）に認められた。最も多く認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT）は頭痛であり、発現率は PBO 群（7.7%）と比較して全 BKZ 群（11.5%）で高かった。

表 4.1-8　治験薬と関連ありと判断された有害事象（全 BKZ 群で 2 例以上）–FAS

SOC PT	PBO 群 N=13 n (%)	BKZ 8mg 群 N=4 n (%)	BKZ 40mg 群 N=4 n (%)	BKZ 160mg 群 N=6 n (%)	BKZ 480mg 群 N=6 n (%)	BKZ 640mg 群 N=6 n (%)	全 BKZ 群 N=26 n (%)
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	4 (30.8)	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	12 (46.2)
胃腸障害	2 (15.4)	0	3 (75.0)	3 (50.0)	0	0	6 (23.1)
腹部膨満	0	0	0	2 (33.3) [a]	0	0	2 (7.7)
腹痛	0	0	0	2 (33.3) [a]	0	0	2 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	0	2 (7.7)
疲労	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	0	2 (7.7)
神経系障害	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	3 (11.5)
頭痛	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	3 (11.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	1 (16.7)	3 (11.5)
口腔咽頭痛	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	2 (7.7)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 16.1
Note: N=number of subjects in each group (FAS); n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within System Organ Class/Preferred Term; (%)=percentage of subjects among total N.
Note: Drug-related TEAEs are those with a relationship of "related" or those with missing responses.
Note: Each subject is counted once within each System Organ Class and Preferred Term according to the maximum relationship for all TEAEs within that System Organ Class or Preferred Term.
a Subject 0[redacted] reported events of abdominal distention and abdominal pain that were considered related to the IMP by the Investigator.
UP0008 CSR Table 3.4、Listing 7.2

4.1.4.2.5　死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

4.1.4.2.6　重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な有害事象の一覧（FAS）を表 4.1-9 に示した。

BKZ 40mg 群の 1 例（25.0%）に重篤な有害事象（嘔吐）が認められた。本事象は治験薬投与後 37 日目に発現し、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断され、4 日間で消失した。

表 4.1-9　重篤な有害事象一覧−FAS

被験者番号	性別 [a]/ 年齢 (歳) / 人種 [b]/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
00[redacted]	M / 39.7 / W / 96.2	BKZ 40mg 群	嘔吐	+37	中等度	該当なし	回復	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 16.1
a M：男性
b W：白人
Note: Rel. Day=Relative Days : numbers with no prefix are days from first dose + 1, '-' prefixed numbers are days before first dose, '+' prefixed numbers are days since last dose.
UP0008 CSR Listing 7.4

4.1.4.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

4.1.4.2.8　その他の注目すべき有害事象

4.1.4.2.8.1　投与部位反応

本試験では治験責任医師により報告された投与部位反応はなかった。

4.1.4.2.9　その他の安全性評価項目

4.1.4.2.9.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

血液学的検査では、BKZ 群及び PBO 群共にすべての評価時点において検査項目の平均値はおおむね基準範囲内であった。検査項目の平均値の経時変化に投与群間で特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0008 CSR Table 4.1）。

試験全体で、ベースラインに基準範囲内であった検査値が試験期間中に基準範囲外へ変動した被験者は少なく、いずれも臨床的に重要と判断されるような変化ではなかった（UP0008 CSR Table 4.2）。

血液学的検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0008 CSR Listing 7.2）。

好中球数の平均値は投与群間でおおむね同程度であり、試験期間中に臨床的に重要と判断された治験依頼者の定める基準を超える好中球数の異常がみられた被験者はいなかった。Week 3 に BKZ

480mg 群の 1 例に治験依頼者の定める基準を超える好中球数の低値（基準 : 1.0×10^9/L 未満、測定値 : 0.97×10^9/L）が認められたが、臨床的に重要とは判断されず、感染に関連する有害事象も伴わなかった（UP0008 CSR Listing 8.9、Listing 7.2）。当該被験者は、スクリーニングを含むすべての評価時点で好中球数が 2.0×10^9/L 未満と低かった（UP0008 CSR Listing 8.1）。

（2） 凝固能検査

凝固能検査では、BKZ 群及び PBO 群共にすべての評価時点において検査項目の平均値はおおむね基準範囲内であった。検査項目の平均値の経時変化に投与群間で特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0008 CSR Table 4.3）。

試験全体で、ベースラインに基準範囲内であった検査値が試験期間中に基準範囲外へ変動した被験者は少なく、いずれも臨床的に重要と判断されるような変化ではなかった（UP0008 CSR Table 4.4）。

（3） 血液生化学検査

血液生化学検査では、BKZ 群及び PBO 群共にすべての評価時点において検査項目の平均値はおおむね基準範囲内であった。検査項目の平均値の経時変化に投与群間で特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0008 CSR Table 4.5）。

試験全体で、ベースラインに基準範囲内であった検査値が試験期間中に基準範囲外へ変動した被験者は少なく、いずれも臨床的に重要と判断されるような変化ではなかった（UP0008 CSR Table 4.6）。

血液生化学検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0008 CSR Listing 7.2）。

本試験では、Hy’s law の基準に該当した被験者はいなかった。臨床的に重要と判断された治験依頼者の定める基準を超えるビリルビン、ALT 又は AST の異常が認められた被験者はいなかった（UP0008 CSR Listing 8.7、Listing 8.8）。

（4） 尿検査

尿検査では、BKZ 群及び PBO 群共にすべての評価時点において検査項目の平均値はおおむね基準範囲内であった。検査項目の平均値の経時変化に投与群間で特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0008 CSR Table 4.7）。

試験期間中に尿検査項目に関する臨床的に重要な結果は認められなかった（UP0008 CSR Table 4.8）。

尿検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0008 CSR Listing 7.2）。

（5） 便潜血検査

BKZ 160 及び 480mg 群の各 1 例に、治験薬投与後の便潜血陽性所見が認められたが、いずれも消化管に関連する有害事象を伴わず、臨床的に重要とは判断されなかった（UP0008 CSR Listing 7.2、Listing 8.10）。

4.1.4.2.9.2　バイタルサイン

BKZ 40mg 群の 1 例に治験依頼者が定めた基準を超える血圧の異常が 4 回認められた（UP0008 CSR Listing 9.4）が、全体的には、バイタルサインの検査項目の平均値の経時変化に投与群間で特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

4.1.4.2.9.3　12 誘導心電図

心電図検査では、試験期間を通じて、臨床的に重要な異常は認められなかった（UP0008 CSR Listing 9.2、Listing 9.3）

4.1.4.2.9.4　身体検査

身体検査では、試験期間を通じて、臨床的に重要な異常は認められなかった（UP0008 CSR Listing 9.5）。

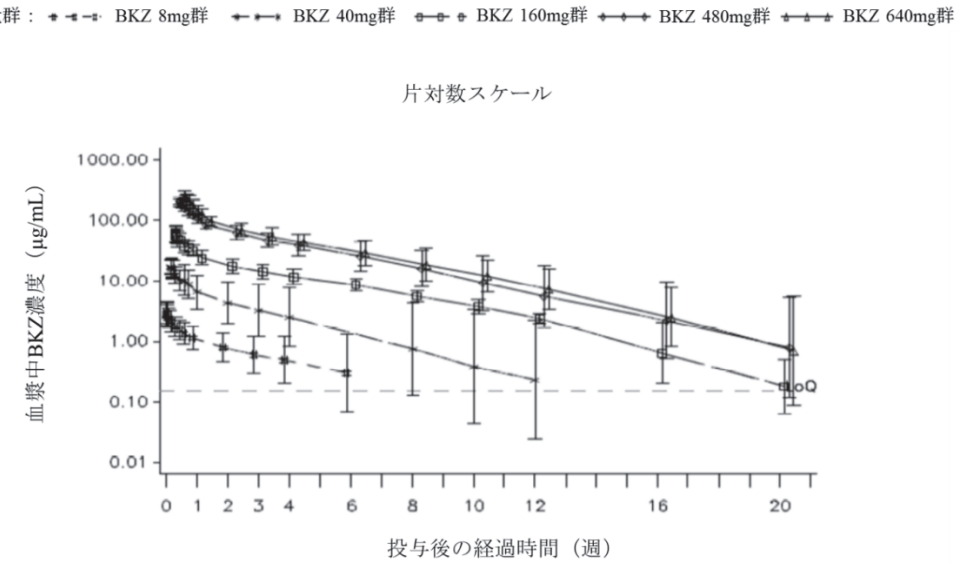
4.1.5　薬物動態

4.1.5.1　血漿中 BKZ 濃度

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 4.1-2 に示した。

血漿中 BKZ 濃度時間推移は用量比例的に増加し、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。

図 4.1-2　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LOQ：定量限界、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: Figure was based on protocol-specified time after administration time points for the x-axis; however, the time points presented in this figure are offset for each treatment group to avoid overlap of symbols and CIs.
UP0008 CSR Figure 2.1

4.1.5.2 BKZ の薬物動態パラメータ

BKZ の薬物動態パラメータ（PK-PPS）を表 4.1-10 に示した。

BKZ 群の AUC に中等度～高度の個体間変動［幾何変動係数（%）範囲：22.028%～64.147%］が認められた。

いずれの用量群でも、t_{max} の中央値は 0.05210～0.09410 日（1.25～2.26 時間）、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 17.13～22.02 日、V_z の幾何平均値は 4.248～5.818L、CL の幾何平均値は 0.1455～0.1866L/day であった。

表 4.1-10　BKZ の薬物動態パラメータ–PK-PPS

パラメータ (単位)	統計量	BKZ 8mg 群 N=4	BKZ 40mg 群 N=4	BKZ 160mg 群 N=6	BKZ 480mg 群 N=6	BKZ 640mg 群 N=6
C_{max}	幾何平均値	2.929	17.54	60.87	211.1	260.0
(μg/mL)	幾何変動係数 (%)	27.09	16.42	30.37	11.67	21.40
AUC	幾何平均値	42.818	222.74	1019.0	3298.0	3787.0
(day*μg/mL)	幾何変動係数 (%)	58.215	64.147	22.028	36.271	39.034
$AUC_{(0\text{-}t)}$	幾何平均値	34.990	216.03	988.62	3251.0	3709.0
(day*μg/mL)	幾何変動係数 (%)	61.182	64.290	21.583	35.120	36.649
t_{max}	中央値	0.06285	0.05210	0.06390	0.09410	0.06460
(day)	最小値, 最大値	0.04100, 0.1250	0.04100, 0.1250	0.06180, 0.1260	0.06250, 0.2100	0.06250, 0.1250
$t_{1/2}$	幾何平均値	21.58	17.13	22.02	20.24	20.25
(day)	幾何変動係数 (%)	46.98	40.24	14.94	32.39	39.32
λ_z	幾何平均値	0.03211	0.04041	0.03153	0.03423	0.03418
(1/day)	幾何変動係数 (%)	47.14	40.02	14.97	32.42	39.28
CL	幾何平均値	0.1866	0.1794	0.1570	0.1455	0.1690
(L/day)	幾何変動係数 (%)	58.28	64.12	22.08	36.21	38.97
V_z	幾何平均値	5.818	4.447	4.983	4.248	4.943
(L)	幾何変動係数 (%)	11.12	29.92	23.11	26.95	25.93

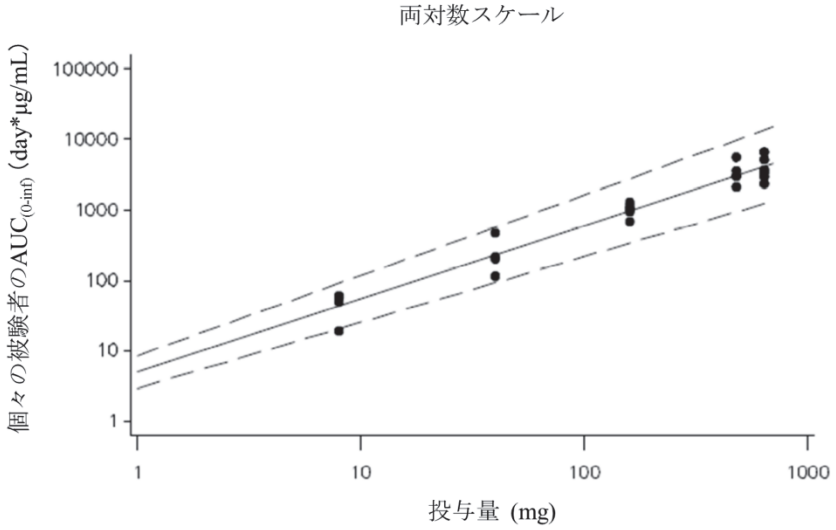
BKZ：ビメキズマブ、CV：変動係数、GeoMean：幾何平均値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: GeoMeans and CVs are only calculated if less than 1/3 of the parameters are not calculated.
Note: For Subject No:00[redacted] only C_{max} and t_{max} are reported. Other parameters are not be calculated since sufficient data points were not available in the elimination phase of the PK profile.
UP0008 CSR Table 7.2

4.1.5.3　薬物動態パラメータの用量比例性

BKZ 用量に対する AUC の関係（PK-PPS）を図 4.1-3 に、C_{max} の関係（PK-PPS）を図 4.1-4 に示した。

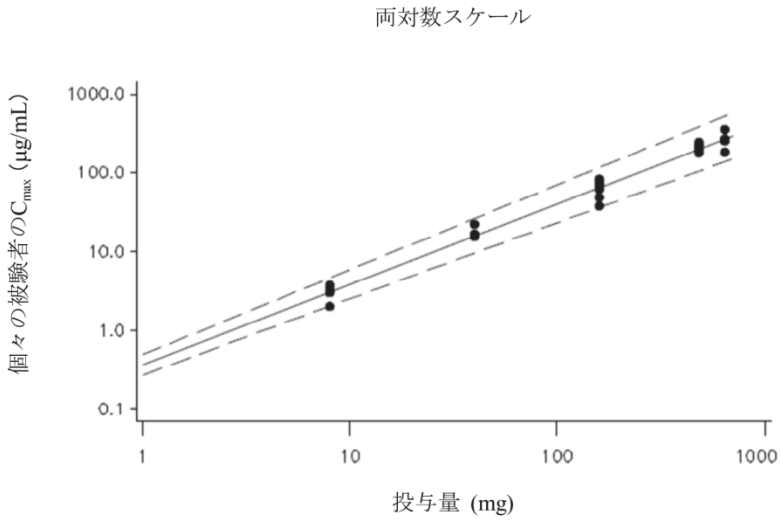
AUC 及び C_{max} は BKZ 用量の増加に伴い線形に増加し、検討した用量範囲（8～640mg）で用量比例性がみられた。

図 4.1-3　BKZ 用量に対する AUC の関係−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
Note: ●=個々の被験者の AUC、実線=回帰直線、点線=95%信頼区間
Note: At 480mg, the $AUC_{(0\text{-}inf)}$ was reported for 5 subjects. $AUC_{(0\text{-}inf)}$ was not calculated for 1 subject since sufficient data points were not available in the elimination phase of the PK profile.
UP0008 CSR Figure 2.5

図 4.1-4　BKZ 用量に対する C_{max} の関係−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
Note: ●=個々の被験者の C_{max}、実線=回帰直線、点線=95%信頼区間
UP0008 CSR Figure 2.7

4.1.6　薬力学

4.1.6.1　病変重症度スコア

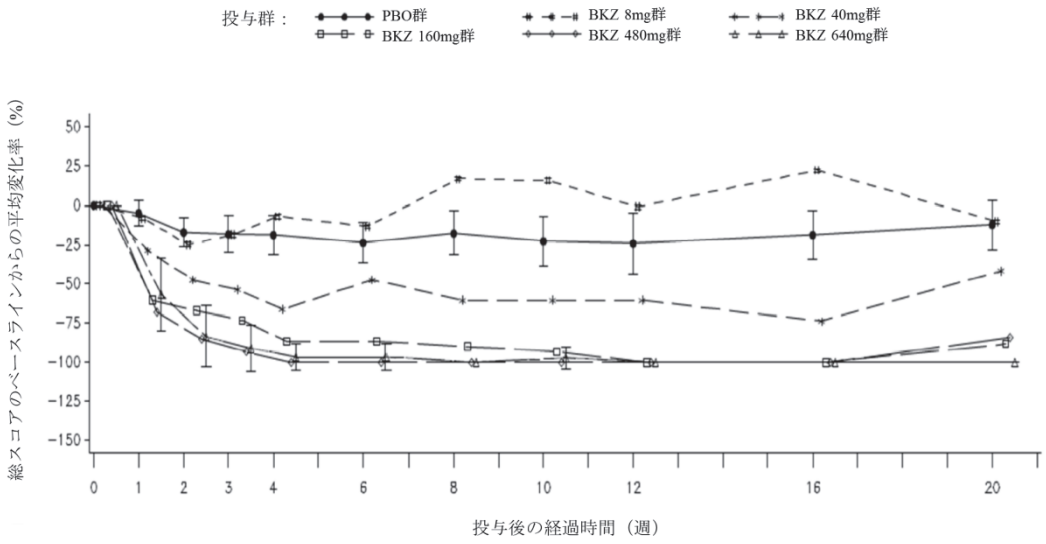
評価対象病変の LSS のベースラインからの平均変化率（FAS）を図 4.1-5 に示した。

LSS のベースラインからの平均変化率に用量依存的な改善が認められた。PBO 群及び BKZ 640mg 群の LSS のベースラインからの平均変化率の 95%信頼区間は、いずれの評価時点でも重なっておらず、これら 2 群間に差があることが示された。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。

ベースラインの LSS の平均値は投与群間で同様であり（範囲：4.2～5.0）、軽度の尋常性乾癬患者の特性を有していた（UP0008 CSR Table 8.1）。

LSS の Week 2 における ANCOVA による結果、BKZ 40～640mg 群と PBO 群との差の 95%信頼区間の上限値は 0 以下となっていた。Bayesian ANCOVA による結果でも、BKZ 40～640mg 群と PBO 群との差が 0%超になる事後確率は 90%以上であり、両解析結果より、統計学的エビデンスが得られた（UP0008 CSR Table 8.12、Table 8.27）。

図 4.1-5　評価対象病変の LSS のベースラインからの平均変化率–FAS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: 95% CIs are included for the placebo and highest treatment groups only.
Note: Figure was based on protocol-specified time after administration time points for the x-axis; however, the time points presented in this figure are offset for each treatment group to avoid overlap of symbols and CIs.
Note: Post-treatment observations on different lesions from Baseline are not included.
UP0008 CSR Figure 3.16

4.1.6.2　プラーク厚

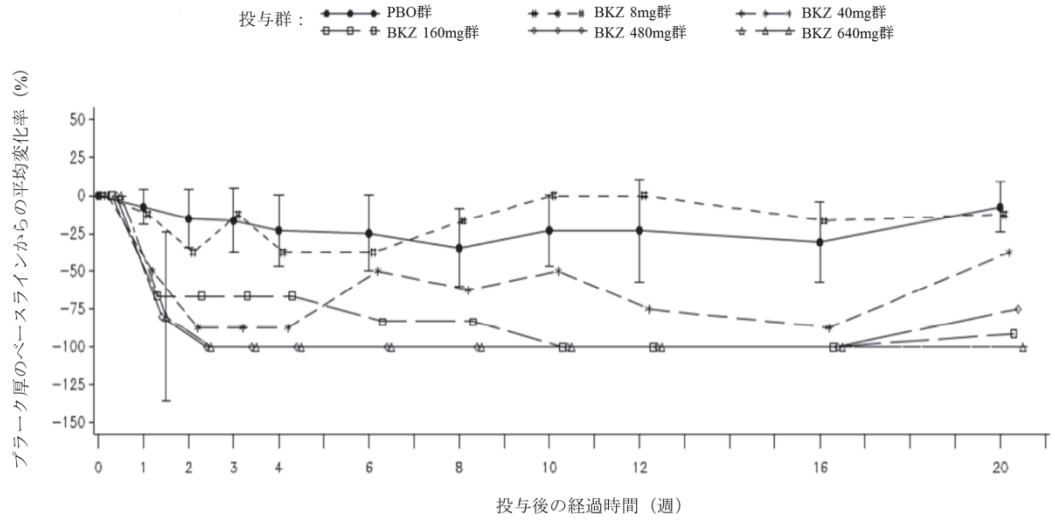
評価対象病変のプラーク厚のベースラインからの平均変化率（FAS）を図 4.1-6 に示した。

プラーク厚のベースラインからの平均変化率に用量依存的な改善が認められた。PBO 群及び BKZ 640mg 群のプラーク厚のベースラインからの平均変化率の 95%信頼区間は、いずれの評価時点でも

重なっておらず、これら 2 群間に差があることが示された。BKZ 480 及び 640mg 群では、プラーク厚のベースラインからの低下は Week 2 に最大に達し、Week 16 まで持続した。

ベースラインのプラーク厚の平均値は投与群間で同様であり（範囲：0.20～0.26mm）、軽度の尋常性乾癬患者の特性を有していた（UP0008 CSR Table 8.2）。

図 4.1-6　評価対象病変のプラーク厚のベースラインからの平均変化率–FAS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: 95% CIs are included for the placebo and highest treatment groups only.
Note: Figure was based on protocol-specified time after administration time points for the x-axis; however, the time points presented in this figure are offset for each treatment group to avoid overlap of symbols and CIs.
Note: Post-treatment observations on different lesions from Baseline are not included.
UP0008 CSR Figure 3.17

4.1.6.3　病変領域

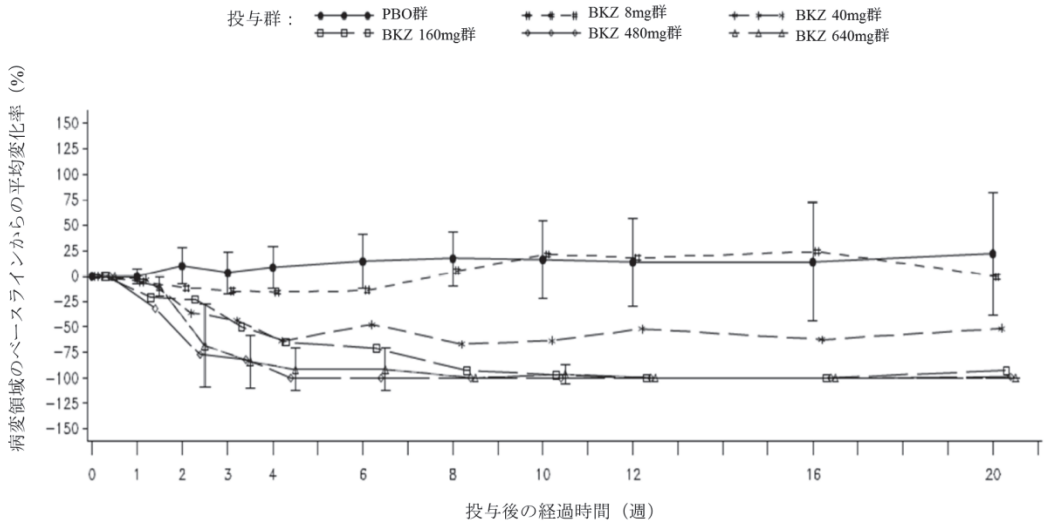
病変領域のベースラインからの平均変化率（FAS）を図 4.1-7 に示した。

病変領域のベースラインからの平均変化率に用量依存的な改善が認められた。PBO 群及び BKZ 640mg 群の病変領域のベースラインからの平均変化率の 95%信頼区間は、いずれの評価時点でも重なっておらず、これら 2 群間に差があることが示された。BKZ 480 及び 640mg 群では、病変領域のベースラインからの低下はそれぞれ Week 4 及び 8 に最大に達し、Week 20 まで持続した。

ベースラインの病変領域の平均値（範囲：483.3～1150.0mm^2）はいずれの投与群でも軽度の尋常性乾癬患者の特性を有していた（UP0008 CSR Table 8.3）。

病変領域の Week 2 における Bayesian ANCOVA による結果、BKZ 480 及び 640mg 群と PBO 群との差が 50%超になる事後確率は 90%以上であった。この結果より、統計学的エビデンスが得られた（UP0008 CSR Table 8.25）。

図 4.1-7　病変領域のベースラインからの平均変化率–FAS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: 95% CIs are included for the placebo and highest treatment groups only.
Note: Figure was based on protocol-specified time after administration time points for the x-axis; however, the time points presented in this figure are offset for each treatment group to avoid overlap of symbols and CIs.
UP0008 CSR Figure 3.18

4.1.6.4　PASI スコア

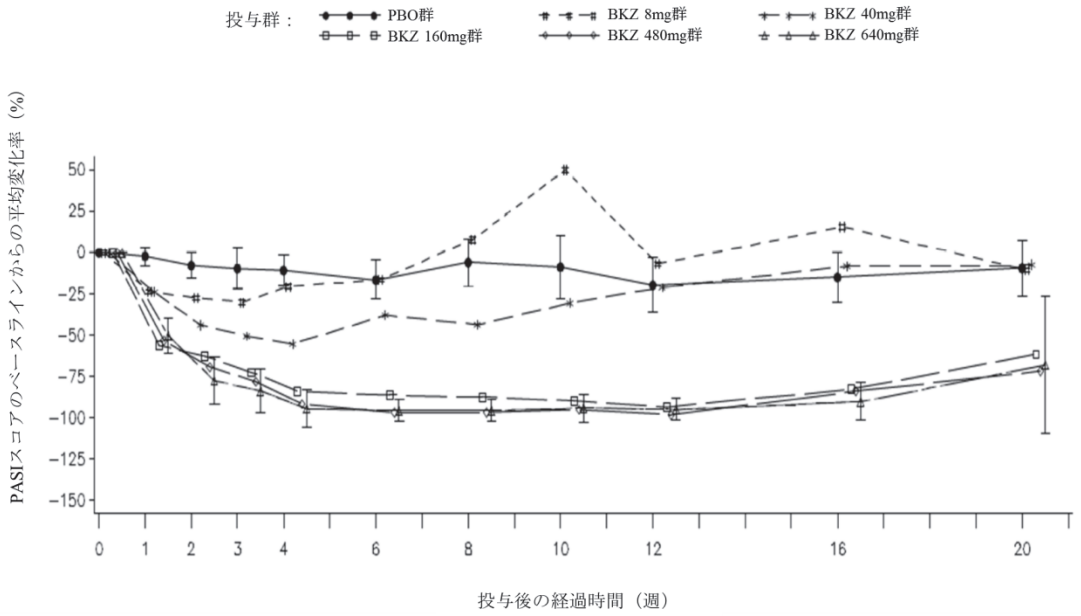
PASI スコアのベースラインからの平均変化率（FAS）を図 4.1-8 に示した。

PASI スコアのベースラインからの平均変化率に用量依存的な改善が認められた。PBO 群及び BKZ 640mg 群の PASI スコアのベースラインからの平均変化率の 95%信頼区間は、いずれの評価時点でも重なっておらず、これら 2 群間に差があることが示された。BKZ 480 及び 640mg 群では、PASI スコアのベースラインからの低下は Week 6 に最大に達し、Week 12 まで持続した。

ベースラインの PASI スコアの平均値は投与群間で同様であり（範囲：3.28～3.72）、軽度の尋常性乾癬患者の特性を有していた（UP0008 CSR Table 8.4）。

PASI スコアの Week 2 における Bayesian ANCOVA による結果、BKZ 480 及び 640mg 群と PBO 群との差が 60%超になる事後確率は 80%以上であった。この結果より、統計学的エビデンスが得られた（UP0008 CSR Table 8.28）。

図 4.1-8　PASI スコアのベースラインからの平均変化率–FAS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: 95% CIs are included for the placebo and highest treatment groups only.
Note: Figure was based on protocol-specified time after administration time points for the x-axis; however, the time points presented in this figure are offset for each treatment group to avoid overlap of symbols and CIs.
UP0008 CSR Figure 3.19

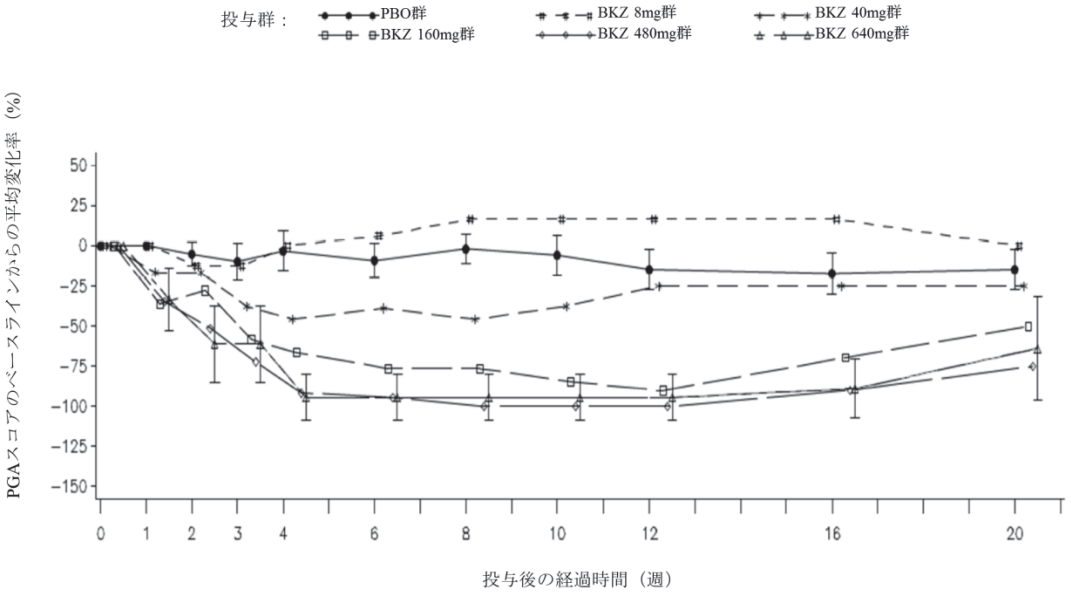
4.1.6.5　PGA スコア

PGA スコアのベースラインからの平均変化率（FAS）を図 4.1-9 に示した。

PGA スコアのベースラインからの平均変化率に用量依存的な改善が認められた。PBO 群及び BKZ 640mg 群の PGA スコアのベースラインからの平均変化率の 95%信頼区間は、いずれの評価時点でも重なっておらず、これら 2 群間に差があることが示された。BKZ 480 及び 640mg 群では、PGA スコアのベースラインからの低下は Week 6 に最大に達し、Week 12 まで持続した。

ベースラインの PGA スコアの平均値は投与群間で同様であり（範囲：2.5～2.8）、軽度の尋常性乾癬患者の特性を有していた（UP0008 CSR Table 8.5）。

図 4.1-9　PGA スコアのベースラインからの平均変化率−FAS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: 95% CIs are included for the placebo and highest treatment groups only.
Note: Figure was based on protocol-specified time after administration time points for the x-axis; however, the time points presented in this figure are offset for each treatment group to avoid overlap of symbols and CIs.
UP0008 CSR Figure 3.20

4.1.7　結論

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 を 640mg まで用量漸増しながら単回静脈内投与した時の忍容性は良好であった。本試験では最大耐量に達しなかった。また、安全性上の懸念も認められなかった。

検討した BKZ 用量（8～640mg）で、用量に比例した薬物動態が示された。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 17.13～22.02 日であった。

BKZ 投与後の LSS、プラーク厚、病変領域、PASI スコア及び PGA スコアの低下から、検討した乾癬病変の用量依存的な改善が認められた。この改善は BKZ 480 及び 640mg 群では Week 12 以降まで持続した。

Week 2 の LSS 及び PASI スコアでは、BKZ 40～640mg 群で PBO 群より改善する事後確率は 90%以上であり、Week 2 の病変領域でも、BKZ 480 及び 640mg 群で PBO 群より 50%超改善する事後確率は 90%以上と高く、これらの項目で高い事後確率が得られた。

本試験の結果は、乾癬を含む免疫炎症性疾患を有する患者を対象とした BKZ の開発継続を支持するものであった。

4.2　PA0007 試験［関節症性乾癬を有する外国人被験者を対象にビメキズマブを反復投与した時の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する被験者／医師盲検、無作為化、プラセボ対照試験］（5.3.3.2.2：参考資料）

4.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 4.2-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 4.2-2 に示した。

表 4.2-1　試験方法の概略：PA0007 試験

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>標題</td><td>関節症性乾癬を有する外国人被験者を対象にビメキズマブを反復投与した時の安全性、薬物動態及び薬力学を検討する被験者／医師盲検、無作為化、プラセボ対照試験</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 Ib 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：
· 関節症性乾癬を有する外国人被験者にビメキズマブ（BKZ）を反復投与した時の安全性及び忍容性を評価する
· BKZ 反復投与時の PK を評価する
探索的目的：
· BKZ 反復投与時の関節症性乾癬の重症度に対する影響を評価する
· BKZ 反復投与時の尋常性乾癬の臨床徴候に対する影響を評価する
· BKZ を静脈内反復投与した時の免疫原性及び抗 BKZ 抗体の発現を評価する
· BKZ 反復投与時の以下に関わるバイオマーカーに対する影響を評価する
　· インターロイキン（IL）-17 経路
　· 関節症性乾癬
　· 全身性炎症</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、被験者／医師盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>試験デザインの概要を図 4.2-1 に示す。
スクリーニング期間（最長 6 週間）に試験への参加が適格と判断された被験者は、治療期間に組み入れられた。スクリーニング期間終了時に被験者は無作為に割り付けられ、以下に示す各コホートで規定された用量及び投与計画に従って、BKZ 又はプラセボ（PBO）を Week 1（Day 1）、Week 4（Day 22）、Week 7（Day 43）に静脈内投与された。

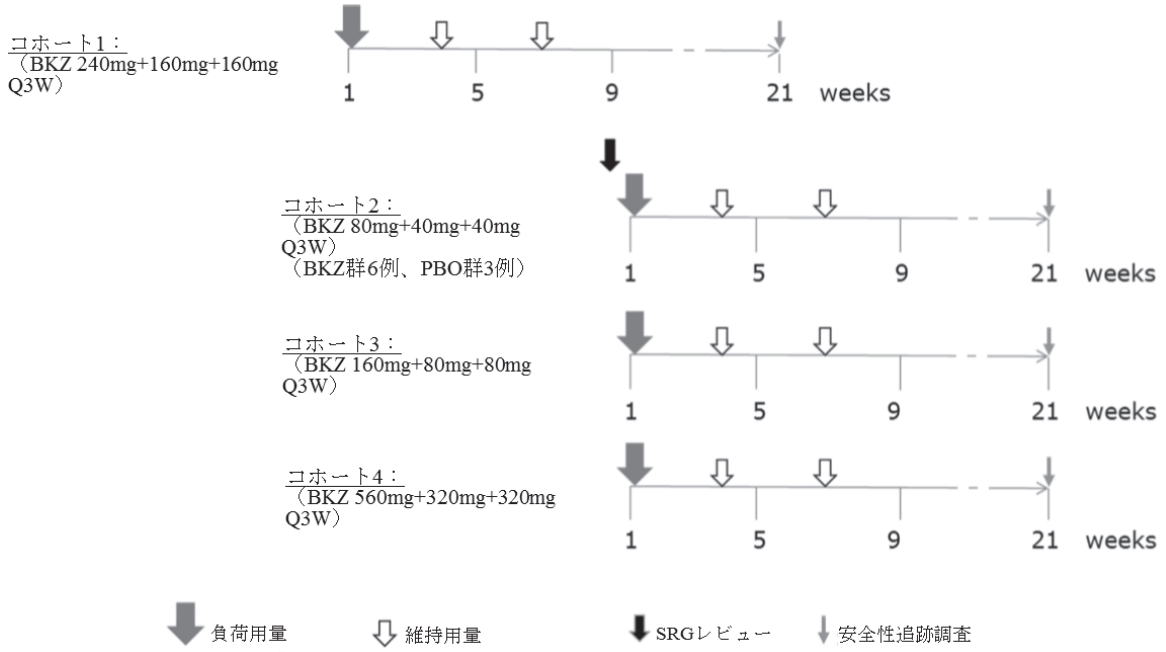
各コホートの BKZ 用量
<table>
<tr><th>コホート</th><th>BKZ 用量及び投与計画
負荷用量／維持用量／維持用量（投与回数）</th><th>被験者数</th></tr>
<tr><td>1</td><td>240mg/160mg/160mg（3 週間隔で各 1 回、合計 3 回）</td><td>BKZ (N=20)
PBO (N=3)</td></tr>
<tr><td colspan="3">コホート 1 の 13 例（うち BKZ 群 5 例以上）の安全性／忍容性及び PK レビュー後に、残りの 3 つのコホートの投与を並行して実施した</td></tr>
<tr><td>2</td><td>80mg/40mg/40mg（3 週間隔で各 1 回、合計 3 回）</td><td>BKZ (N=6)
PBO (N=3)</td></tr>
<tr><td>3</td><td>160mg/80mg/80mg（3 週間隔で各 1 回、合計 3 回）</td><td>BKZ (N=6)
PBO (N=3)</td></tr>
<tr><td>4</td><td>560mg/320mg/320mg（3 週間隔で各 1 回、合計 3 回）</td><td>BKZ (N=6)
PBO (N=3)</td></tr>
</table>
BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ</td></tr>
</table>

項目	内容
試験方法 (続き)	試験開始前に Safety Review Group を設置した。各被験者はいずれかのコホートで治験薬（BKZ 又は PBO）の投与を受け、投与を受けた以外のコホートへの参加は不可とした。最長治療期間は治験薬の最終投与後 14 週まで［3 回の投与をすべて受けた被験者の場合、最長 Week 21（Day 141）まで］とし、安全性、臨床及び PD の評価、並びに PK 用検体採取を治療期間及び治験薬の最終投与後最長 14 週まで実施した。
対象	外国人関節症性乾癬患者
被験者数	計画例数：50 例 スクリーニング対象集団（ES）：80 例 無作為化解析対象集団（RS）：53 例（BKZ 80mg/40mg 群：6 例、BKZ 160mg/80mg 群：6 例、BKZ 240mg/160mg 群：21 例、BKZ 560mg/320mg 群：6 例、PBO 群：14 例） 最大の解析対象集団（FAS）：52 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：38 例 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：48 例
主な選択/除外基準	選択基準 1)　スクリーニング時の年齢が 18 歳以上の男性及び女性 2)　スクリーニング前に、炎症性関節疾患を含む関節症性乾癬の分類（CASPAR）基準で定義される、成人後に発症した関節症性乾癬と診断されてから 6 ヵ月以上が経過している者 3)　乾癬性皮膚病変の既往又は活動性乾癬病変を有する者 4)　1 剤以上の非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）及び承認済み生物学的 DMARD の両方又はいずれかに対して効果不十分であった者 5)　スクリーニング時点でメトトレキサート（MTX）（7.5～25mg 以上／週）を 3 ヵ月以上併用している者 6)　ベースライン前 4 週間以上、MTX の用法・用量が一定である者 除外基準 1)　好中球数 1.5×10^9/L 未満及びリンパ球数 1.0×10^9/L 未満の両方又はいずれかが認められる者 2)　スクリーニング前 6 ヵ月間に入院又は抗生物質の静脈内投与が必要な重度の感染症を有していた者 3)　スクリーニング時に結核感染の既往歴若しくは高リスク、結核を疑う徴候、又は潜在性結核を有する者 4)　2 剤以上の生物学的 DMARD に対して効果不十分であった者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は Week 1、4 及び 7 に治験実施医療機関で静脈内投与された。
試験期間	最長試験期間 26 週間 · スクリーニング期間（治験薬投与前）：6 週間（Day −42～−1） · 治療期間：6 週間［Day 1（Week 1）～Day 43（Week 7）］ · 安全性追跡調査期間：14 週間（Week 7～21）

項目		内容
評価項目	安全性	· 有害事象 · 臨床検査値 · バイタルサイン（血圧含む） · 12 誘導心電図 · 身体所見
	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度 3 回投与後（Day 43）の血漿中濃度データからノンコンパートメント法を用いて $C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、$AUC_{tau,ss}$ 及び t_{max} を算出した。CL 及び V の母集団推定はモデルを用いて解析し、母集団 PK 解析レポートに結果を示した。 血漿中濃度が定常状態に達するまで一定の間隔で同一用量を投与する通常の反復投与試験とは異なり、本試験では定常状態の血漿中濃度に速やかに到達させるため Week 1 に負荷用量を投与した。定常状態の血漿中濃度を維持するため、負荷用量投与後に低用量の維持用量を 2 回投与した。したがって本試験では、「定常状態」は「見かけの定常状態」と考えられる。
	薬力学	· ACR 基準の改善率（ACRn） · 数値化 ACR 基準（変換）［ACRn(tr)］ · ACR20、ACR50、ACR70 改善率 · C 反応性蛋白（CRP）を用いた 28 関節疾患活動性スコア（DAS28）［DAS28（CRP）］ · 赤血球沈降速度を用いた DAS28［DAS28（赤血球沈降速度）］ · 乾癬性関節炎奏効基準変法（mPsARC） · Leeds Enthesitis Index（LEI） · 病変重症度スコア（LSS） · PASI スコア · 乾癬に対する医師の包括的評価（PGAP）
	免疫原性	· 抗 BKZ 抗体 · IL-17A/F シグナル経路及び関節症性乾癬生物学に関連するサイトカイン［IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、インターフェロン γ、腫瘍壊死因子 α、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、IL-25、形質転換成長因子（TGF）-β1 を含む］
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：同意を取得した被験者 RS：無作為に割り付けられた被験者 FAS：RS のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 PK-PPS：FAS のうち、データベースロック前のデータレビューで PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が確認されず、1 つ以上の PK パラメータを評価するのに十分な検体を有する被験者 PD-PPS：FAS のうち、データベースロック前のデータレビューで PD 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱が確認されなかった被験者

項目	内容
統計解析方法 (続き)	PD-PPS のサブセットを以下のとおり定義した。PD-PPS から除外された被験者は、病変に対する PD-PPS-病変及び付着部炎に対する PD-PPS-付着部炎からも除外された。 · PD-PPS-病変：ベースラインに乾癬病変を有し、ベースライン評価で体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 0%超、LSS が 0 超、又は病変の総表面積が 0 超のいずれかと定義された被験者 · PD-PPS-付着部炎：ベースラインの LEI スコアが 0 超の被験者 解析方法： 本試験では、探索的解析において適切と判断された場合を除き、記述統計量を算出した。データの解析は投与ごとに示した（各コホートの PBO 投与は併合し PBO 群として、各コホートの BKZ 投与はそれぞれコホート 1 を BKZ 240mg/160mg 群、コホート 2 を BKZ 80mg/40mg 群、コホート 3 を BKZ 160mg/80mg 群、コホート 4 を BKZ 560mg/320mg 群とした）。更に、BKZ の高用量コホート（コホート 1、3 及び 4）を併合して高用量併合 BKZ 群として要約した。連続変数は、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値、並びに t 分布を仮定した 95%信頼区間も含めて要約した。PK パラメータについては、幾何変動係数、幾何平均値、及び幾何平均値の 95%信頼区間も用いて記述統計量を算出した。 カテゴリカル変数は、被験者数、頻度及びその割合、並びにウィルソンの近似値を用いた 95%信頼区間も含めて要約した。 ベースライン値は治験薬投与前直近に得られた測定値とし、欠測の場合はスクリーニング値を用いた。 人口統計学的特性、安全性、抗 BKZ 抗体、及びサイトカインの解析は、FAS を対象としたため、本試験では別途、安全性解析対象集団は定義しなかった。 PK の解析は、PK-PPS を対象とした。 PD の皮膚に関する評価項目（LSS、PASI）の解析は PD-PPS-病変を対象とし、LEI の解析は PD-PPS-付着部炎を対象とした。その他のすべての PD パラメータの解析は PD-PPS を対象とした。すべての PD 評価項目の結果について、FAS を対象に一覧に示した。また、PD-PPS を対象に Week 9 の ACR20 改善率及び ACRn(tr)について Bayesian 解析を行った。
治験責任医師	3 名
治験実施医療機関	3 医療機関（モルドバ、英国、ブルガリア）
公表文献	なし
治験実施期間	2014 年 6 月～2015 年 8 月

図 4.2-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、Q3W：3 週間隔、SRG：Safety Review Group
注：コホート 1 の 13 例（うち BKZ 群 5 例以上）の安全性／忍容性及び PK レビュー後に、残りの 3 つのコホートの投与を並行して実施した
PA0007 CSR Figure 3-2

表 4.2-2　観察・検査実施スケジュール

	スクリーニング		治療期間						安全性追跡調査期間					
			Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 13	Week 17	Week 21 SFU[a] WD[b]
	Day −42～−2	Day −1	Day 1 Day 2	Day 8	Day 15	Day 21 Day 22 Day 23	Day 29	Day 42 Day 43 Day 44	Day 48 ±3	Day 57	Day 64 ±3	Day 85 ±3	Day 113	Day 141
外来/入院[c]/電話調査	外来	入院	入院	外来	外来	入院	電話	入院	外来	外来	外来	外来	外来	外来
文書同意取得	X													
人口統計学的特性	X													
選択/除外基準の確認	X	X												
合併症	X	X												
既往歴/手術歴/関節症性乾癬の病歴	X													
IGRA[d]結核検査/結核質問表	X													
血清学[e, f]	X													
リウマトイド因子/X 線（CASPAR）[g]	X													
胸部 X 線[h]	X													
呼気中/尿中アルコール及び尿中薬物スクリーニング[i]	X	X				X		X						
割付け[j]		X												
被験者識別カード発行[k]		X												
治験薬投与（Day 1、22、43）[l]			X			X		X						
患者による評価：														
患者による疾患活動性の全般的評価[m]	X		X		X	X		X		X		X	X	X
患者による関節痛の評価[m]	X		X		X	X		X		X		X	X	X
HAQ-DI[m]	X		X		X	X		X		X		X	X	X
医師による評価：														
腫脹/圧痛関節数（66/68 関節）[m, n]	X		X		X	X		X		X		X	X	X
医師による疾患活動性の全般的評価[m]	X		X		X	X		X		X		X	X	X
LEI[m]	X	X			X	X		X		X		X	X	X
LSS[m]	X	X		X	X	X		X		X		X	X	X
PASI[m]	X	X		X	X	X		X		X		X	X	X
PGAP[m]	X	X		X	X	X		X		X		X	X	X
皮膚生検[o]		X			X					X				

表 4.2-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

	スクリーニング		治療期間						安全性追跡調査期間					
			Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10	Week 13	Week 17	Week 21 SFU[a] WD[b]
	Day −42〜−2	Day −1	Day 1 Day 2	Day 8	Day 15	Day 21 Day 22 Day 23	Day 29	Day 42 Day 43 Day 44	Day 48 ±3	Day 57	Day 64 ±3	Day 85 ±3	Day 113	Day 141
CRP 濃度及び赤血球沈降速度 [m]	X		X		X	X		X		X		X	X	X
蛍光活性化セルソーティング分析 [p]			X		X					X				X
探索的バイオマーカー（サイトカイン含む）評価用血清採取 [m]			X	X	X			X		X				X
mRNA/DNA 評価用全血採取 [m]			X		X					X				X
体重（スクリーニングのみ身長含む）	X	X												X
身体検査	X													X
バイタルサイン [q, r]	X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X
12 誘導心電図 [q, s]	X		X							X				X
抗 BKZ 抗体 [q, t]	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
BKZ の PK 評価用検体採取 [q, t]			X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
臨床検査（血液学/凝固能/血液生化学検査）（血清シスタチン C を含む）[f, q]	X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）[m]	X (血清)	X (血清)				X (尿)		X (尿)		X (尿)				X (尿)
尿検査（試験紙）[q, u]	X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X
スポット尿検査 [m, v]	X		X			X				X				X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

BKZ (UCB4940)：ビメキズマブ、ECG：心電図、FACS：蛍光活性化セルソーティング、IMP：治験薬、LSS：病変重症度スコア、mPsARC：乾癬性関節炎奏効基準変法、PGAP：乾癬に対する医師の包括的評価、PPD：ツベルクリン、SFU：安全性追跡調査、SOP：標準業務手順書、TB：結核、WD：試験中止

a A final SFU Visit was performed in all subjects 14 weeks after their last dose of IMP (ie, Week 21, unless the subject stopped IMP early). For subjects who completed all 3 IMP administrations, even if they withdrew after the third administration, this visit coincided with the Week 21 Visit.

b In the event of early withdrawal from the study, the subject was to attend a Withdrawal Visit, and all Week 21 Visit investigations were to be performed. In addition, the subject was required to return for a final SFU Visit 14 weeks after his/her last dose of IMP.

c Subjects were admitted to the clinic on the day prior to dosing, allowing enough time for all predose assessments to be completed and any required results to be available prior to dosing. Subjects remained at the clinical site until completion of all assessments (up to 24 hours postdose on Days 2 and 44 [for PK sampling]), after which they were discharged, if clinically indicated.

d The PPD TB test may have been used as an alternative to IGRA only in situations where UCB determined that the site could not implement the preparatory laboratory procedures for the IGRA, or when appropriate arrangements could not be made to manage (transport) IGRA specimens according to the required SOPs (see CSR Section 4.1.2.3.5).

e Serology included hepatitis and HIV.

f Refer to the table of laboratory measurements for details (CSR Table 6–2).

g Rheumatoid factor test and x-ray for juxta-articular new bone formation, as part of Screening tests for CASPAR criteria, if necessary.
h Chest x-ray (if not available from within 3 months before Day -1).
i A positive alcohol/drug test result at Weeks 4 or 7 would not exclude the subject from dosing unless he/she was incapacitated, at the Investigator's discretion.
j Randomization was to be performed after all assessments on Day -1 had been completed.
k Study subject card. This card was given to the subject when he/she was randomized into the study.
l IMP administration. UCB4940 or placebo was administered as an intravenous infusion.
m When the assessment occurred during an Inpatient Period, the assessment was to be done predose on the dosing day only.
n Swollen and tender joint counts (66/68 joints) were recorded. These were used in calculation of ACR, DAS28, and mPsARC variables during final analysis.
o Only if a psoriatic skin plaque suitable for biopsy was present.
p FACS analysis included but was not limited to CD3, CD19, CD4, CD8, and CD69. Markers of cell activation and intracellular signaling may also have been included.
q Refer to the detailed schedule for exact timings of the assessment during the Inpatient Periods (CSR Table 3–7).
r Vital signs included blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature (oral or otic). Vital signs were to be measured/taken before PK sampling, where applicable.
s 12-lead ECGs were to be taken once on each day indicated (before PK sampling, where applicable), except on Day 1 when the assessment was to be done both predose and postdose.
t UCB4940 samples for PK and anti-UCB4940 antibodies. Refer to CSR Table 4–1 for the detailed schedule.
u Urine dipstick measured pH, protein, creatinine, glucose, ketone, urobilinogen, bilirubin, blood, nitrite, and leukocytes (CSR Table 6–2).
v Spot urine. Total protein, albumin, creatinine, urine protein:creatinine ratio, urine albumin:creatinine ratio, and cystatin C (CSR Table 6–2).
PA0007 CSR Table 3-6

4.2.2　被験者の構成

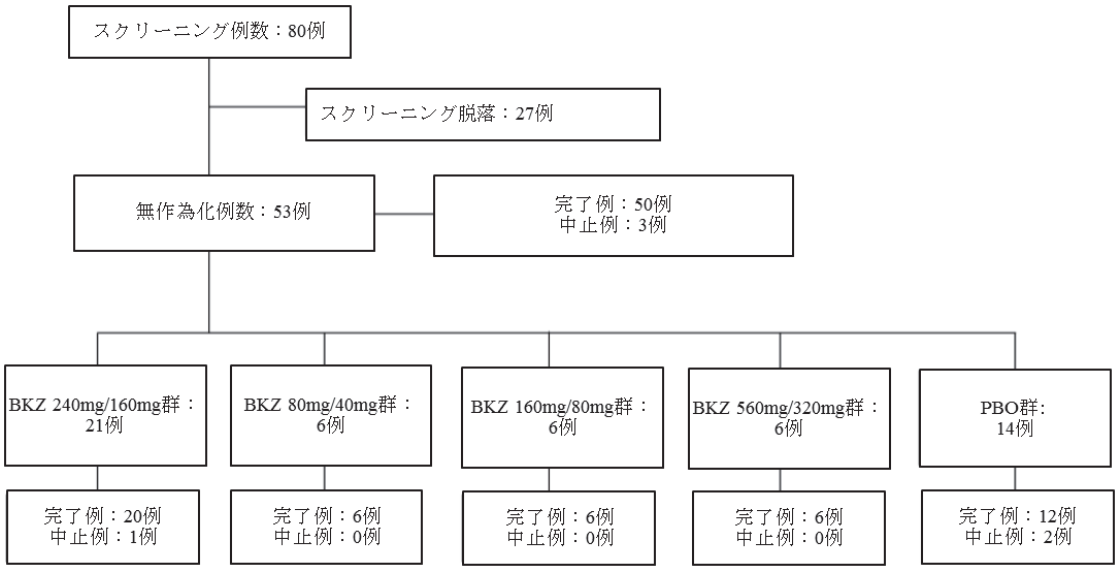
4.2.2.1　被験者の内訳

本試験の被験者の内訳（ES）を図 4.2-2 に示した。

合計 80 例がスクリーニング検査を受け、53 例が 4 つのコホートのいずれかに無作為に割り付けられて BKZ 又は PBO の投与を受けた。投与ごとの内訳は、BKZ 240mg/160mg 群が 21 例、BKZ 80mg/40mg 群が 6 例、BKZ 160mg/80mg 群が 6 例、BKZ 560mg/320mg 群が 6 例、PBO 群が 14 例であった。

無作為化され BKZ 又は PBO の投与を受けた 53 例のうち、52 例が FAS に含まれた。BKZ 240mg/160mg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]-00313）は、治験薬の投与開始前に発現した有害事象により試験を中止し、FAS から除外された（PA0007 CSR Listing 1.2、Listing 4.1）。

図 4.2-2　被験者の内訳−ES



BKZ (UCB4940)：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: Dosages of UCB4940 are listed by loading dose/maintenance dose.
PA0007 CSR Table 1.1、Table 1.3

4.2.3　被験者背景

4.2.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（FAS）を表 4.2-3 に示した。

全被験者の平均年齢は 43.7 歳（範囲：18～71 歳）であり、被験者の 92.3%（48 例）が 19～65 歳未満であった。全被験者の男女の割合は均等（各 50.0%）であった。全被験者の平均体重は 79.54kg（範囲：47.0～101.0kg）、平均身長は 170.31cm（範囲：155.0～187.0cm）及び平均 BMI は 27.38kg/m^2（範囲：18.4～34.6kg/m^2）であった。全被験者が白人であり、ヒスパニック又はラテン系はいなかった。

人口統計学的特性は投与群間で同様であった。高用量併合 BKZ 群と PBO 群で人口統計学的特性はおおむね同様であった。

表 4.2-3　人口統計学的特性−FAS

		PBO 群 N=14	BKZ 80mg/40mg 群 N=6	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=20	BKZ 560mg/320mg 群 N=6	高用量併合 BKZ 群 N=32	全被験者 N=52
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	37.4 (11.3) 36.0 18, 59	46.5 (13.3) 48.0 27, 62	40.0 (13.4) 39.0 22, 57	48.5 (13.2) 50.0 26, 71	43.5 (13.1) 45.5 23, 57	45.9 (13.3) 48.0 22, 71	43.7 (13.1) 44.5 18, 71
年齢、 n (%) [a]	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	1 (7.1) [b] 13 (92.9) 0	0 6 (100) 0	0 6 (100) 0	0 17 (85.0) 3 (15.0)	0 6 (100) 0	0 29 (90.6) 3 (9.4)	1 (1.9) 48 (92.3) 3 (5.8)
性別、 n (%)	男性 女性	9 (64.3) 5 (35.7)	3 (50.0) 3 (50.0)	1 (16.7) 5 (83.3)	9 (45.0) 11 (55.0)	4 (66.7) 2 (33.3)	14 (43.8) 18 (56.3)	26 (50.0) 26 (50.0)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	80.04 (11.97) 81.05 56.1, 101.0	76.87 (12.87) 74.75 59.8, 92.5	72.92 (9.80) 73.25 58.6, 87.2	80.07 (13.89) 81.25 47.0, 100.0	85.88 (9.59) 85.50 76.0, 100.0	79.82 (12.85) 78.40 47.0, 100.0	79.54 (12.41) 78.75 47.0, 101.0
身長 (cm)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	173.62 (8.77) 175.50 156.0, 187.0	169.50 (9.07) 172.00 156.0, 178.0	164.50 (7.79) 165.50 155.0, 175.0	170.00 (7.63) 168.00 158.0, 187.0	170.22 (6.73) 170.00 159.3, 178.0	169.01 (7.59) 168.50 155.0, 187.0	170.31 (8.18) 169.00 155.0, 187.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	26.51 (3.24) 25.90 21.3, 33.4	26.60 (2.60) 27.15 22.8, 29.2	27.03 (3.74) 27.80 20.5, 30.8	27.68 (4.35) 28.10 18.4, 34.6	29.60 (2.52) 30.10 26.3, 32.6	27.92 (3.95) 28.25 18.4, 34.6	27.38 (3.64) 27.40 18.4, 34.6
人種、 n (%)	白人	14 (100)	6 (100)	6 (100)	20 (100)	6 (100)	32 (100)	52 (100)
民族、 n (%)	非ヒスパニック又は非ラテン系	14 (100)	6 (100)	6 (100)	20 (100)	6 (100)	32 (100)	52 (100)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
a clinicaltrials.gov age categories.
b Subject [redacted]-00355 was 18 years of age at the Screening Visit.
PA0007 CSR Table 2.1

4.2.3.2 ベースラインの疾患特性

本試験のベースラインの疾患特性（FAS）を表 4.2-4 に示した。

全被験者のベースラインの疾患特性は、中等度～重度の関節症性乾癬を有する被験者の特性を示していた。全被験者の関節症性乾癬と診断されてからの罹病期間（中央値）は 4.65 年（範囲：0.2～26.6 年）、乾癬病変が初めて発現してからの罹病期間（中央値）は 10.85 年（範囲：0.6～40.5 年）であった。

高用量併合 BKZ 群と PBO 群を比較した場合、関節症性乾癬の既往歴及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であったが、一部に、被験者数が少なく臨床的に意味はないと考えられる軽微な差が認められた。

表 4.2-4　ベースラインの疾患特性–FAS

	PBO 群 N=14	BKZ 80mg/40mg 群 N=6	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=20	BKZ 560mg/320mg 群 N=6	高用量併合 BKZ 群 N=32	全被験者 N=52
関節症性乾癬と診断されてからスクリーニングまでの罹病期間 (年)							
n	14	6	6	20	6	32	52
平均値 (標準偏差)	5.29 (6.54)	6.05 (4.81)	5.85 (2.99)	8.01 (7.90)	6.17 (6.32)	7.26 (6.87)	6.59 (6.53)
中央値	3.15	5.15	5.40	5.15	4.15	5.25	4.65
最小値, 最大値	0.5, 25.1	2.2, 15.2	2.2, 11.1	0.6, 26.6	0.2[a], 15.6	0.2, 26.6	0.2, 26.6
乾癬病変が初めて発現してからスクリーニングまでの罹病期間 (年)							
n	14	6	6	20	6	32	52
平均値 (標準偏差)	14.14 (9.78)	8.42 (7.78)	13.07 (8.53)	13.77 (12.32)	15.92 (11.71)	14.04 (11.30)	13.42 (10.55)
中央値	13.30	4.85	12.95	8.65	13.40	10.60	10.85
最小値, 最大値	0.6, 31.2	2.3, 23.2	2.2, 24.8	0.7, 40.5	0.8, 35.2	0.7, 40.5	0.6, 40.5
腫脹関節数							
n	14	6	6	20	6	32	52
平均値 (標準偏差)	13.36 (11.60)	11.85 (11.93)	10.33 (6.83)	12.64 (7.40)	14.00 (12.74)	12.46 (8.29)	12.63 (9.50)
中央値	9.50	6.55	9.00	10.50	9.00	10.50	9.71
最小値, 最大値	5.0, 44.0	6.0, 36.0	4.0, 22.0	5.0, 30.0	6.0, 39.0	4.0, 39.0	4.0, 44.0
圧痛関節数							
n	14	6	6	20	6	32	52
平均値 (標準偏差)	33.37 (20.11)	22.22 (20.71)	30.00 (26.21)	31.73 (19.12)	20.50 (22.85)	29.30 (20.93)	29.58 (20.54)
中央値	36.50	15.16	21.50	29.72	10.50	23.00	23.00
最小値, 最大値	7.0, 60.0	6.0, 58.0	6.0, 65.0	8.0, 66.0	7.0, 66.0	6.0, 66.0	6.0, 66.0
CRP[b] (mg/L)							
n	13	5	6	20	6	32	50
平均値 (標準偏差)	13.837 (24.635)	20.814 (44.267)	3.668 (3.564)	14.318 (22.515)	5.770 (5.411)	10.718 (18.444)	12.539 (23.096)
中央値	1.630	1.000	3.030	4.550	3.760	4.340	3.060
最小値, 最大値	0.26, 80.09	0.73, 100.00	0.47, 9.64	0.40, 100.00	1.20, 14.00	0.40, 100.00	0.26, 100.00
赤血球沈降速度 (mm/h)							
n	14	6	6	20	6	32	52
平均値 (標準偏差)	15.5 (12.0)	18.3 (23.4)	10.2 (9.0)	30.5 (18.9)	15.8 (12.4)	23.9 (18.3)	21.0 (17.5)
中央値	11.0	11.5	7.0	31.0	14.5	21.5	18.0
最小値, 最大値	2, 41	2, 65	2, 22	2, 66	2, 31	2, 66	2, 66

表 4.2-4　ベースラインの疾患特性–FAS（続き）

	PBO 群 N=14	BKZ 80mg/40mg 群 N=6	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=20	BKZ 560mg/320mg 群 N=6	高用量併合 BKZ 群 N=32	全被験者 N=52
LSS							
n	12	4	6	16	5	27	43
平均値 (標準偏差)	5.6 (2.9)	6.5 (2.6)	6.0 (2.4)	6.5 (2.4)	6.2 (2.2)	6.3 (2.3)	6.1 (2.5)
中央値	4.5	7.0	5.5	6.0	6.0	6.0	6.0
最小値, 最大値	2, 10	3, 9	3, 10	2, 9	3, 9	2, 10	2, 10
PASI							
n	6	2	4	9	2	15	23
平均値 (標準偏差)	18.53 (16.29)	NC	4.65 (3.33)	15.17 (9.80)	NC	11.09 (9.19)	15.94 (14.55)
中央値	18.75	NC	3.50	12.40	NC	8.10	11.20
最小値, 最大値	1.6, 45.8	36.9, 52.2	2.1, 9.5	2.8, 31.8	4.2, 7.0	2.1, 31.8	1.6, 52.2
医師による疾患活動性の全般的評価 (mm)							
n	14	6	6	20	6	32	52
平均値 (標準偏差)	52.9 (24.5)	50.0 (26.4)	54.2 (29.7)	57.0 (18.9)	25.2 (21.1)	50.5 (24.2)	51.1 (24.0)
中央値	61.0	56.0	67.5	60.0	19.5	60.0	60.0
最小値, 最大値	18, 80	16, 80	13, 80	25, 90	10, 67	10, 90	10, 90
患者による疾患活動性の全般的評価 (mm)							
n	14	6	6	20	6	32	52
平均値 (標準偏差)	64.4 (22.6)	63.8 (21.2)	75.2 (10.9)	58.6 (21.5)	43.1 (28.7)	58.8 (23.1)	60.9 (22.5)
中央値	68.5	71.0	76.0	62.0	45.5	64.0	66.0
最小値, 最大値	24, 93	21, 77	59, 88	20, 95	8, 80	8, 95	8, 95
患者による関節痛の評価 (mm)							
n	14	6	6	20	6	32	52
平均値 (標準偏差)	56.9 (21.0)	53.6 (29.2)	70.7 (13.0)	60.5 (20.0)	44.2 (26.2)	59.3 (21.3)	58.0 (21.8)
中央値	61.0	63.3	75.5	60.0	46.5	64.5	63.5
最小値, 最大値	14, 86	18, 80	53, 82	23, 95	13, 71	13, 95	13, 95
HAQ-DI							
n	14	6	6	20	6	32	52
平均値 (標準偏差)	1.09 (0.48)	0.98 (0.84)	1.15 (0.44)	1.38 (0.42)	0.83 (0.68)	1.23 (0.51)	1.17 (0.54)
中央値	1.10	0.95	0.95	1.40	0.50	1.20	1.10
最小値, 最大値	0.4, 1.9	0.1, 2.0	0.8, 1.8	0.8, 2.4	0.3, 1.8	0.3, 2.4	0.1, 2.4
LEI							
n	14	6	6	20	6	32	52
平均値 (標準偏差)	3.79 (2.58)	2.67 (1.75)	2.67 (2.73)	2.80 (2.26)	2.67 (2.34)	2.75 (2.29)	3.02 (2.32)
中央値	5.00	2.00	2.00	2.00	3.00	2.00	2.50
最小値, 最大値	0.0, 6.0	1.0, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0	0.0, 6.0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、hsCRP：高感度 CRP、LSS：病変重症度スコア、NC：算出不能、PBO：プラセボ、PsA：関節症性乾癬
Note: Duration of PsA (years)=([date of Screening Visit]-[date of PsA diagnosis])/365.25.
Note: Time since first onset of psoriatic lesions (years)=([date of Screening Visit]-[date of first onset of psoriatic lesion])/365.25.
Note: PASI score is only calculated for subjects with BSA ≥3% psoriasis involvement at Baseline.
a Subject [redacted]-00366 (560/320mg) failed inclusion criterion 4 and did not have a diagnosis of adult-onset PsA made at least 6 months prior to Screening. The duration was 0.2 years.
b Included results for both CRP and hsCRP.
PA0007 CSR Table 2.3

4.2.4 安全性

4.2.4.1 曝露状況

FAS のすべての被験者（52 例）が、治験実施計画書に従って規定された用量の治験薬投与を受けた（PA0007 CSR Listing 5.1）。

4.2.4.2 有害事象

本試験では MedDRA version 18.0 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

すべての有害事象の発現例数については、M 2.7.4.7 項に示した。

4.2.4.2.1 有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（FAS）を表 4.2-5 に示した。

有害事象発現率は、全 BKZ 群（68.4%）と PBO 群（71.4%）で同程度であった。

表 4.2-5　有害事象発現例数の概要−FAS

	PBO 群 N=14	BKZ 80mg/40mg 群 N=6	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=20	BKZ 560mg/320mg 群 N=6	高用量併合 BKZ 群 N=32	全 BKZ 群 N=38
	n (%) [#]						
すべての有害事象	10 (71.4) [27]	2 (33.3) [10]	5 (83.3) [28]	13 (65.0) [24]	6 (100) [41]	24 (75.0) [93]	26 (68.4) [103]
重篤な有害事象	0	0	0	1 (5.0) [3]	0	1 (3.1) [3]	1 (2.6) [3]
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	4 (28.6) [6]	1 (16.7) [4]	5 (83.3) [18]	6 (30.0) [7]	5 (83.3) [12]	16 (50.0) [37]	17 (44.7) [41]
高度の有害事象	1 (7.1) [1]	0	0	1 (5.0) [3]	1 (16.7) [1]	2 (6.3) [4]	2 (5.3) [4]
死亡	0	0	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
PA0007 CSR Table 5.1

4.2.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

全 BKZ 群で 2 例以上に発現した有害事象（FAS）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 4.2-6 に示した。

全 BKZ 群及び PBO 群共に、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象が多く発現した。全 BKZ 群で発現率が 10%以上の有害事象（PT）は鼻咽頭炎、頭痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び好中球減少症であった。

表 4.2-6　全 BKZ 群で 2 例以上に発現した有害事象–FAS

SOC PT	PBO 群 N=14	BKZ 80mg/40mg 群 N=6	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=20	BKZ 560mg/320mg 群 N=6	高用量併合 BKZ 群 N=32	全 BKZ 群 N=38
	n (%)						
すべての有害事象	10 (71.4)	2 (33.3)	5 (83.3)	13 (65.0)	6 (100)	24 (75.0)	26 (68.4)
血液およびリンパ系障害	2 (14.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (10.0)	2 (33.3)	6 (18.8)	7 (18.4)
好中球減少症	1 (7.1)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	4 (12.5)	5 (13.2)
貧血	2 (14.3)	0	0	2 (10.0)	0	2 (6.3)	2 (5.3)
胃腸障害	2 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (5.0)	2 (33.3)	4 (12.5)	5 (13.2)
腹痛	1 (7.1)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	2 (6.3)	3 (7.9)
下痢	1 (7.1)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	2 (6.3)	3 (7.9)
悪心	0	0	0	1 (5.0)	1 (16.7)	2 (6.3)	2 (5.3)
感染症および寄生虫症	5 (35.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	8 (40.0)	4 (66.7)	13 (40.6)	14 (36.8)
鼻咽頭炎	4 (28.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (10.0)	3 (50.0)	6 (18.8)	7 (18.4)
結膜炎	0	0	1 (16.7)	1 (5.0)	1 (16.7)	3 (9.4)	3 (7.9)
中耳炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (6.3)	2 (5.3)
臨床検査	1 (7.1)	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	6 (18.8)	6 (15.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	6 (18.8)	6 (15.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	6 (18.8)	6 (15.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (6.3)	2 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (21.4)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	2 (6.3)	3 (7.9)
乾癬性関節症	3 (21.4)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (3.1)	2 (5.3)
神経系障害	2 (14.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (15.0)	2 (33.3)	6 (18.8)	8 (21.1)
頭痛	1 (7.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (15.0)	2 (33.3)	6 (18.8)	7 (18.4)
浮動性めまい	0	1 (16.7)	0	1 (5.0)	0	1 (3.1)	2 (5.3)
錯感覚	1 (7.1)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (3.1)	2 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)	0	1 (16.7)	1 (5.0)	2 (33.3)	4 (12.5)	4 (10.5)
口腔咽頭痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (6.3)	2 (5.3)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 18.0
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within an SOC/PT.
PA0007 CSR Table 5.2

4.2.4.2.3 重症度別の有害事象

本試験で認められた有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。全 BKZ 群の 2 例及び PBO 群の 1 例に高度の有害事象が発現したが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（PA0007 CSR Table 5.10、Listing 7.1）。

4.2.4.2.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

全 BKZ 群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象（FAS）を SOC 及び PT 別に表 4.2-7 に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、全 BKZ 群で 44.7%、PBO 群で 28.6%であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、全 BKZ 群で PBO 群と比較して発現率が 5%以上高かった SOC は、「血液およびリンパ系障害」（全 BKZ 群 18.4%、PBO 群 7.1%、以下同順）、「胃腸障害」（13.2%、7.1%）及び「臨床検査」（13.2%、0%）であった。全 BKZ 群で発現率が 10%以上の治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球減少症、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

表 4.2-7　全 BKZ 群で 2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象–FAS

SOC PT	PBO 群 N=14	BKZ 80mg/40mg 群 N=6	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=20	BKZ 560mg/320mg 群 N=6	高用量併合 BKZ 群 N=32	全 BKZ 群 N=38
	n (%)						
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	4 (28.6)	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (30.0)	5 (83.3)	16 (50.0)	17 (44.7)
血液およびリンパ系障害	1 (7.1)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (10.0)	2 (33.3)	6 (18.8)	7 (18.4)
好中球減少症	1 (7.1)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	4 (12.5)	5 (13.2)
貧血	0	0	0	2 (10.0)	0	2 (6.3)	2 (5.3)
胃腸障害	1 (7.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (5.0)	2 (33.3)	4 (12.5)	5 (13.2)
腹痛	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (3.1)	2 (5.3)
下痢	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (3.1)	2 (5.3)
臨床検査	0	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	5 (15.6)	5 (13.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	5 (15.6)	5 (13.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	4 (12.5)	4 (10.5)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 18.0
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within an SOC/PT.
Note: A subject may be counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: Drug-related TEAEs are those with a relationship of ‘related’ or those that had a missing relationship.
PA0007 CSR Table 5.5

4.2.4.2.5 死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

4.2.4.2.6 重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な有害事象の一覧（FAS）を表 4.2-8 に示した。

BKZ 240mg/160mg 群の 1 例に 3 件の重篤な有害事象（滑りやすい場所で転倒したことによる関節脱臼、下肢骨折、手首関節骨折）が発現した。いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（PA0007 CSR Listing 7.2）。

表 4.2-8 重篤な有害事象一覧−FAS

被験者番号	性別 [a]/年齢 (歳)/人種 [b]/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]-00326	F/53/W/67.1	BKZ 240mg/160mg 群	関節脱臼	+24	高度	該当なし	回復	関連なし
			下肢骨折	+24	高度	該当なし	回復	関連なし
			手首関節骨折	+24	高度	該当なし	回復	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 18.0
a F：女性
b W：白人
Note: Rel. Day: numbers with no prefix are days from first dose + 1, '-' prefixed numbers are days before first dose, '+' prefixed numbers are days since last dose; '--'=missing.
PA0007 CSR Listing 7.2

4.2.4.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

4.2.4.2.8 その他の注目すべき有害事象

本試験では、注目すべき有害事象と治験薬投与期間との間に関連は認められなかった（PA0007 CSR Table 5.11、Table 5.12）。更に、治験薬投与との明確な関連を示す肝機能検査値の変動はなかった（PA0007 CSR Table 6.3）。

4.2.4.2.9 その他の安全性評価項目

4.2.4.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査（凝固能検査を含む）では、BKZ 群及び PBO 群共に、各検査項目の平均値はベースライン及びベースライン後のすべての評価時点でおおむね基準範囲内であった。BKZ 群及び PBO 群で各検査項目の測定値に特筆すべき差は認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。BKZ 群及び PBO 群共に、好中球数の平均値にベースラインからの臨床的に重要な減少はみられなかったものの、PBO 群と比較して BKZ 群では経時的に好中球数の平均値の減少が認められた。しかし、好中球数と用量又は投与期間との明確な関連は

認められなかった。BKZ 投与によるリンパ球数への経時的に明らかな影響はなかった（PA0007 CSR Table 6.1、Table 6.2）。

試験全体で、検査値がベースラインに基準範囲内であった被験者のほとんどで Week 9 又は 21（安全性追跡調査来院時）も基準範囲内であった（PA0007 CSR Table 6.4）。

血液学的検査に関連する注目すべき有害事象として、白血球減少症が全 BKZ 群の 1 例に、好中球減少症が全 BKZ 群の 5 例及び PBO 群の 1 例に発現した。その他、全 BKZ 群では貧血が 2 例に発現した（PA0007 CSR Listing 7.1）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学的検査では、BKZ 群及び PBO 群共に、各検査項目の平均値はベースライン及びベースライン後のすべての評価時点でおおむね基準範囲内であった。BKZ 群及び PBO 群で各検査項目の測定値に特筆すべき差は認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（PA0007 CSR Table 6.3）。

試験全体で、検査値がベースラインに基準範囲内であった被験者のほとんどで Week 9 又は 21（安全性追跡調査来院時）も基準範囲内であった（PA0007 CSR Table 6.5）。

血液生化学検査に関連する注目すべき有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が全 BKZ 群の 6 例及び PBO 群の 1 例に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が全 BKZ 群の 6 例に、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が全 BKZ 群の 2 例に発現した（PA0007 CSR Listing 7.1）。

（3） 尿検査

尿検査では、BKZ 群及び PBO 群共に、各検査項目の平均値はベースライン及びベースライン後のすべての評価時点でおおむね基準範囲内であった。BKZ 群及び PBO 群で各検査項目の測定値に特筆すべき差は認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（PA0007 CSR Listing 8.4）。

尿検査に関連する有害事象は、尿路感染が全 BKZ 群の 1 例に、尿路感染及び頻尿が PBO 群の 1 例に発現した（PA0007 CSR Listing 7.1）。

4.2.4.2.9.2 バイタルサイン

本試験では、バイタルサインに対する臨床的に重要な影響は認められなかった（PA0007 CSR Table 7.1、Table 7.2、Table 7.3）。

バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった（PA0007 CSR Table 5.2）。

4.2.4.2.9.3 12 誘導心電図

本試験では、心電図所見に対する臨床的に重要な影響は認められなかった（PA0007 CSR Table 7.4、Table 7.5、Table 7.6）。

心電図検査に関連する有害事象は認められなかった（PA0007 CSR Table 5.2）。

4.2.4.2.9.4　身体検査

本試験では、原疾患に伴う身体検査所見が散見されたが、臨床的に重要な影響は認められなかった（PA0007 CSR Listing 9.4）。

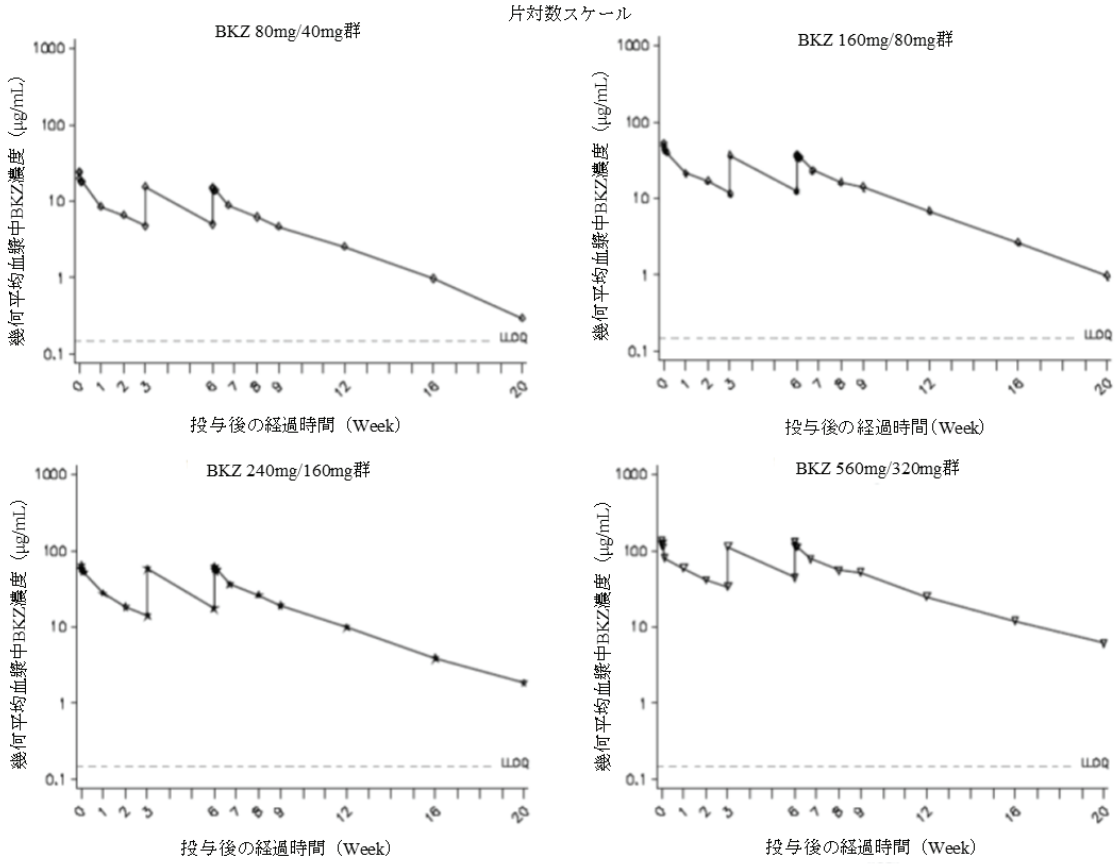
4.2.5　薬物動態

4.2.5.1　血漿中 BKZ 濃度

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 4.2-3 に、BKZ の PK パラメータ（PK-PPS）を表 4.2-9 に示した。

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移で血漿中 BKZ 濃度は用量に比例して増加し、検討した用量範囲で線形の消失相を示した。BKZ の消失半減期は約 24 日であった。BKZ 単回投与後の PK と比較して、BKZ 反復投与後の PK プロファイルに変化はなかった。

図 4.2-3　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PK-PPS



BKZ：ビメキズマブ、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: Means are only calculated if at least 1/3 of the concentrations were quantified at a respective timepoint.
PA0007 CSR Figure 1.3

表 4.2-9　BKZ の薬物動態パラメータ−PK-PPS

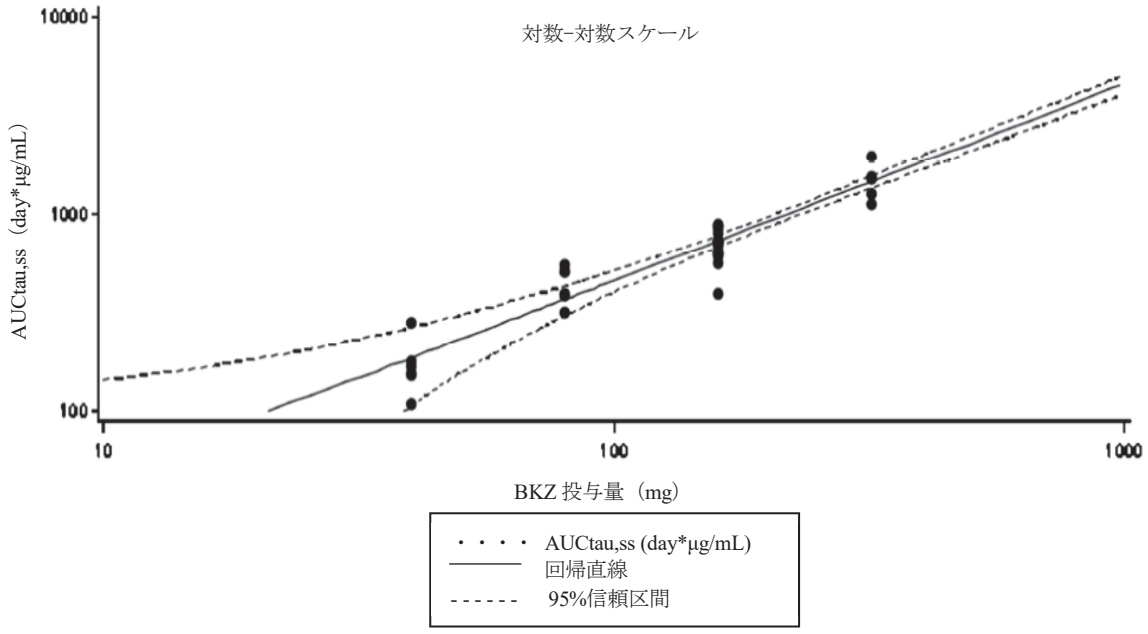
パラメータ (単位)	統計量	BKZ 80mg/40mg 群 N=6	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=20	BKZ 560mg/320mg 群 N=6
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	幾何平均値	16.33	39.02	66.16	134.2
	幾何変動係数 (%)	25.8	19.5	13.8	22.0
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	幾何平均値	4.696	14.15	19.42	52.51
	幾何変動係数 (%)	60.5	27.1	37.6	23.6
$AUC_{tau,ss}$ (day*μg/mL)	幾何平均値	167.1	435.1	691.5	1463
	幾何変動係数 (%)	31.4	21.8	18.5	18.9
t_{max} (day)	中央値	0.05210	0.2083	0.06250	0.04170
	(最小値, 最大値)	(0.417, 1.00)	(0.0417, 1.00)	(0.0417, 1.00)	(0.0417, 0.0625)

BKZ：ビメキズマブ、GeoMean：幾何平均値、GeoCV：幾何変動係数、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% are only calculated if at least two-thirds of the parameters are properly determined parameters (ie, noncalculated and nonflagged).
PA0007 CSR Table 3.2

3 回投与後（Day 43）の BKZ の用量比例性を図 4.2-4 に示した。

3 回投与後（Day 43）の $AUC_{tau,ss}$ は、用量に比例して増加した。検討した BKZ の用量範囲では、反復投与後のクリアランスは変化しなかった。

図 4.2-4　3 回投与後（Day 43）の BKZ の薬物動態パラメータの用量比例性−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
Note: $AUC_{tau,ss}$ was the area under the plasma concentration-time curve over the last dosing interval from Day 43 to Day 64 (42 to 63 days post-first dose).
PA0007 CSR Figure 1.5

4.2.6 薬力学

4.2.6.1 ACR 改善率

4.2.6.1.1 Bayesian 解析

Week 9 の ACRn(tr)（PD-PPS）について Bayesian 解析を行った結果、高用量併合 BKZ 群では、PBO 群と比較して ACRn(tr)の中央値が低く、有力な統計学的エビデンスが示された（PBO 群と差がある事後確率は 99.9%超）。更に、ACRn(tr)において高用量併合 BKZ 群と PBO 群との差の中央値が 0.31 を越える事後確率は 99.8%であった（PA0007 CSR Table 4.24）。

Week 9 の ACR20 改善率（PD-PPS）についても Bayesian 解析を行った。高用量併合 BKZ 群では、PBO 群と比較してより高い ACR20 改善率が得られた。PBO 群との間に差がある事後確率は 99.9%超であり、Week 9 の高用量併合 BKZ 群の ACR20 改善率が 64%超（95%信用区間：64.4%～92.1%）である有力な統計学的エビデンスが示された。更に、高用量併合 BKZ 群では、ACR20 改善率の PBO 群との差の中央値が 25%を越える事後確率は 99.9%であった（PA0007 CSR Table 4.25）。

4.2.6.1.2 ACR20、ACR50、ACR70 改善率

Week 9 及び 21 の ACR20 改善率（PD-PPS）を表 4.2-10 に、ACR20 改善率の経時的推移（PD-PPS）を図 4.2-5 に示した。

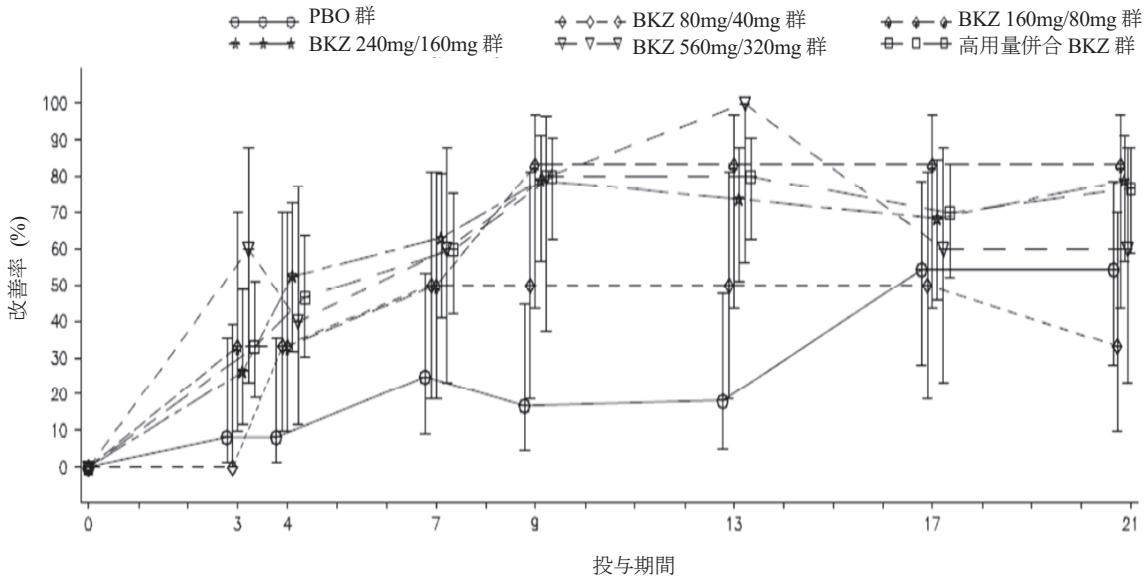
高用量併合 BKZ 群では、Week 9 までに ACR20 改善率が最高値に達し［80.0%（95%信頼区間：62.7%～90.5%）］、Week 21 まで持続した。PBO 群では、Week 17 に ACR20 改善率の上昇が認められたが、被験者数が少ない及び疾患のばらつきによるものと考えられた（PA0007 CSR Table 4.5）。

表 4.2-10　Week 9 及び 21 の ACR20 改善率–PD-PPS

		PBO 群 N=12	BKZ 80mg/40mg 群 N=6	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=19	BKZ 560mg/320mg 群 N=5	高用量併合 BKZ 群 N=30
Week 9 レスポンダー	n	12	6	6	19	5	30
	n (%)	2 (16.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	15 (78.9)	4 (80.0)	24 (80.0)
	95%信頼区間	4.7, 44.8	18.8, 81.2	43.6, 97.0	56.7, 91.5	37.6, 96.4	62.7, 90.5
Week 21 レスポンダー	n	11	6	6	19	5	30
	n (%)	6 (54.5)	2 (33.3)	5 (83.3)	15 (78.9)	3 (60.0)	23 (76.7)
	95%信頼区間	28.0, 78.7	9.7, 70.0	43.6, 97.0	56.7, 91.5	23.1, 88.2	59.1, 88.2

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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
Note: The 95% CI is calculated for the percent of responders using the Wilson approximation.
Note: Subject[redacted]-00320 (Placebo) is excluded from the analyses for all timepoints after Week 9 (Day 57) due to receiving prohibited concomitant medications.
Note: Baseline is the predose Day 1 result or, if missing, the Screening result.
PA0007 CSR Table 4.5

図 4.2-5　ACR20 改善率の経時的推移–PD-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
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
Note: Subject [redacted]-00320 (Placebo) is excluded from the analyses for all time points after Week 9 (Day 57) due to receiving prohibited concomitant medications.
PA0007 CSR Figure 2.4

Week 9 及び 21 の ACR50 改善率（PD-PPS）を表 4.2-11 に、ACR50 改善率の経時的推移（PD-PPS）を図 4.2-6 に示した。

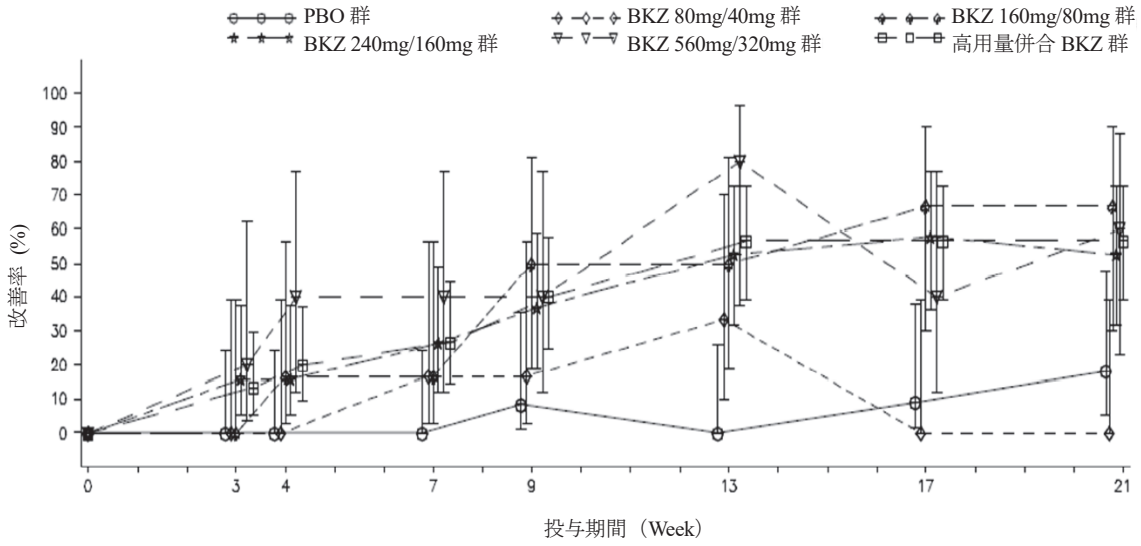
高用量併合 BKZ 群では、Week 13 までに ACR50 改善率が最高値に達し［56.7%（95%信頼区間：39.2%～72.6%）］、Week 21 まで持続した。Week 9 及び 21 の ACR50 改善率は、PBO 群と比較して高用量併合 BKZ 群で数値的に高かった（PA0007 CSR Table 4.5）。

表 4.2-11　Week 9 及び 21 の ACR50 改善率–PD-PPS

		PBO 群 N=12	BKZ 80mg/40mg 群 N=6	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=19	BKZ 560mg/320mg 群 N=5	高用量併合 BKZ 群 N=30
Week 9 レスポンダー	n n (%) 95%信頼区間	12 1 (8.3) 1.5, 35.4	6 1 (16.7) 3.0, 56.4	6 3 (50.0) 18.8, 81.2	19 7 (36.8) 19.1, 59.0	5 2 (40.0) 11.8, 76.9	30 12 (40.0) 24.6, 57.7
Week 21 レスポンダー	n n (%) 95%信頼区間	11 2 (18.2) 5.1, 47.7	6 0 0.0, 39.0	6 4 (66.7) 30.0, 90.3	19 10 (52.6) 31.7, 72.7	5 3 (60.0) 23.1, 88.2	30 17 (56.7) 39.2, 72.6

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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
Note: An ACR50 responder for a timepoint is also an ACR20 responder.
Note: The 95% CI is calculated for the percent of responders using the Wilson approximation.
Note: Subject [redacted]-00320 (Placebo) is excluded from the analyses for all timepoints after Week 9 (Day 57) due to receiving prohibited concomitant medications.
Note: Baseline is the predose Day 1 result or, if missing, the Screening result.
PA0007 CSR Table 4.5

図 4.2-6　ACR50 改善率の経時的推移–PD-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
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
Note: Subject [redacted]-00320 (Placebo) is excluded from the analyses for all time points after Week 9 (Day 57) due to receiving prohibited concomitant medications.
PA0007 CSR Figure 2.5

Week 9 及び 21 の ACR70 改善率（PD-PPS）を表 4.2-12 に、ACR70 改善率の経時的推移（PD-PPS）を図 4.2-7 に示した。

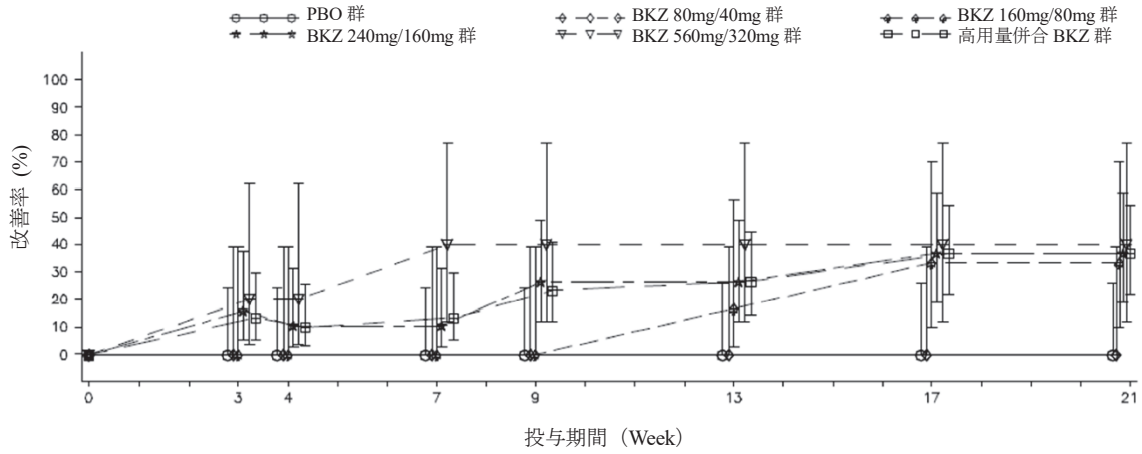
高用量併合 BKZ 群では、Week 17 までに ACR70 改善率が最高値に達し［36.7%（95%信頼区間：21.9%～54.5%）］、Week 21 まで持続した。一方、PBO 群では、いずれの評価時点でも ACR70 レスポンダーは認められなかった（PA0007 CSR Table 4.5）。

表 4.2-12　Week 9 及び 21 の ACR70 改善率–PD-PPS

		PBO 群 N=12	BKZ 80mg/40mg 群 N=6	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=19	BKZ 560mg/320mg 群 N=5	高用量併合 BKZ 群 N=30
Week 9 レスポンダー	n n (%) 95%信頼区間	12 0 0.0, 24.2	6 0 0.0, 39.0	6 0 0.0, 39.0	19 5 (26.3) 11.8, 48.8	5 2 (40.0) 11.8, 76.9	30 7 (23.3) 11.8, 40.9
Week 21 レスポンダー	n n (%) 95%信頼区間	11 0 0.0, 25.9	6 0 0.0, 39.0	6 2 (33.3) 9.7, 70.0	19 7 (36.8) 19.1, 59.0	5 2 (40.0) 11.8, 76.9	30 11 (36.7) 21.9, 54.5

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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
Note: An ACR70 responder for a timepoint is also an ACR50 and ACR20 responder.
Note: The 95% CI is calculated for the percent of responders using the Wilson approximation.
Note: Subject [redacted]-00320 (Placebo) is excluded from the analyses for all timepoints after Week 9 (Day 57) due to receiving prohibited concomitant medications.
Note: Baseline is the predose Day 1 result or, if missing, the Screening result.
PA0007 CSR Table 4.5

図 4.2-7　ACR70 改善率の経時的推移−PD-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
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
Note: Subject [redacted]-00320 (Placebo) is excluded from the analyses for all time points after Week 9 (Day 57) due to receiving prohibited concomitant medications.
PA0007 CSR Figure 2.6

4.2.6.2　DAS28（CRP）及び DAS28（赤血球沈降速度）

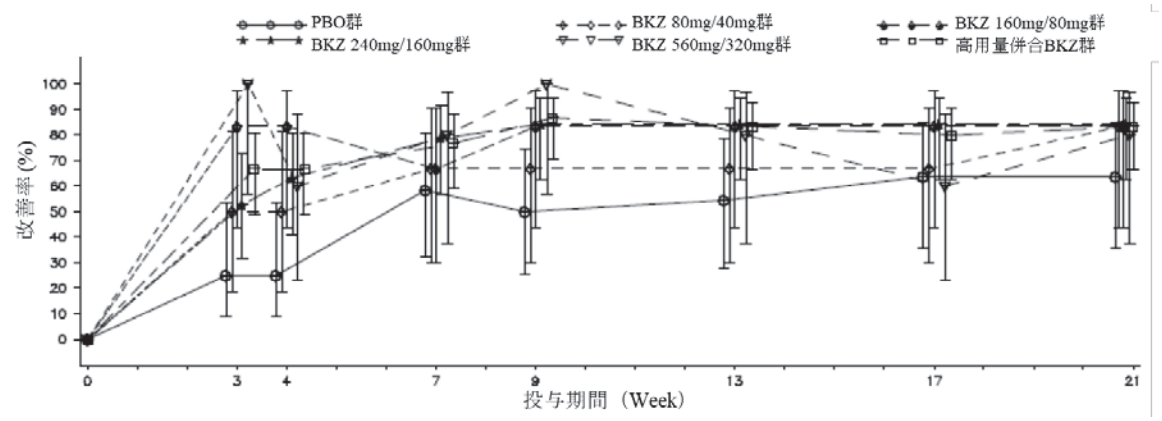
DAS28（CRP）及び DAS28（赤血球沈降速度）のベースラインからの改善（PD-PPS）は、PBO 群と比較して高用量併合 BKZ 群で若干大きかった（PA0007 CSR Table 4.7、Table 4.8）。

4.2.6.3　mPsARC 改善率

mPsARC 改善率の経時的推移（PD-PPS）を図 4.2-8 に示した。

高用量併合 BKZ 群では、PBO 群と比較して mPsARC が顕著に改善した。

図 4.2-8　mPsARC 改善率の経時的推移−PD-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、mPsARC：乾癬性関節炎奏効基準変法、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
Note: Subject [redacted]-00320 (Placebo) is excluded from the analyses for all time points after Week 9 (Day 57) due to receiving prohibited concomitant medications.
PA0007 CSR Figure 2.17

4.2.6.4 LEI

高用量併合 BKZ 群と PBO 群の間で、LEI（平均値）のベースラインからの改善（PD-PPS-付着部炎）に注目すべき差は認められなかった（PA0007 CSR Table 4.15、Figure 2.14）。

4.2.6.5 PASI 改善率

Week 9 及び 21 の PASI75 改善率（PD-PPS-病変）を表 4.2-13 に、PASI75 改善率の経時的推移（PD-PPS-病変）を図 4.2-9 に示した。

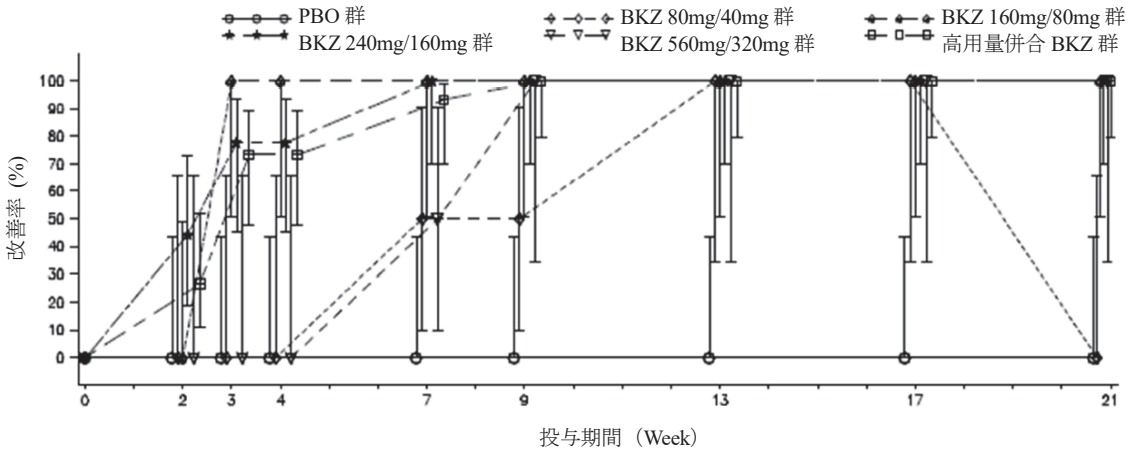
高用量併合 BKZ 群では、Week 9 までに PASI75 改善率が最高値に達し［100%（95%信頼区間：79.6%～100.0%）］、Week 21 まで持続した。一方、PBO 群では、いずれの評価時点でも PASI75 レスポンダーは認められなかった（PA0007 CSR Table 4.13）。

表 4.2-13　Week 9 及び 21 の PASI75 改善率–PD-PPS-病変

		PBO 群 N=10	BKZ 80mg/40mg 群 N=4	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=15	BKZ 560mg/320mg 群 N=5	高用量併合 BKZ 群 N=26
Week 9 レスポンダー	n n (%) 95%信頼区間	5 0 0.0, 43.4	2 1 (50.0) 9.5, 90.5	4 4 (100) 51.0, 100.0	9 9 (100) 70.1, 100.0	2 2 (100) 34.2, 100.0	15 15 (100) 79.6, 100.0
Week 21 レスポンダー	n n (%) 95%信頼区間	5 0 0.0, 43.4	2 0 0.0, 65.8	4 4 (100) 51.0, 100.0	9 9 (100) 70.1, 100.0	2 2 (100) 34.2, 100.0	15 15 (100) 79.6, 100.0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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
Note: PASI75 is only calculated for subjects with BSA ≥3% psoriasis involvement at Baseline.
Note: A PASI75 responder for a timepoint is also a PASI50 responder.
Note: The 95% CI is calculated for the percent of responders using the Wilson approximation.
Note: Baseline is the Day -1 result or, if missing, the Screening result.
PA0007 CSR Table 4.13

図 4.2-9　PASI75 改善率の経時的推移−PD-PPS-病変



幾何平均値±95%信頼区間
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
Note: PASI75 is only calculated for subjects with BSA ≥3% psoriasis involvement at Baseline.
PA0007 CSR Figure 2.12

Week 9 及び 21 の PASI90 改善率（PD-PPS-病変）を表 4.2-14 に、PASI90 改善率の経時的推移（PD-PPS-病変）を図 4.2-10 に示した。

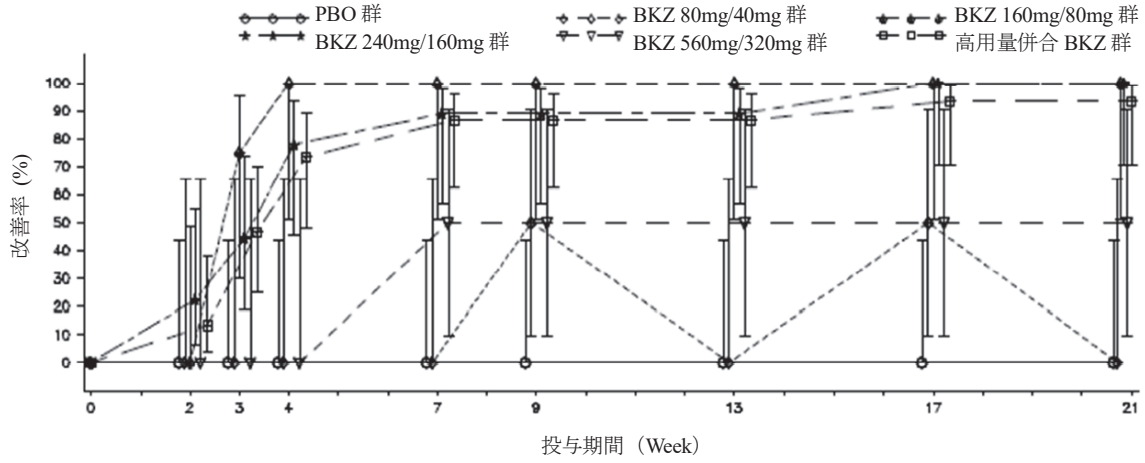
高用量併合 BKZ 群では、Week 7 までに PASI90 改善率が最高値近くまで上昇し［86.7%（95%信頼区間：62.1%～96.3%）］、Week 21 まで持続した。一方、PBO 群では、いずれの評価時点でも PASI90 レスポンダーは認められなかった（PA0007 CSR Table 4.13）。

表 4.2-14　Week 9 及び 21 の PASI90 改善率−PD-PPS-病変

		PBO 群 N=10	BKZ 80mg/40mg 群 N=4	BKZ 160mg/80mg 群 N=6	BKZ 240mg/160mg 群 N=15	BKZ 560mg/320mg 群 N=5	高用量併合 BKZ 群 N=26
Week 9 レスポンダー	n n (%) 95%信頼区間	5 0 0.0, 43.4	2 1 (50.0) 9.5, 90.5	4 4 (100) 51.0, 100.0	9 8 (88.9) 56.5, 98.0	2 1 (50.0) 9.5, 90.5	15 13 (86.7) 62.1, 96.3
Week 21 レスポンダー	n n (%) 95%信頼区間	5 0 0.0, 43.4	2 0 0.0, 65.8	4 4 (100) 51.0, 100.0	9 9 (100) 70.1, 100.0	2 1 (50.0) 9.5, 90.5	15 14 (93.3) 70.2, 98.8

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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
Note: PASI90 is only calculated for subjects with BSA ≥3% psoriasis involvement at Baseline.
Note: A PASI90 responder for a timepoint is also a PASI75 and PASI50 responder.
Note: The 95% CI is calculated for the percent of responders using the Wilson approximation.
Note: Baseline is the Day -1 result or, if missing, the Screening result.
PA0007 CSR Table 4.13

図 4.2-10　PASI90 改善率の経時的推移–PD-PPS-病変



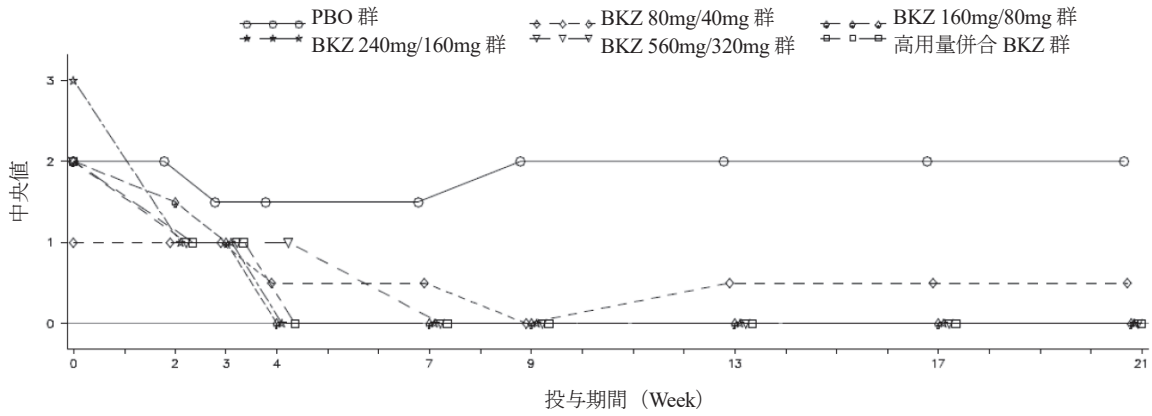
幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、PD-PPS：治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団
Note: PASI90 is only calculated for subjects with BSA ≥3% psoriasis involvement at Baseline.
PA0007 CSR Figure 2.13

4.2.6.6　PGAP

PGAP の経時的推移（PD-PPS）を図 4.2-11 に示した。

高用量併合 BKZ 群では、PBO 群と比較して PGAP が顕著に改善した。

図 4.2-11　PGAP の経時的推移–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、PGAP：乾癬に対する医師の包括的評価
Note: Subject [redacted]-00320 (Placebo) is excluded from the analyses for all time points after Week 9 (Day 57) due to receiving prohibited concomitant medications.
Note: The measurements obtained at Baseline (Day -1) are plotted at Week 0.
PA0007 CSR Figure 2.19

4.2.7　免疫原性

全 BKZ 群の 38 例中 4 例（10.5%）が抗 BKZ 抗体陽性（ベースライン後に 1 回以上抗 BKZ 抗体が認められた）であった（PA0007 CSR Table 3.5）。抗 BKZ 抗体が認められても、BKZ の PK に対

する影響はなかった（PA0007 CSR Listing 5.4、Listing 5.5）。炎症性サイトカイン IL-25 及び TGF-β1 の変動は、BKZ 投与による効果の発現と一致していた（PA0007 CSR Table 4.23、Figure 2.20）。

4.2.8 結論

関節症性乾癬を有する外国人被験者に BKZ を 560mg（負荷用量）及び 320mg（維持用量）までの用量で静脈内反復投与した時の忍容性は良好であり、安全性に関する懸念は認められなかった。

Bayesian 解析の結果、高用量併合 BKZ 群では PBO 群と比較して、Week 9 の ACR20 改善率が高く、ACRn(tr)が低かったことから（いずれも事後確率 99.9%超）、有力な統計学的エビデンスが示された。高用量併合 BKZ 群では、ACR20 改善率及び ACRn(tr)の PBO 群との差の中央値がそれぞれ 25%及び 0.31 を超える事後確率が 99.0%以上であった。

BKZ 投与後の PK は検討した用量範囲にわたって線形であり、BKZ 単回投与後の PK と比較して反復投与後の PK に変化はなかった。炎症性バイオマーカーの変動は予想と一致していた。

関節症性乾癬を有する外国人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。高用量併合 BKZ 群では、Week 9 の ACR20 改善率［95%信頼区間（以下同様）］が 80.0%（62.7%～90.5%）、ACR50 改善率が 40.0%（24.6%～57.7%）及び ACR70 改善率が 23.3%（11.8%～40.9%）であり、いずれも Week 21 まで持続又は更に改善した。また、高用量併合 BKZ 群では、Week 9 の PASI75 改善率が 100%（79.6%～100.0%）及び PASI90 改善率が 86.7%（62.1%～96.3%）であり、いずれも Week 21 まで持続した。

5. 外因性要因を検討した薬物動態試験報告書

5.1 UP0034 試験［外国人健康被験者を対象にビメキズマブ単回投与後にインフルエンザワクチンを接種した時の抗体応答を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、並行群間試験］（5.3.3.4.1：参考資料）

5.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 5.1-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 5.1-2 に示した。

表 5.1-1　試験方法の概略：UP0034 試験

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>標題</td><td>外国人健康被験者を対象にビメキズマブ単回投与後にインフルエンザワクチンを接種した時の抗体応答を評価する第 I 相、非盲検、無作為化、並行群間試験</td></tr>
<tr><td>開発の相</td><td>第 I 相</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：
· ビメキズマブ（BKZ）投与がインフルエンザワクチンの抗体産生に与える影響を評価する
副次目的：
· 外国人健康被験者に BKZ 320mg を単回皮下投与した時の PK を評価する
· 外国人健康被験者に BKZ 320mg を単回皮下投与した時の安全性及び忍容性を評価する</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>単施設、非盲検、無作為化、並行群間、単回投与</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>試験デザインの概要を下表に示す。
<table><tr><th>スクリーニング期間</th><th>入院日</th><th>治験薬投与期間 a（入院）</th><th>通院期間 b</th><th>安全性追跡調査来院 c</th></tr><tr><td>Day −28〜−1</td><td>Day −1</td><td>Day 1〜3</td><td>Day 8、15、22、29、43（ワクチン接種 4 週間後）、57 及び 85</td><td>Day 140</td></tr></table>a Day 1 に治験薬（BKZ 320mg）を単回皮下投与又は非投与
b 通院期間（Day 4〜85）は 7 回の規定の来院日（表 5.1-2 参照）に通院することとし、Day 15 に全被験者に対しインフルエンザワクチンを接種した。各来院日の許容期間は Day 15、22、29 及び 43 は±1 日、Day 57 及び 85 は±3 日とした
c 安全性追跡調査来院日は許容期間を±7 日とした

Day −28〜−1 の 28 日間をスクリーニング期間とし、スクリーニング検査（表 5.1-2）を実施した。Day 1 の治験薬投与前にインフルエンザワクチン特異抗体価を測定し、試験への参加が適格と判断された被験者は、BKZ 320mg 群又は非投与群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付けられた。BKZ 320mg 群に割り付けられた被験者は、Day 1 に治験薬の皮下投与を受けた。治験薬投与（又は非投与）の 2 週間後、不活化インフルエンザワクチンを左右いずれかの腕に筋肉内接種した。
治験薬投与後 48 時間まで被験者は入院による安全性モニタリングを受け、事前に規定された時点に PK 検体が採取された。通院期間中の各来院日には PK 検体の採取、並びにバイタルサイン、心電図、有害事象、併用薬及び併用療法による安全性の評価を実施した。また、事前に規定された来院日に、抗体価（インフルエンザワクチン特異抗体及び抗 BKZ 抗体）を測定した。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>外国人健康被験者</td></tr>
</table>

項目	内容
被験者数	計画例数：56 例 スクリーニング対象集団：137 例 無作為化解析対象集団（RS）：56 例（BKZ 320mg 群 28 例、BKZ 非投与群 28 例） 安全性解析対象集団（SS）：56 例 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：56 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：28 例
主な選択/除外基準	選択基準 1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性 2) 体重が 45kg 以上、BMI が 18～32kg/m^2 の者 3) スクリーニング期間中の既往歴（あらゆる慢性又は急性疾患を含む）、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査に基づき、治験責任医師により身体的及び精神的に健康であると判断された者 4) スクリーニング時の血液検査で、2 種類以上のインフルエンザワクチン特異抗体価 ［A 型（H3N2 又は H1N1）、B 型（Victoria 系統又は Yamagata 系統）］が 1：10 以下かつ試験開始前 2 週間にインフルエンザ様疾患を発症していない者 除外基準 1) BKZ の賦形剤に対する過敏症がある者 2) インフルエンザワクチンに対し全身性反応の既往歴がある者 3) 卵アレルギーの既往歴がある者 4) スクリーニング前 52 週間に何らかのワクチン接種を受けた者、又はスクリーニング前 2 年以内にインフルエンザワクチン接種を受けた者 5) 試験期間中に、非ステロイド性抗炎症薬（パラセタモールを除く）を使用する者又は使用する可能性を有する者 6) スクリーニング時又は Day −1 に血圧異常値が認められた者、又は心血管発作の高リスクを有する者 7) 消化管潰瘍又はその他の消化器疾患を有する者又は過去に有していた者 8) 心血管疾患又は脳血管疾患を有する者 9) スクリーニング前 14 日以内に何らかの活動性の感染症に罹患した者、又は治験実施計画書に規定する感染症の既往歴を有する者 10) スクリーニング時の結核検査で陽性若しくは結核の既往歴を有する者、急性／慢性のウイルス性 B 型／C 型肝炎若しくはヒト免疫不全ウイルス感染症の合併症を有する者、又はヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型陽性の者 11) ヘモグロビン低値［女性：10.5g/dL 未満（6.2mmol/L）、男性：13g/dL 未満（8.1mmol/L）］又は好中球数低値［1.5x10^9/L 未満（1500/μL 未満）］である者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： Day 1 に BKZ 320mg 群に割り付けられた被験者に対し、治験実施医療機関で治験薬（160mg 用量で 2 本）を単回皮下投与（左右の大腿部に 1 本ずつ注射）した。 Day 15［治験薬投与（又は非投与）の 2 週間後］に、全被験者に対し、不活化インフルエンザワクチンを左右いずれかの腕に筋肉内接種した。
試験期間		最長試験期間約 168 日間 · スクリーニング期間：28 日間（Day −28〜−1） · 入院日：Day −1 · 治験薬投与期間：3 日間（Day 1〜3、Day 1 に治験薬を投与） · 通院期間：Day 4〜85［Day 8、15、22、29、43、57 及び 85（Day 15 に全被験者に対しインフルエンザワクチンを接種。許容期間は Day 15、22、29 及び 43 が±1 日、Day 57 及び 85 が±3 日）］ · 安全性追跡調査来院：Day 140（許容期間は±7 日）
評価項目	薬力学	主要評価項目 · 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 副次評価項目 · インフルエンザワクチン特異抗体価の幾何平均値 その他の評価項目 · インフルエンザワクチン特異抗体保有被験者の割合
	薬物動態	主要評価項目 · 血漿中 BKZ 濃度 副次評価項目 · 血漿中濃度データからノンコンパートメント法を用いて PK パラメータ［$AUC_{(0\text{-}14d)}$、$AUC_{(0\text{-}28d)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$］を算出した。
	免疫原性	抗 BKZ 抗体
	安全性	主要評価項目 · 有害事象 その他の評価項目 · バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数及び体温） · 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · 12 誘導心電図

項目	内容
統計解析方法	解析対象集団の定義： RS：無作為に割り付けられた被験者 SS：治験薬を 1 回以上投与された被験者及び／又は本試験の一環としてインフルエンザワクチン接種を受けた被験者 PK-PPS：RS のうち、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、1 つ以上の PK パラメータを評価するのに十分な検体を有する被験者 PD-PPS：RS のうち、評価可能な抗体価測定用検体を有し、PD 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、1 回のインフルエンザワクチン接種を完了した被験者 解析方法： 連続変数は、被験者数、平均値（信頼区間）、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて投与群及び来院日別（一部は評価時点別）に要約した。薬物濃度については、幾何変動係数、幾何平均値及び幾何平均値の 95%信頼区間を用いて要約した。 カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合を用いて投与群及び来院日別（一部は評価時点別）に要約した。 各被験者のインフルエンザワクチン特異抗体価については投与群、評価時点及び血清型別に一覧表で示した。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有無についても血清型及び評価時点別に一覧表で示した。 すべての PD 解析で PD-PPS を対象とした。主要解析として、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ついて、投与群間で比較した。セロコンバージョン反応は、血清型全 4 種類中 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。カイ二乗検定を用いて、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の BKZ 非投与群に対する BKZ 320mg 群の差とその 95%信頼区間を算出した。ワクチン接種後 4 週の時点で群間差の 95%信頼区間の下限値が −40%を上回る場合に、非劣性と結論付けた。カイ二乗検定によるレスポンダー数の期待値が 5 未満であったため、Fisher の直接確率検定を用いた p 値も示した。また、各血清型についても同様の解析を行った。各血清型について、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投与群別に棒グラフで示した。 副次解析として、ワクチン接種後のインフルエンザワクチン特異抗体価の幾何平均値を投与群間で比較した。抗体価の幾何平均値を評価時点及び血清型別に要約した。投与群別に、血清型別の抗体価の幾何平均値の推移を線形スケール（95%信頼区間の表示あり）及び片対数スケール（95%信頼区間の表示なし）で示した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	探索的解析として、各投与群でインフルエンザワクチン特異抗体保有被験者の割合を比較し、BKZ 非投与群に対する BKZ 320mg 群の差を血清型別に算出した。インフルエンザワクチン特異抗体保有被験者は、抗体価が 1：40 以上となった被験者と定義し、その割合を投与群、評価時点及び血清型別に要約した。 PK 解析は PK-PPS を対象とした。BKZ 320mg 群の血漿中 BKZ 濃度時間推移を要約し、血漿中 BKZ 濃度を検体採取時点別に要約した。各被験者の薬物濃度、PK パラメータ及び治験薬投与時間に対する実際の検体採取時間を一覧にすると共に図で示した。各被験者の血漿中 BKZ 濃度時間推移を図で示すと共に血漿中 BKZ 濃度時間推移の記述統計量を要約した。 抗 BKZ 抗体は SS を対象に一覧を示し、PK-PPS を対象に要約した。抗 BKZ 抗体は、3 段階（スクリーニング、確認及び抗体価測定）の分析法を用いて測定した。抗 BKZ 抗体の測定結果（分析法の各段階の結果を含む）について投与群及び評価時点別に一覧で示した。 安全性解析は SS を対象とした。治験薬の最終投与 140 日以降に発現した有害事象は治験薬投与後に発現した有害事象とは扱わず、集計表に含めなかった。
治験責任医師	1 名
治験実施医療機関	1 医療機関（米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 4 月～2019 年 10 月

表 5.1-2　観察・検査実施スケジュール

実施項目	スクリーニング期間	入院日	治験薬投与期間 (入院)			通院期間					SFU 来院 /EOS/WD
	Day −28〜−1	Day −1	Day 1		Day 1〜3 投与後	Day 8	Day 15 (±1 日)	Day 22 及び 29 (±1 日)	Day 43 (±1 日)	Day 57 及び 85 (±3 日)	Day 140 (±7 日)
			BKZ 投与前	BKZ 投与 (0h)[a]							
外来／入院	外来	入院				外来					
文書同意取得	X										
人口統計学的特性及びベースライン特性 (生活習慣、妊娠の可能性、身長、体重及び BMI を含む)	X										
選択／除外基準の確認	X	X	X								
被験者識別カード付与		X									
既往歴／手術歴、過去に使用した薬剤	X										
尿中薬物及びアルコールスクリーニング	X[f]	X[f]									
結核検査	X[f]										
結核アンケート	X										X
身体検査	X								X		X
バイタルサイン[b]	X	X	X		X		X		X		X
血液学的検査、血液生化学検査	X[d]	X[d]	X[d]		X[c, d]		X[d]		X[d]	X[d]	X[d]
尿検査	X	X	X		X		X		X	X	X
血清学検査 (HIV 抗体、B 型／C 型肝炎、HTLV-1)	X[f]										
12 誘導心電図[b]	X	X	X		X		X		X		X
妊娠検査	X (血清)	X (尿)					X (尿)	X (尿)[e]	X (尿)	X (尿)	X (尿)
割付け			X								
治験薬投与				X							
ワクチン接種							X				
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬／併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK 用検体採取[f]			X		X	X	X	X	X	X	X
抗 BKZ 抗体用検体採取[g]			X				X	X	X	X	X
インフルエンザワクチン特異抗体価[h]	X		X				X[i]	X	X	X	X

BKZ：ビメキズマブ、ECG：心電図、EOS：試験終了、HTLV-1：ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型、SFU：安全性追跡調査、WD：試験中止

a If applicable.

b During the In-Clinic Treatment Period, vital signs (blood pressure, pulse rate, respiratory rate, and body temperature) and ECGs were measured predose and at 1, 6, 12, 24, and 48 hours postdose.

c During the In-Clinic Treatment Period, hematology, serum chemistry, and urinalysis were measured at predose and 48 hours after the sc injection/no treatment.

d Study participants were to have been fasted from all food and drink with the exception of water for at least 8 hours prior to taking samples for clinical laboratory assessment.
e Day 29 only.
f The PK sampling time points were as follows: predose, 5, 24, and 48 hours, and on Days 8, 15, 22, 29, 43, 57, 85, and 140 after sc administration.
g Anti-bimekizumab antibodies were detected using the PK samples that were collected predose and on Days 15, 29, 43, 57, 85, and 140.
h Study participant had at least 2 influenza antibody titers (H3N2, H1N1, B1, or B2 serotype) ≤1/10 at the Screening Visit and had not developed any flu-like illness 2 weeks before the start of the study.
i Sample was to be collected prior to administration of vaccination.
UP0034 CSR Table 3-1

5.1.2 被験者の構成

5.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由（RS）を表 5.1-3 に示した。

試験参加の文書同意が得られた 137 例についてスクリーニング検査を実施した。このうち、56 例（BKZ 非投与群及び BKZ 320mg 群に各 28 例）が無作為に割り付けられた。BKZ 非投与群の 26 例（92.9%）及び BKZ 320mg 群の 28 例（100%）が試験を完了した。BKZ 非投与群の 2 例（7.1%）が追跡不能により試験を中止した。有害事象、効果不十分、治験実施計画書からの重大な逸脱、同意撤回、その他の理由により試験を中止した被験者はいなかった。

表 5.1-3 被験者の内訳及び中止理由−RS

	BKZ 非投与群 N=28 n (%)	BKZ 320mg 群 N=28 n (%)
無作為化例	28 (100)	28 (100)
完了例	26 (92.9)	28 (100)
中止例	2 (7.1)	0
主な中止理由		
追跡不能例	2 (7.1)	0

BKZ：ビメキズマブ、RS：無作為化解析対象集団、SFU：安全性追跡調査
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.
Note: Study start for each study participant was the time of informed consent. A study participant had completed the study when they completed all visits up to and including the SFU Visit.
UP0034 CSR Table 1.4

5.1.3 被験者背景

5.1.3.1 人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（RS）を表 5.1-4 に示した。

全被験者の平均年齢は 40.8 歳（範囲：23～55 歳）であった。約半数の被験者が男性（46.4%）であり、多くの被験者が白人（60.7%）であった。平均体重は 78.61kg、平均身長は 168.99cm、平均 BMI は 27.45kg/m^2 であった。各投与群の人口統計学的特性に大きな違いはなかった。

表 5.1-4　人口統計学的特性−RS

		BKZ 非投与群 N=28	BKZ 320mg 群 N=28	全被験者 N=56
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	41.5 (9.4) 42.0 24, 55	40.1 (10.1) 40.5 23, 53	40.8 (9.6) 41.0 23, 55
年齢カテゴリー[a] n (%)	18〜65 歳未満 65〜85 歳未満 85 歳以上	28 (100) 0 0	28 (100) 0 0	56 (100) 0 0
年齢カテゴリー[b] n (%)	18 歳以下 19〜65 歳未満 65 歳以上	0 28 (100) 0	0 28 (100) 0	0 56 (100) 0
性別 n (%)	男性 女性	14 (50.0) 14 (50.0)	12 (42.9) 16 (57.1)	26 (46.4) 30 (53.6)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	77.79 (11.73) 74.65 61.6, 115.9	79.43 (13.51) 78.25 51.1, 112.8	78.61 (12.57) 77.20 51.1, 115.9
身長 (cm)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	168.41 (9.44) 168.40 153.8, 195.0	169.56 (11.96) 167.45 152.6, 204.6	168.99 (10.69) 167.80 152.6, 204.6
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	27.39 (2.94) 26.75 21.9, 32.0	27.52 (3.00) 28.35 19.1, 31.1	27.45 (2.94) 27.70 19.1, 32.0
人種 n (%)	白人 黒人 その他	19 (67.9) 6 (21.4) 3 (10.7)	15 (53.6) 12 (42.9) 1 (3.6)	34 (60.7) 18 (32.1) 4 (7.1)
民族 n (%)	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	14 (50.0) 14 (50.0)	13 (46.4) 15 (53.6)	27 (48.2) 29 (51.8)

BKZ：ビメキズマブ、RS：無作為化解析対象集団
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 European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database age categories.
b Clinicaltrials.gov age categories.
UP0034 CSR Table 2.1

5.1.3.2　ベースライン特性

全被験者のうち、多くの被験者がアルコール摂取（41 例、73.2%）及びカフェイン飲料摂取（35 例、62.5%）をしており、喫煙経験なし（48 例、85.7%）又は違法薬物経験なし（54 例、96.4%）であった。各投与群の生活習慣の傾向に大きな違いはなかった（UP0034 CSR Table 2.2）。

5.1.4　薬力学

5.1.4.1　主要評価項目

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（PD-PPS）を表 5.1-5 に示した。

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は、BKZ 非投与群で 88.89%、BKZ 320mg 群で 85.71%であり、投与群間で重要な差は認められなかった。

表 5.1-5　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−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=28)	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.
UP0034 CSR Table 4.3.2

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血清型別の被験者の割合を表 5.1-6 に示した。

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は、BKZ 非投与群と比較して BKZ 320mg 群で同様又は大きく、投与群間で差は認められなかった。

表 5.1-6　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血清型別の被験者の割合−PD-PPS

血清型 評価時点	BKZ 非投与群 N=28 n/Nsub (%)	BKZ 320mg 群 N=28 n/Nsub (%)	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)
H3N2					
Day 43	21/27 (77.78)	20/28 (71.43)	−6.35 (−29.28, 16.58)	0.589	0.758
H1N1					
Day 43	21/27 (77.78)	26/28 (92.86)	15.08 (−3.28, 33.43)	0.113 [a]	0.143
B/Yamagata					
Day 43	14/27 (51.85)	18/28 (64.29)	12.43 (−13.45, 38.32)	0.350	0.418
B/Victoria					
Day 43	13/27 (48.15)	19/28 (67.86)	19.71 (−5.87, 45.29)	0.139	0.176

BKZ：ビメキズマブ、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 achieving seroprotective status. Nsub=number of participants with a nonmissing measurement at the visit.
Note: Participants achieving seroprotective status defined as participants with either a pre-vaccination HI titer ≤1/10 and post-vaccination HI titer ≥1/40 or a pre-vaccination HI titer >1/10 and a ≥4-fold increase in HI titer after vaccination.
Note: Chi-square test was performed on the proportion of study participants who achieved seroconversion between “BKZ 320mg” (Test) vs “No Treatment” (Reference) groups.
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.
UP0034 CSR Table 4.3.1

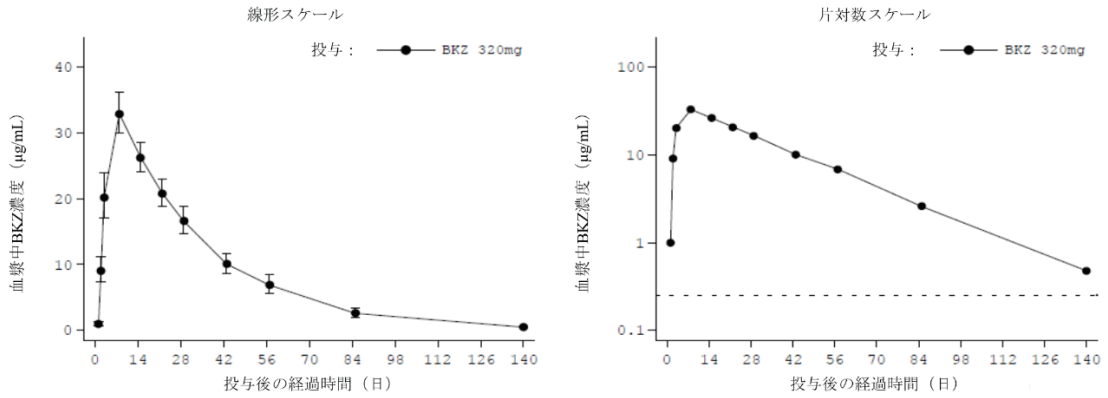
5.1.5　薬物動態

5.1.5.1　血漿中 BKZ 濃度

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 5.1-1 に示した。

本試験の血漿中 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。

図 5.1-1　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、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
Note: The dashed line in semi-log plot represents LLOQ (0.250 μg/mL); error bar in the linear plot represents 95% CI of geometric mean.
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.
UP0034 CSR Figure 1.1.3

5.1.6　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況別の被験者の割合を表 5.1-7 に示した。

BKZ の投与を受けた被験者 28 例のうち、治験薬投与後に抗 BKZ 抗体陽性となった被験者は 5 例（17.9%）であった。治験薬投与前に抗 BKZ 抗体陽性であった被験者はいなかった。治験薬投与後に抗 BKZ 抗体陽性となった 5 例のうち、2 例は Day 29 に、1 例は Day 43 に、2 例は Day 140 に初めて陽性となった（UP0034 CSR Table 4.2.2）。

表 5.1-7　抗 BKZ 抗体の発現状況別の被験者の割合–PK-PPS

抗 BKZ 抗体の発現状況	BKZ 320mg 群 N=28 n (%)
陰性	23 (82.1)
陽性（投与後）	5 (17.9)
治験薬投与前に陰性で、投与後に陽性となった被験者	5 (17.9)

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: 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.
UP0034 CSR Table 4.2.3

5.1.7　安全性

5.1.7.1　曝露状況

被験者は、Day 1 に BKZ 320mg 群又は非投与群に割り付けられ、BKZ 320mg 群の被験者は治験薬の単回皮下投与を受けた。Day 15［治験薬投与（又は非投与）2 週間後］に、全被験者が不活化インフルエンザワクチンの接種を受けた。

5.1.7.2　有害事象

本試験では MedDRA version 19.0 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

5.1.7.2.1　有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（SS）を表 5.1-8 に示した。

有害事象発現率は、BKZ 非投与群で 39.3%（11 例 16 件）、BKZ 320mg 群で 50.0%（14 例 38 件）であった。このうち、BKZ 320mg 群の 7 例（25.0%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。試験期間中に重篤な有害事象、高度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は報告されなかった。

なお、追跡不能となった BKZ 非投与群の 1 例で報告された有害事象（悪心、疲労及び冷汗）は、重篤／非重篤、重症度及び治験薬との因果関係の評価が未実施であったため、当該事象を重篤な有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象として集計に含めた（UP0034 CSR Listing 7.1）。

表 5.1-8　有害事象発現例数の概要–SS

	BKZ 非投与群 N=28 n (%) [#]	BKZ 320mg 群 N=28 n (%) [#]
すべての有害事象	11 (39.3) [16]	14 (50.0) [38]
重篤な有害事象	1 (3.6) [3] [a]	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	1 (3.6) [3] [a]	7 (25.0) [8]
高度の有害事象	1 (3.6) [3] [a]	0
全死亡（有害事象による）	0	0
死亡（治験薬投与後に発現した有害事象による）	0	0

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、SAE：重篤な有害事象、SS：安全性解析対象集団、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 in that category.
Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
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 The values for “serious,” “severity,” and relationship to IMP were missing for 1 study participant who was lost to follow up; therefore, the TEAEs of nausea, fatigue, and cold sweat were summarized as IMP-related severe SAEs (Listing 7.1).
UP0034 CSR Table 5.1

5.1.7.2.2　比較的よくみられる有害事象

いずれかの投与群で 2 例以上発現した有害事象（SS）を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 5.1-9 示した。

本試験で多く認められた有害事象（PT）は、頭痛（BKZ 非投与群で 1 例、BKZ 320mg 群で 3 例）及び筋肉痛（各投与群で 2 例）であった。その他に、BKZ 非投与群では悪心が 2 例に認められ、BKZ 320mg 群ではウイルス感染、節足動物咬傷及び不安が各 2 例に認められた。

表 5.1-9　SOC 及び PT 別の有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上発現）–SS

SOC PT	BKZ 非投与群 N=28 n (%) [#]	BKZ 320mg 群 N=28 n (%) [#]
すべての有害事象	11 (39.3) [16]	14 (50.0) [38]
神経系障害	1 (3.6) [1]	4 (14.3) [9]
頭痛	1 (3.6) [1]	3 (10.7) [7]
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.1) [2]	2 (7.1) [2]
筋肉痛	2 (7.1) [2]	2 (7.1) [2]
胃腸障害	2 (7.1) [2]	1 (3.6) [2]
悪心	2 (7.1) [2]	0
感染症および寄生虫症	1 (3.6) [1]	6 (21.4) [9]
ウイルス感染	0	2 (7.1) [2]
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.6) [1]	4 (14.3) [5]
節足動物咬傷	0	2 (7.1) [2]
精神障害	0	2 (7.1) [3]
不安	0	2 (7.1) [3]

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver 19.0
Note: n=Number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category. #=Number of individual occurrences of the TEAE.
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.
UP0034 CSR Table 5.3

5.1.7.2.3　重症度別の有害事象

本試験では、軽度の有害事象が BKZ 非投与群で 5 例（17.9%）、BKZ 320mg 群で 4 例（14.3%）に、中等度の有害事象が BKZ 非投与群で 5 例（17.9%）、BKZ 320mg 群で 10 例（35.7%）に認められた（UP0034 CSR Table 5.17）。

重症度の評価未実施のため「高度」として集計した追跡不能例（BKZ 非投与群 1 例）を除き、本試験では高度の有害事象は報告されなかった。

5.1.7.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬との因果関係の評価未実施のため「関連あり」として集計した追跡不能例（BKZ 非投与群 1 例）以外に、本試験では治験薬と関連ありと判断された有害事象が BKZ 320mg 群で 7 例（25.0%）に 8 件報告された（UP0034 CSR Table 5.1、Table 5.20）。

2 例以上に発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT）は筋肉痛（2 例）のみであり、その他に疲労、注射部位疼痛、季節性アレルギー、ウイルス感染、味覚異常及び無力症が各 1 例に認められた。

5.1.7.2.5　死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

5.1.7.2.6　重篤な有害事象

重篤／非重篤の評価未実施のため「重篤」として集計した追跡不能例（BKZ 非投与群 1 例）を除き、本試験では重篤な有害事象の報告はなかった。

5.1.7.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

5.1.7.2.8 その他の注目すべき有害事象

本試験では重篤な感染症、日和見感染症、真菌感染症、結核、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、神経精神系事象（特にうつ病及び自殺）、炎症性腸疾患及びアナフィラキシー反応は認められなかった。

肝臓系事象については、BKZ 非投与群の 1 例に非重篤の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（中等度）及び血中アルカリホスファターゼ増加（軽度）が認められ、いずれも転帰は回復であった。なお、BKZ 320mg 群では肝臓系事象は認められなかった（UP0034 CSR Table 5.16、Listing 7.1）。

5.1.7.2.9 その他の安全性評価項目

5.1.7.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査では、検査項目の平均値の経時変化に投与群間で特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0034 CSR Table 6.1）。

試験全体で、血液学的検査の検査値にベースラインからの特筆すべき変動は認められなかった（UP0034 CSR Table 6.4.1）。

血液学的検査に関連する有害事象は認められなかった（UP0034 CSR Table 5.3）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査では、検査項目の平均値の経時変化に投与群間で特筆すべき違いは認められず、一貫性のある又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0034 CSR Table 6.2）。

試験全体で、血液生化学検査の検査値にベースラインからの特筆すべき変動は認められなかった（UP0034 CSR Table 6.4.2）。

本試験では、Hy’s Law の基準に該当する肝機能検査値の上昇は認められなかったが、BKZ 320mg 群の 2 例で AST が基準範囲上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍未満であった（UP0034 CSR Table 6.3）。

血液生化学検査に関連する有害事象が BKZ 非投与群で 3 例（軽度又は中等度の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加及び血中トリグリセリド増加）、BKZ 320mg 群で 1 例（中等度の筋酵素上昇）に認められた。いずれの有害事象も非重篤であり、試験中止に至らず、治験薬と関連なしと判断された（UP0034 CSR Table 5.3、Listing 7.1）。

（3） 尿検査

尿検査では、臨床的に問題となる所見は認められなかった（UP0034 CSR Listing 8.3）。

尿検査の検査値にベースラインからの特筆すべき変動は認められなかった（UP0034 CSR Table 6.4.3）。

尿検査に関連する有害事象として、BKZ 320mg 群の 1 例に尿路感染（非重篤）が認められた。重症度は中等度で、試験中止に至らなかった。また、治験薬と関連なしと判断された（UP0034 CSR Table 5.3、Listing 7.1）。

5.1.7.2.9.2 バイタルサイン

ベースラインでは、バイタルサインの検査項目の平均値に投与群間で特筆すべき違いは認められず、いずれの投与群でも試験期間を通じて臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0034 CSR Table 7.1）。

バイタルサインに関連する臨床的に重要な所見は認められなかった（UP0034 CSR Table 7.2）。

5.1.7.2.9.3 12 誘導心電図

ベースラインでは、心電図検査の検査項目の平均値に投与群間で特筆すべき違いは認められず、いずれの投与群でも試験期間を通じて臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（UP0034 CSR Table 7.3.1）。

心電図検査に関連する有害事象及び臨床的に重要な所見は認められなかった（UP0034 CSR Table 5.3、Table 7.3.2）。

5.1.8 結論

BKZ 320mg 群と 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大きな差はなかった。また、4 種類の血清型のいずれでも、インフルエンザワクチン特異抗体の産生に投与群間で差はなかった。

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。

抗 BKZ 抗体の発現率は低かった。

BKZ 320mg を単回皮下投与した時の安全性及び忍容性は良好であり、既知の BKZ の安全性プロファイルに基づく新たな懸念は認められなかった。

6. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

6.1 PS0016 試験［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ビメキズマブの薬力学反応の経時的推移、安全性及び薬物動態を評価する第 IIa 相、多施設共同、被験者／医師盲検、無作為化試験］（5.3.5.1.1：評価資料）

6.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 6.1-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 6.1-2 に示した。

表 6.1-1　試験方法の概略：PS0016 試験

項目	内容
標題	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ビメキズマブの薬力学反応の経時的推移、安全性及び薬物動態を評価する第 IIa 相、多施設共同、被験者／医師盲検、無作為化試験
開発の相	第 IIa 相
目的	主要目的： 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、ベースライン及び Week 4 にビメキズマブ（BKZ）を投与した後、28 週間にわたり PASI スコアの経時的推移を評価する 副次目的： · 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、ベースライン、Week 4 及び 16 に BKZ を投与した後、28 週間にわたり PASI スコアの経時的推移を評価する · BKZ の PK 及び免疫原性を評価する · BKZ の安全性及び忍容性を評価する その他の目的： · 遺伝子及び蛋白質発現に対する BKZ の影響を評価し、ゲノムバイオマーカー、遺伝子バイオマーカー及びプロテオミクスバイオマーカーと、疾患生物学、薬物療法、炎症反応及び免疫反応との関係を探索する
試験デザイン	多施設共同、被験者／医師盲検、無作為化
試験方法	試験デザインの概要を図 6.1-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（最長 4 週間）、治療期間（28 週間）及び安全性追跡調査期間（治験薬最終投与後 20 週間）で構成された。Week 20 から 28 週間の治療期間の最終日までの間に、適格と判断された被験者は継続試験（PS0018 試験）への登録が認められた。 スクリーニング期間中に臨床検査データ（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を入手し、過去に乾癬性関節症の治療を受けていた場合は、非ステロイド性抗炎症薬の投与量が一定であることを確認した。 治療期間中、被験者は盲検下で以下のいずれかの群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。 · BKZ 320mg + プラセボ（PBO）群：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 · BKZ 320mg 群：ベースライン、Week 4 及び 16 に BKZ 320mg を皮下投与

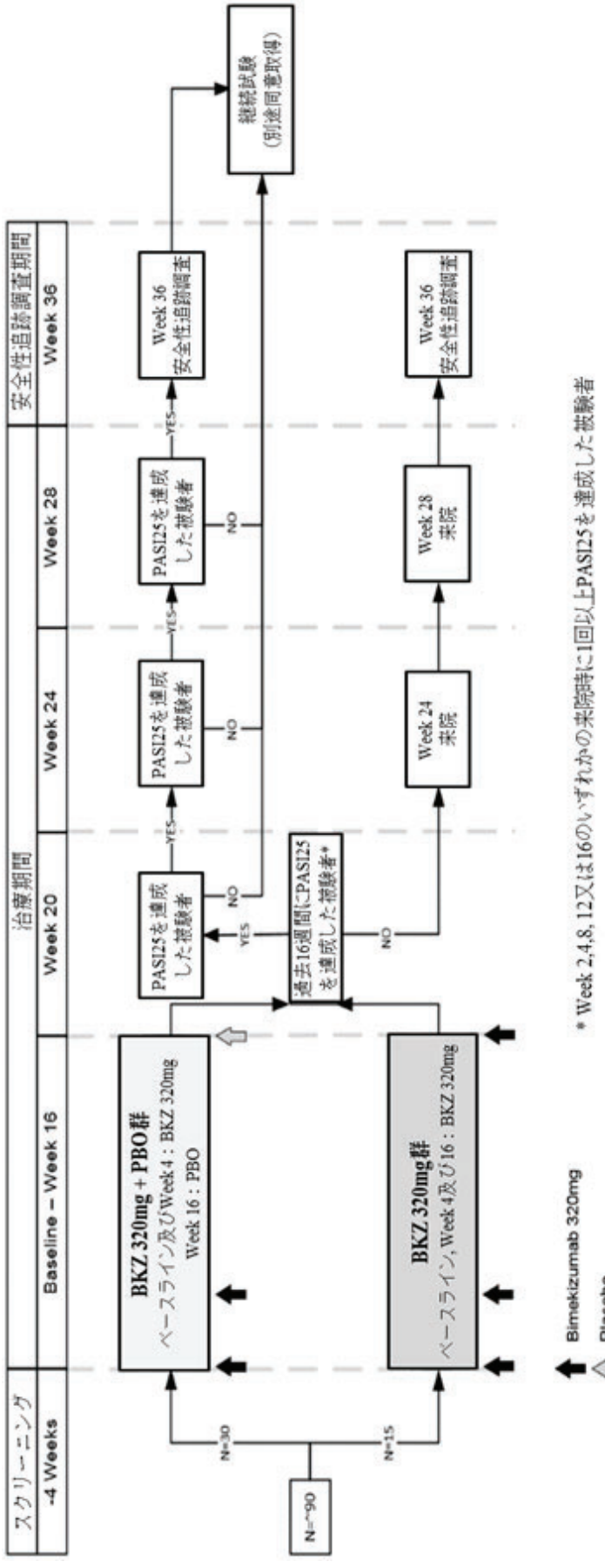
項目	内容
試験方法 (続き)	Week 20～28 において、Week 20 より前のいずれかの来院時に PASI 25 の改善がみられたが再燃した被験者（PASI 25 改善未満に戻った被験者と定義）は、再燃がみられた来院時に Week 20、24 又は 28 の試験評価を実施し、その後、継続試験に移行した。継続試験への参加が適格であると判断された被験者は、継続試験に移行する前に安全性追跡調査で評価を受けた。Week 20 より前のいずれかの来院時に PASI 25 改善がみられなかった被験者は、継続試験への参加は不適格とした。継続試験に登録されなかった被験者はすべて、Week 36 の安全性追跡調査の来院まで本試験を継続した。 試験を早期中止した被験者は、早期中止来院（すなわち、Week 36）の評価を実施し、安全性追跡調査期間に移行した。 継続試験に移行しなかった被験者はすべて（治験薬の投与を中止した被験者を含む）、治験薬（BKZ 又は PBO）の最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施した。
対象	中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者
被験者数	計画例数：45 例 登録解析対象集団（ES）：73 例 無作為化解析対象集団（RS）：49 例（BKZ 320mg + PBO 群 32 例、BKZ 320mg 群 17 例） 安全性解析対象集団（SS）：49 例 最大の解析対象集団（FAS）：49 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：49 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：49 例 治験実施計画書に適合した薬力学解析対象集団（PD-PPS）：48 例
主な選択/除外基準	選択基準： 1) 18 歳以上の男性及び女性 2) スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヵ月以上経過している者 3) PASI スコアが 12 以上、体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 10%以上、医師による全般的評価（IGA）スコアが 5 段階中 3 以上の者 4) 乾癬の全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となり得る者 除外基準： 1) 乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬又は薬剤性乾癬を有する者 2) 活動性感染症（感冒以外）が疑われる徴候若しくは症状が認められる者、又は治験薬投与開始前 2 週間以内に抗生物質の全身投与が必要な感染症に罹患した者 3) 慢性若しくは再発性感染症の既往歴を有する者、又はベースライン来院前 6 ヵ月以内に生命を脅かす感染症（帯状疱疹を含む）に罹患した者 4) 活動性感染症の既往歴がある者又は現在臨床的に活動性の感染症に罹患している者 5) 急性若しくは慢性の B 型若しくは C 型肝炎、又は HIV 感染を合併している者 6) スクリーニング時に結核感染の既往歴若しくは高リスクを有する者、結核感染を疑うエビデンスを有する者、又は潜伏結核を有する者 7) 過去に自殺企図歴がある者、最近自殺念慮を有していた者又は中等度～重度のうつ病に罹患した者 8) リンパ増殖性疾患を有する者、免疫抑制状態の者又は悪性腫瘍の既往歴を有する者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted] 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は、投与来院時（ベースライン、Week 4 及び 16）に医療従事者により側腹壁又は大腿上部の外側に皮下投与された。 ベースライン及び Week 4 では、すべての被験者が BKZ 320mg の投与を受けた。 Week 16 では、PASI スコアの経時的変化を評価するため、被験者は PBO（BKZ 320mg + PBO 群）又は BKZ 320mg（BKZ 320mg 群）の投与を受けた。 ベースライン及び Week 4 では投与間隔を 24 日以上開けることとした。
試験期間		最長試験期間 40 週間 · スクリーニング期間：最長 4 週間 · 治療期間：28 週間 · 安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施
評価項目	有効性	主要評価項目： · Week 28 の PASI スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： · Week 16 の PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率（PASI スコアがベースラインから 75%以上、90%以上及び 100%改善した被験者の割合） · Week 16 の IGA 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］ その他の評価項目： · Week 2～36 の PASI スコアのベースラインからの経時的変化量及び変化率 · Week 2、4、8、12、20、24、28 及び 36 の PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率 · Week 2～36 の PASI25 及び PASI50 改善率 · Week 2、4、8、12、20、24、28 及び 36 の IGA 改善率 · Week 2～36 の IGA スコアのベースラインからの経時的推移 · Week 2～36 の病変 BSA のベースラインからの経時的変化量 · 不安のスクリーニング尺度（HADS-A）及びうつのスクリーニング尺度（HADS-D）スコアのベースラインからの変化 · ベースライン後の来院時（Week 4～36）に HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満（正常）となった被験者の割合
	安全性	· 有害事象 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン · 身体所見 · 12 誘導心電図
	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度

項目		内容
評価項目(続き)	薬力学	インターロイキン-17A/F シグナル伝達経路及び乾癬の病態に関連する血中又は血漿中サイトカイン濃度（血清中補体濃度、単核球サブタイプ、サイトカイン及び他のバイオマーカー候補等が含まれる） 治験総括報告書にはフローサイトメトリーの結果のみを示し、その他の PD の解析結果は含まれない。
	薬理ゲノム学	乾癬並びに炎症及び免疫反応プロセスに関連するリボ核酸（RNA）、蛋白質、代謝物バイオマーカーを潜在的及び探索的に解析するため、特定の時点に血液及び組織生検検体を採取し、最長 20 年間保管することとした。試験的解析の特性及び実施方法は本試験の報告時点で確定しておらず、解析結果は治験総括報告書には含まれない。
	免疫原性	抗 BKZ 抗体（治験薬投与前及び投与後）
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：同意を取得した被験者（すなわち、スクリーニング検査を受けた被験者） RS：無作為に割り付けられた被験者 SS：治験薬を 1 回以上投与された被験者 FAS : RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースラインの有効性主要評価項目のデータを有する被験者 PPS : RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後の有効性主要評価項目のデータを有し、測定に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 PK-PPS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、定量可能な治験薬投与後の血漿中薬物濃度の測定結果が 1 回以上得られた被験者 PD-PPS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後の PD データを有し、測定に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 解析方法： カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合を用いて要約し、連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。 ベースライン値は、治験薬の初回投与前に入手した直近の測定値とし、ベースライン来院時のデータが欠測の場合は、スクリーニング時のデータを使用可とした。ベースライン時に複数回測定を行った場合は、治験薬の初回投与前に入手した直近の測定値をベースライン値として用いた。 有効性： 主要評価項目は FAS を対象に解析した。主要評価項目については、Week 28 の PASI スコアの測定値、ベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量を用いて要約した。PASI スコアの範囲は 0～72 であり、潜在的に最も高いスコアは 72 で、疾患が重度であることを示し、最も低いスコアは 0 で、乾癬病変がないことを示す。主要評価項目では、試験を早期中止した被験者又は Week 20 若しくは 24 に継続試験に移行した被験者に関して、欠測値の補完に last observation carried forward（LOCF）法を用いた。副次評価項目（PASI 改善率及び IGA 改善率）では、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	安全性： 安全性は特に記載のない限り SS を対象に解析した。すべての被験者で有害事象の発現率を比較するために、治験薬の初回投与時又は初回投与後から Week 20 来院時までに発現したすべての有害事象を「治療期間の有害事象」と定義し、Week 20 来院翌日から治験薬の最終投与後 140 日までに発現したすべての有害事象を「治療期間後の有害事象」とした。 薬物動態： PK の主要評価項目は血漿中 BKZ 濃度とした。 個々の薬物濃度データは、PK-PPS を対象に、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値、幾何平均値、幾何平均値の 95%信頼区間、幾何変動係数を用いて、投与群別及び評価時点別に要約した。 薬力学： PD データは、PD-PPS を対象に、測定値及びベースラインからの変化量（95%信頼区間を含む）を投与群別に要約した。 免疫原性： 免疫原性は SS を対象に、各評価時点別及び全試験期間の抗 BKZ 抗体の有無を被験者数及びその割合を用いて、投与群別に要約した。
治験責任医師	7 名
治験実施医療機関	7 医療機関（オーストラリア、カナダ、モルドバ、米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2016 年 12 月～2017 年 12 月

図 6.1-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
PS0016 CSR Figure 3-1

表 6.1-2　観察・検査実施スケジュール

来院 [a]/Week 実施項目	スクリーニング [b]	ベースライン	治療期間（治験薬初回投与後）								Week 36 早期中止来院/ 安全性追跡調査 [c]
			Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	
文書同意取得 [d]	X										
選択/除外基準の確認	X	X									
被験者背景	X										
乾癬の既往歴	X										
既往歴及び合併症 [e]	X	X									
身体所見	X										X
身長	X										
体重	X	X					X				X
バイタルサイン [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HADS	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 (血液学的検査/血液生化学検査/尿検査)	X	X [g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [h]	X	X		X			X				X
妊娠検査 [i]	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
B 型及び C 型肝炎検査 [j]	X										
HIV 検査	X										
胸部 X 線検査 [k]	X										
IGRA 結核検査 [l, m]	X										X
結核質問票	X	X						X			X
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [n]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [n]		X		X	X	X	X	X	X	X	X
サイトカイン、補体、バイオマーカー候補解析用採血及びフローサイトメトリー[n]		X			X	X	X				X
RNA、蛋白質、代謝物バイオマーカー解析用採血 [n]	X	X			X	X	X			X	X
皮膚生検 [o]		X			X		X			X	
PASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IGA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
病変 BSA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 6.1-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

来院 [a]/Week 実施項目	スクリーニング [b]	ベースライン	治療期間（治験薬初回投与後）								Week 36 早期中止来院/ 安全性追跡調査 [c]
			Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	
IXRS	X	X		X			X				
被験者識別カード	X										
治験薬投与（BKZ、PBO）		X		X			X				

BKZ：ビメキズマブ、FSH：卵胞刺激ホルモン、HBcAb：B 型肝炎コア抗体、HBsAb：B 型肝炎表面抗体、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HCV：C 型肝炎ウイルス、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows of ±3 days from the first dose at all visits except SFU. Safety Follow-up Visit window was -3 and +7 days.
b The Screening Period lasted up to a total of 4 weeks.
c The SFU Visit occurred 20 weeks after the last dose.
d A separate Informed Consent Form was required to be completed for the extension study.
e Ensured no significant changes in medical history.
f Vital signs (blood pressures, pulse rate, and temperature) were to be measured prior to blood sampling, and prior to dosing, where applicable.
g The FSH test should have only been performed on postmenopausal females who had been postmenopausal for ≥1 year and last menstrual cycle occurred <2 years ago.
h At Baseline and Weeks 4 and 16, performed predose.
i Pregnancy testing was serum testing at Screening and SFU. The pregnancy test was urine at all other visits. If the subject was entering the extension study, a urine pregnancy test was performed at SFU.
j Subjects who had evidence of or tested positive for hepatitis B by any of the following criteria: 1) positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg+); 2) positive for anti-hepatitis B core antibody (HBcAb+) and negative for anti-hepatitis B surface antibody (HBsAb−) are excluded; a positive test for HCV was defined as: 1) positive for hepatitis C antibody (anti-HCV Ab), and 2) positive via a confirmatory test for HCV (for example, HCV polymerase chain reaction) were also excluded.
k A chest x-ray was performed at Screening or occurred within 3 months prior to Screening and results were available at Baseline. MMR was not acceptable.
l Included evaluation of signs and symptoms of active TB and risk for exposure to TB.
m It was recommended that the QuantiFERON TB GOLD test be performed.
n All blood samples taken prior to dosing.
o Lesional and nonlesional biopsies were obtained at Baseline and Week 8. Lesional biopsies were obtained at Week 16 and Week 28.
PS0016 CSR Table 3-2

6.1.2　被験者の構成

6.1.2.1　被験者の内訳

本試験の被験者の内訳（ES 及び RS）を図 6.1-2 に示した。

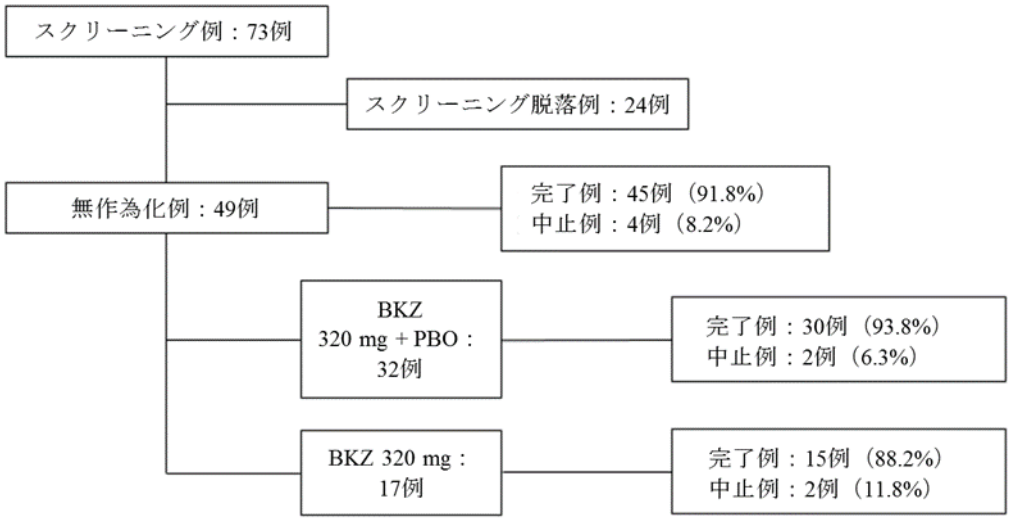
試験参加の文書同意が得られた 73 例についてスクリーニング検査を実施した。このうち、参加不適格のためスクリーニング脱落となった 24 例を除く 49 例（BKZ 320mg + PBO 群 32 例、BKZ 320mg 群 17 例）が無作為に割り付けられた。

試験を完了した被験者は合計 45 例（91.8%）であり、投与群別の被験者の割合は BKZ 320mg + PBO 群 93.8%、BKZ 320mg 群 88.2%と同程度であった。

試験を中止した被験者は合計 4 例（8.2%）であり、中止理由は BKZ 320mg + PBO 群の 1 例（3.1%）が同意撤回（有害事象によるものではない）、1 例（3.1%）が追跡不能であり、BKZ 320mg 群の 2 例（11.8%）が有害事象であった（PS0016 CSR Table 1.4）。

全被験者が治験薬投与後に 1 回以上 PASI25 を達成した。PASI25 達成後の再燃が認められた被験者は BKZ 320mg + PBO 群で 10 例（31.3%）及び BKZ 320mg 群で 2 例（11.8%）であった（PS0016 CSR Table 1.4）。

図 6.1-2　被験者の内訳–ES 及び RS



BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Screened=Number of subjects with signed informed consent (ES).
Note: Started study was defined as being randomized. A subject was defined as having completed the study if the visit at Week 28 was completed or if the subject enrolled in the extension study and completed either visits at Week 20, Week 24 or Week 28 before receiving the first dose of study medication in the extension study.
PS0016 CSR Table 1.1、Table 1.4

6.1.3　被験者背景

6.1.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（SS）を表 6.1-3 に示した。

人口統計学的特性は各投与群でおおむね同様であった。全被験者の平均年齢は 43.2 歳（範囲：20～68 歳）であり、被験者のほとんど（93.9%）が 18～65 歳未満の年齢カテゴリーに含まれた。全被

験者の性別の割合は男性（53.1%）及び女性（46.9%）で同程度であったが、投与群別では、BKZ 320mg + PBO 群が男性（46.9%）及び女性（53.1%）で同程度であったのに対し、BKZ 320mg 群は女性（35.3%）と比較して男性（64.7%）の割合が大きかった。被験者のほとんどが白人（85.7%）であり、全被験者が非ヒスパニック又は非ラテン系であった。全被験者の体重の平均値は 89.77kg、BMI の平均値は 30.44kg/m^2 であった。身長、体重及び BMI の平均値及び中央値は各投与群でおおむね同程度であった。

表 6.1-3　人口統計学的特性−SS

		BKZ 320mg + PBO 群 N=32	BKZ 320mg 群 N=17	全被験者 N=49
年齢（歳）	平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	41.8 (14.1) 40.5 20, 67	45.9 (10.4) 45.0 30, 68	43.2 (13.0) 44.0 20, 68
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18～65 歳未満 65～85 歳未満 85 歳以上	30 (93.8) 2 (6.3) 0	16 (94.1) 1 (5.9) 0	46 (93.9) 3 (6.1) 0
年齢カテゴリー[b]、n (%)	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	0 30 (93.8) 2 (6.3)	0 16 (94.1) 1 (5.9)	0 46 (93.9) 3 (6.1)
性別、n (%)	男性 女性	15 (46.9) 17 (53.1)	11 (64.7) 6 (35.3)	26 (53.1) 23 (46.9)
体重（kg）	平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	88.83 (17.33) 93.00 46.0, 116.1	91.52 (22.38) 88.70 59.0, 130.0	89.77 (19.04) 91.00 46.0, 130.0
身長（cm）	平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	171.7 (11.4) 170.5 153, 199	171.2 (11.5) 171.0 150, 190	171.5 (11.3) 171.0 150, 199
BMI (kg/m^2)	平均値（標準偏差） 中央値 最小値，最大値	30.14 (5.62) 29.70 18.4, 43.3	31.01 (5.90) 31.00 21.9, 40.1	30.44 (5.67) 30.70 18.4, 43.3
人種、n (%)	アメリカ先住民/アラスカ先住民 アジア人 黒人 ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民 白人 その他/混血	0 1 (3.1) 1 (3.1) 0 30 (93.8) 0	0 4 (23.5) 0 1 (5.9) 12 (70.6) 0	0 5 (10.2) 1 (2.0) 1 (2.0) 42 (85.7) 0
民族、n (%)	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	0 32 (100)	0 17 (100)	0 49 (100)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
a EudraCT age categories.
b clinicaltrials.gov age categories.
PS0016 CSR Table 2.1

6.1.3.2　疾患特性

本試験のベースラインの疾患特性（FAS）を表 6.1-4 に示した。

ベースラインの乾癬に関連する特性及びその他の疾患特性は各投与群でおおむね同様であった。全被験者の平均罹病期間は 13.96 年（範囲：1.1～46.1 年）であった。病変 BSA 及び PASI スコアの

平均値は、いずれも BKZ 320mg + PBO 群（それぞれ 22.00%及び 18.28）と比較して BKZ 320mg 群（それぞれ 34.80%及び 23.44）で高かった。ただし、これらの投与群間の差は BKZ 320mg 群の 2 例の病変 BSA が 60%超（それぞれ 82.5%及び 72.1%）であったことに起因している可能性がある（PS0016 CSR Listing 2.1）。被験者のほとんど（85.7%）は IGA が中等度であった。全被験者の HADS-A 及び HADS-D スコアの平均値は、それぞれ 4.73 及び 2.47 であった。被験者のほとんど（91.8%）が過去に生物学的製剤の使用経験がなかった。

ベースラインの疾患特性は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者の特性を反映していた。

表 6.1-4　ベースラインの疾患特性–FAS

		BKZ 320mg + PBO 群 N=32	BKZ 320mg 群 N=17	全被験者 N=49
罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	13.46 (12.33)	14.91 (10.50)	13.96 (11.63)
	中央値	8.85	16.00	10.10
	最小値，最大値	1.1, 46.1	1.2, 32.1	1.1, 46.1
病変 BSA (%)	平均値 (標準偏差)	22.00 (12.44)	34.80 (21.52)	26.44 (17.09)
	中央値	19.15	29.20	21.00
	最小値，最大値	9.9, 58.1	11.3, 82.5	9.9, 82.5
PASI スコア	平均値 (標準偏差)	18.28 (6.71)	23.44 (10.12)	20.07 (8.33)
	中央値	15.80	20.30	17.90
	最小値，最大値	12.4, 40.8	12.4, 49.0	12.4, 49.0
IGA、n (%)	消失	0	0	0
	ほぼ消失	0	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	28 (87.5)	14 (82.4)	42 (85.7)
	重度	4 (12.5)	3 (17.6)	7 (14.3)
HADS-A スコア	平均値 (標準偏差)	4.81 (3.24)	4.59 (2.35)	4.73 (2.94)
	中央値	5.00	4.00	5.00
	最小値，最大値	0.0, 12.0	0.0, 8.0	0.0, 12.0
HADS-D スコア	平均値 (標準偏差)	2.31 (2.15)	2.76 (2.86)	2.47 (2.40)
	中央値	2.00	2.00	2.00
	最小値，最大値	0.0, 9.0	0.0, 8.0	0.0, 9.0
過去の生物学的製剤の使用、n (%)	あり	4 (12.5)	0	4 (8.2)
	なし	28 (87.5)	17 (100)	45 (91.8)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: Baseline was defined as the Baseline Visit assessment, or, if missing, the Screening assessment.
PS0016 CSR Table 2.2、Table 2.1

6.1.4　有効性

6.1.4.1　主要評価項目

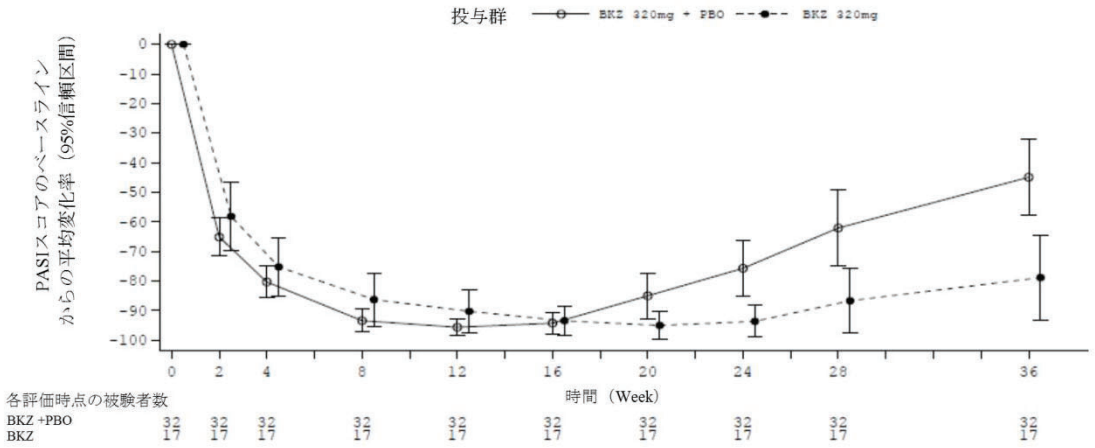
6.1.4.1.1　Week 28 の PASI スコアのベースラインからの変化量

PASI スコアの平均変化率の経時的推移（FAS-LOCF）を図 6.1-3 に、Week 28 の PASI スコアのベースラインからの変化量（FAS-LOCF）を表 6.1-5 に示した。

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（それぞれ−10.76 及び−62.07%）と比較して BKZ 320mg 群（それぞれ−19.74 及び−86.68%）で高かった。

LOCF での結果は、欠測値の補完を行わないデータ（OC）での結果（PS0016 CSR Table 4.1.2）とおおむね同程度であった。

図 6.1-3　PASI スコアの平均変化率の経時的推移–FAS（LOCF）



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、LOCF：last observation carried forward、PBO：プラセボ
Note: Missing data are imputed using LOCF at all post-baseline visits.
PS0016 CSR Figure 2.2.2

表 6.1-5　Week 28 の PASI スコアのベースラインからの変化量–FAS（LOCF）

		BKZ 320mg + PBO 群 N=32	BKZ 320mg 群 N=17
ベースライン [a]	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値 95%信頼区間	18.28 (6.71) 15.80 12.4, 40.8 15.9, 20.7	23.44 (10.12) 20.30 12.4, 49.0 18.2, 28.6
Week 28	平均値 (標準偏差)	7.52 (8.48)	3.70 (9.03)
	ベースラインからの変化量 平均値 (標準偏差) 95%信頼区間	 −10.76 (7.58) −13.5, −8.0	 −19.74 (8.77) −24.2, −15.2
	ベースラインからの変化率 平均値 (標準偏差) 95%信頼区間	 −62.07 (35.62) −74.9, −49.2	 −86.68 (21.16) −97.6, −75.8

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FAS：最大の解析対象集団、LOCF：last observation carried forward、PBO：プラセボ
Note: The 95% CI is shown for the arithmetic mean.
Note: The total PASI score ranged from 0 to 72 with a reduction from Baseline indicating improvement.
Note: Missing data were imputed using LOCF at all post-Baseline visits.
a Baseline was defined as the Baseline Visit assessment, or if missing the Screening assessment.
PS0016 CSR Table 4.1.1

6.1.4.2　副次評価項目

6.1.4.2.1　Week 16 の PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率

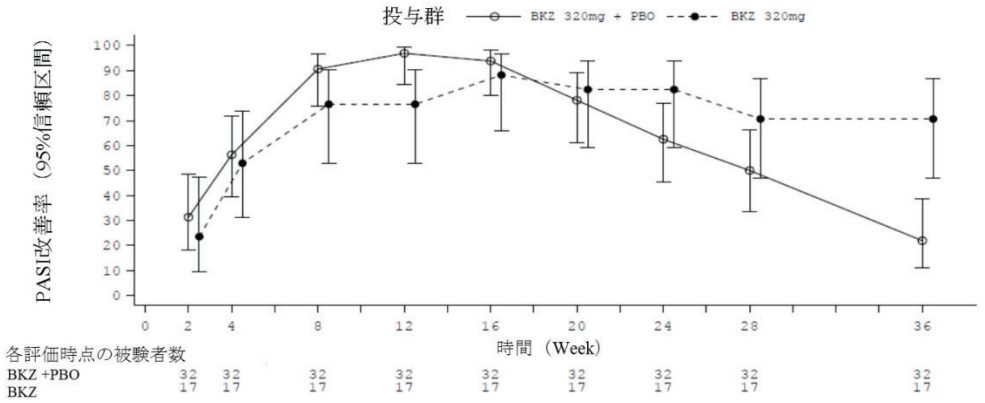
PASI 改善率の経時的推移（FAS-NRI）を図 6.1-4 に、Week 16 の PASI 改善率（FAS-NRI）を表 6.1-6 に示した。

全被験者の Week 16 の PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率は、それぞれ 91.8%、79.6%及び 49.0%であった（PS0016 CSR Table 4.2.1）。投与群別の Week 16 の PASI75 及び PASI100 改善率は、BKZ 320mg + PBO 群（それぞれ 93.8%及び 46.9%）と BKZ 320mg 群（それぞれ 88.2%及び 52.9%）で同程度であったが、PASI90 改善率は、BKZ 320mg 群（70.6%）と比較して BKZ 320mg + PBO 群（84.4%）で高かった。

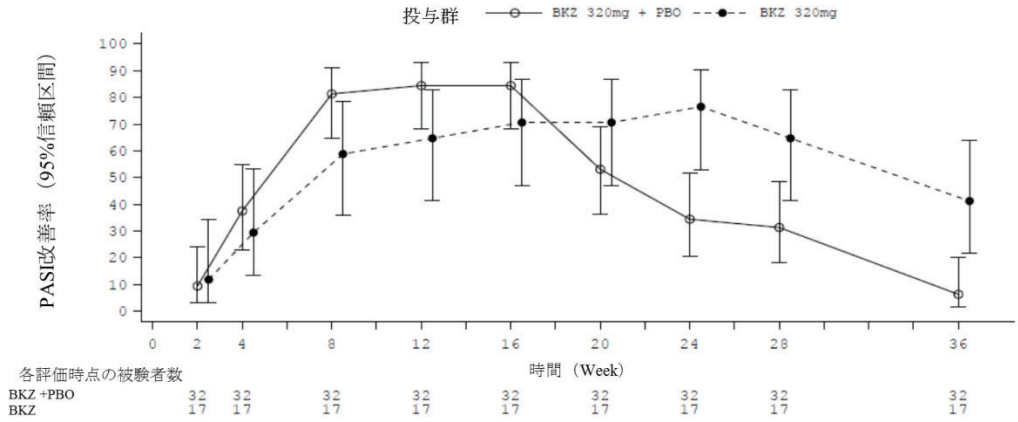
NRI での結果は、OC での結果（PS0016 CSR Table 4.2.2）とおおむね同程度であり、補完法を用いたことによる懸念される傾向は認められなかった。

図 6.1-4　PASI 改善率の経時的推移−FAS（NRI）

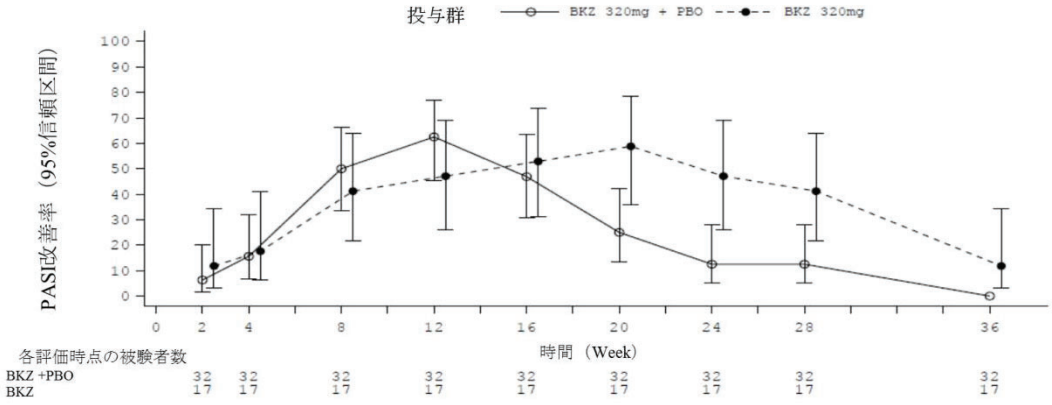
【PASI75 改善率】



【PASI90 改善率】



【PASI100 改善率】



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
Note: A PASIXX response is defined as an XX% or more improvement from Baseline. Responders at higher levels are also responders at any lower level.
Subjects with missing data at a specific visit will be considered as nonresponders for that visit.
PS0016 CSR Figure 2.3.2

表 6.1-6　Week 16 の PASI 改善率−FAS（NRI）

	BKZ 320mg + PBO 群 N=32		BKZ 320mg 群 N=17	
	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
PASI75 改善率	30 (93.8)	79.9, 98.3	15 (88.2)	65.7, 96.7
PASI90 改善率	27 (84.4)	68.2, 93.1	12 (70.6)	46.9, 86.7
PASI100 改善率	15 (46.9)	30.9, 63.6	9 (52.9)	31.0, 73.8

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
Note: A PASIXX response was defined as a -XX% or less change from Baseline. Responders at higher levels were also responders at any lower level.
Note: Subjects with missing data were regarded as nonresponders for the analysis.
PS0016 CSR Table 4.2.1

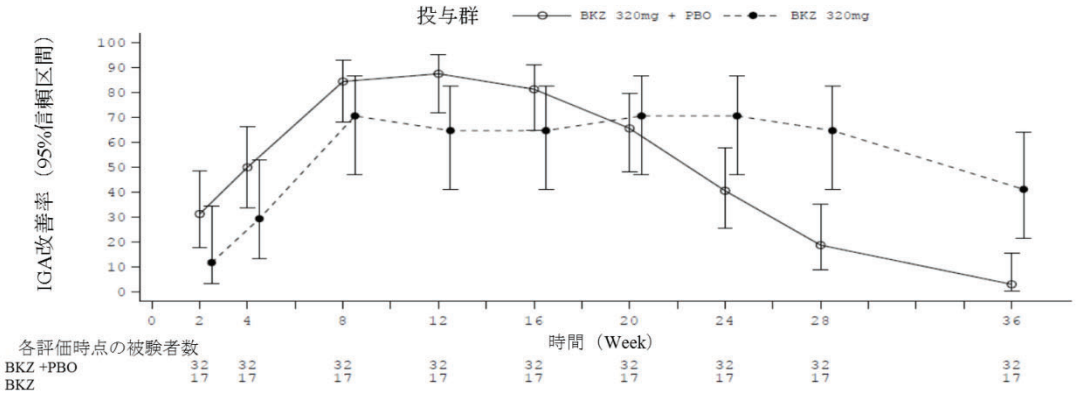
6.1.4.2.2　Week 16 の IGA 改善率

IGA 改善率の経時的推移（FAS-NRI）を図 6.1-5 に、Week 16 の IGA 改善率（FAS-NRI）を表 6.1-7 に示した。

Week 16 の IGA 改善率は、BKZ 320mg 群（64.7%）と比較して BKZ 320mg + PBO 群（81.3%）で高かった。

NRI での結果は、OC での結果（PS0016 CSR Table 4.3.2）とおおむね同程度であり、補完法を用いたことによる懸念される傾向は認められなかった。

図 6.1-5　IGA 改善率の経時的推移−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
Subjects with missing data at a specific visit will be considered as nonresponders for that visit.
PS0016 CSR Figure 2.4.2

表 6.1-7　Week 16 の IGA 改善率−FAS（NRI）

	BKZ 320mg + PBO 群 N=32		BKZ 320mg 群 N=17	
	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
IGA 改善率	26 (81.3)	64.7, 91.1	11 (64.7)	41.3, 82.7

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
Note: An IGA response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least 2 category improvement from Baseline. Investigator's Global Assessment is a 5 point scale ranging from 0=Clear to 4=Severe.
Note: Subjects with missing data were regarded as nonresponders for the analysis.
PS0016 CSR Table 4.3.1

6.1.4.3 その他の評価項目

6.1.4.3.1 PASI

6.1.4.3.1.1 Week 2～36 の PASI スコアのベースラインからの変化率

PASI スコアのベースラインからの平均変化率（FAS-LOCF）は、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、Week 2 に大きな改善が認められ（BKZ 320mg + PBO 群：−65.11%、BKZ 320mg 群：−58.13%）、Week 16 まで維持された。Week 16 以降は、予想されたとおり、BKZ 320mg + PBO 群（範囲：−85.00%～−44.90%）と比較して BKZ 320mg 群（範囲：−95.03%～−78.84%）で改善は大きくなり、Week 36 まで維持された（PS0016 CSR Table 4.1.1、Figure 2.2.2）。

6.1.4.3.1.2 Week 2～36 の PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率

PASI100 改善率（FAS-NRI）は、BKZ 320mg + PBO 群では Week 12 まで徐々に上昇し、Week 12 以降は Week 36 まで経時的に低下した（Week 24～28 まではほぼ一定）。BKZ 320mg 群では Week 20 まで徐々に上昇し、Week 20 以降は一貫して低下した。Week 20 には、BKZ 320mg 群の PASI100 改善率は、BKZ 320mg + PBO 群と比較して高くなり、Week 36 まですべての評価時点で高かった（PS0016 CSR Table 4.2.1、Figure 2.3.2）。

PASI90 改善率（FAS-NRI）は、BKZ 320mg + PBO 群では Week 8 まで徐々に上昇し、その後 Week 16 まで一定となった。BKZ 320mg 群では Week 16 まで徐々に上昇した。Week 16 以降は、BKZ 320mg + PBO 群の PASI90 改善率は Week 36 まで徐々に低下したのに対し、BKZ 320mg 群の PASI90 改善率は Week 16～20 まで一定となり、その後 Week 36 まで徐々に低下した。Week 20 から投与群間の PASI90 改善率の差は顕著になり、BKZ 320mg + PBO 群（53.1%）と比較して、BKZ 320mg 群（70.6%）で高かった。この投与群間の差は Week 36 まで維持され、特に Week 24 で顕著であった（PS0016 CSR Table 4.2.1、Figure 2.3.2）。

PASI75 改善率（FAS-NRI）は、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、Week 8 まで上昇し、その後は BKZ 320mg + PBO 群では Week 16 まで一定となったが、BKZ 320mg 群では Week 16 まで上昇した。Week 16 以降、いずれの投与群も Week 36 まで低下した。Week 24 には投与群間の PASI75 改善率の差は顕著になり、BKZ 320mg + PBO 群（62.5%）と比較して、BKZ 320mg 群（82.4%）で高かった。この投与群間の差は Week 36 まで維持された（PS0016 CSR Table 4.2.1、Figure 2.3.2）。

6.1.4.3.2 IGA

6.1.4.3.2.1 Week 2～36 の IGA 改善率

IGA 改善率（FAS-NRI）は、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、Week 8 まで上昇し、その後 Week 16 まで一定となった。Week 20 の IGA 改善率は BKZ 320mg + PBO 群（65.6%）と BKZ 320mg 群（70.6%）で同程度であった。Week 20 以降の IGA 改善率は、投与群間に差がみられ、Week 36 まで BKZ 320mg + PBO 群と比較して BKZ 320mg 群で高かった（Week 36 の IGA 改善率は BKZ 320mg + PBO 群 3.1%、BKZ 320mg 群 41.2%）。BKZ 320mg 群では、IGA 改善率が Week 36 に低下する前に Week 16～28 までおおむね維持されたのに対し、BKZ 320mg + PBO 群では、IGA 改善率が Week 16～36 まで徐々に低下した（PS0016 CSR Table 4.3.1、Figure 2.4.2）。

6.1.4.3.2.2 Week 2～36 の IGA スコアのベースラインからの変化

IGA スコアのベースラインからの変化（FAS-OC）は、Week 8 及び 16 では、ベースラインに中等度であったスコアが消失又はほぼ消失に変化した被験者の割合は、BKZ 320mg 群と比較して BKZ 320mg + PBO 群で大きかった。Week 24 には、予想されたとおり、BKZ 320mg + PBO 群のベースラインに中等度であったスコアが消失又はほぼ消失に変化した被験者の割合は小さくなり、一方で、BKZ 320mg 群のベースラインに中等度であったスコアが消失又はほぼ消失に変化した被験者の割合は Week 16 と比較して Week 24 で維持された（PS0016 CSR Table 4.4）。

6.1.4.3.3 病変 BSA

6.1.4.3.3.1 Week 2～36 の病変 BSA のベースラインからの変化量

病変 BSA のベースラインからの平均変化量（FAS-LOCF）は、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、Week 36 までのすべての評価時点で減少が認められ、その減少は BKZ 320mg + PBO 群と比較して BKZ 320mg 群で大きかった（PS0016 CSR Table 4.6.1）。

6.1.4.3.4 HADS

6.1.4.3.4.1 HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満の被験者の割合

HADS-A 及び HADS-D スコア（FAS-OC）は、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、ほとんどの被験者がベースラインに正常（スコア 8 未満）であった。全期間を通じて、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群のいずれでも、HADS-A 及び HADS-D スコアのわずかな改善が認められたが、おおむね BKZ 320mg + PBO 群と比較して BKZ 320mg 群で大きな改善が認められた（PS0016 CSR Table 4.8）。

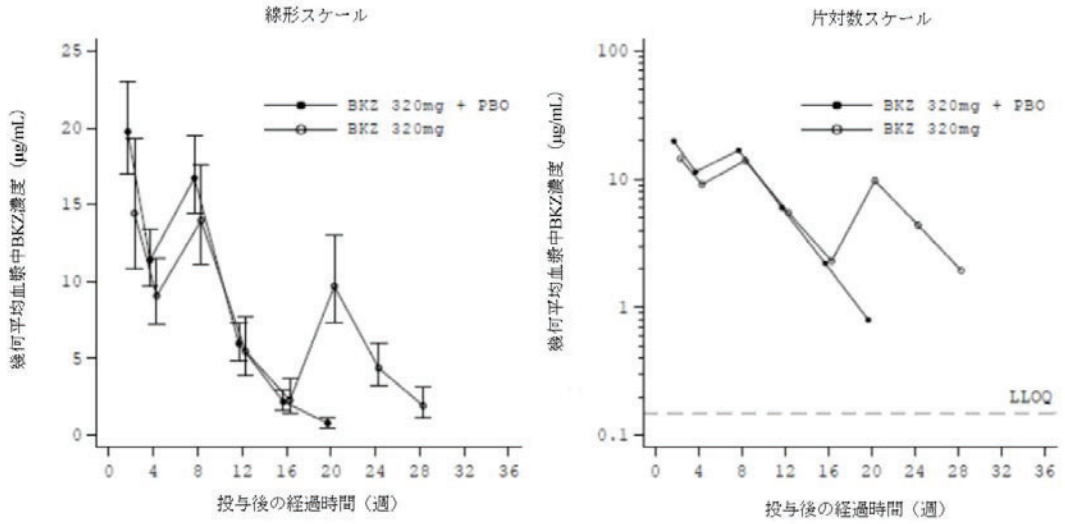
6.1.5 薬物動態

6.1.5.1 血漿中 BKZ 濃度

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 6.1-6 に示した。

ベースラインと Week 4 の 2 回の BKZ 320mg の投与後、16 週までの血漿中 BKZ 濃度は、予想されたとおり、BKZ 320mg + PBO 群と BKZ 320mg 群で同程度であった（PS0016 CSR Figure 1.2、Table 3.2）。本試験の血漿中 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った。

図 6.1-6　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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: Geometric Mean and 95% CI were only calculated if at least 2/3 of the data were above LLOQ at the respective time point.
Note: LLOQ=0.15ug/mL.
PS0016 CSR Figure 1.2

6.1.6　薬力学

Week 36 のフローサイトメトリーを用いた検査項目（B リンパ球細胞、細胞傷害性 T 細胞、単球細胞、ナチュラルキラー細胞及びヘルパーT 細胞を含む）のベースラインからの変化は小さく、BKZ 320mg + PBO 群と BKZ 320mg 群でおおむね同程度であった（PS0016 CSR Figure 3.2、Table 5.1）。

6.1.7　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（SS）を表 6.1-8 に示した。

全期間の抗 BKZ 抗体陽性の被験者の割合は、BKZ 320mg + PBO 群で 34.4%（11/32 例）及び BKZ 320mg 群で 47.1%（8/17 例）であった。

表 6.1-8　抗 BKZ 抗体の発現状況–SS

		BKZ 320mg + PBO 群 N=32 n/Nsub (%)	BKZ 320mg 群 N=17 n/Nsub (%)
全期間	抗体陽性 抗体陰性	11/32 (34.4) 21/32 (65.6)	8/17 (47.1) 9/17 (52.9)
ベースライン	抗体陽性 抗体陰性	1/32 (3.1) 31/32 (96.9)	0/17 17/17 (100)
Week 4	抗体陽性 抗体陰性	0/31 31/31 (100)	0/17 17/17 (100)
Week 8	抗体陽性 抗体陰性	0/31 31/31 (100)	0/16 16/16 (100)
Week 12	抗体陽性 抗体陰性	1/31 (3.2) 30/31 (96.8)	0/15 15/15 (100)

表 6.1-8　抗 BKZ 抗体の発現状況–SS（続き）

		BKZ 320mg + PBO 群 N=32 n/Nsub (%)	BKZ 320mg 群 N=17 n/Nsub (%)
Week 16	抗体陽性	1/31 (3.2)	1/15 (6.7)
	抗体陰性	30/31 (96.8)	14/15 (93.3)
Week 20	抗体陽性	4/31 (12.9)	0/15
	抗体陰性	27/31 (87.1)	15/15 (100)
Week 24	抗体陽性	4/28 (14.3)	1/15 (6.7)
	抗体陰性	24/28 (85.7)	14/15 (93.3)
Week 28	抗体陽性	7/26 (26.9)	4/13 (30.8)
	抗体陰性	19/26 (73.1)	9/13 (69.2)
Week 36	抗体陽性	2/24 (8.3)	3/14 (21.4)
	抗体陰性	22/24 (91.7)	11/14 (78.6)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
Note: The overall status of a subject was 'Positive' if at any visit the result was positive. A subject was classified as 'Negative' if at all visits the result was negative.
Note: Nsub=number of subjects with a non-missing measurement at the visit.
Note: Percentages were based on Nsub.
PS0016 CSR Table 5.2

6.1.8　安全性

6.1.8.1　曝露状況

全被験者のリスク曝露期間の範囲は 30～260 日であり、総曝露期間の範囲は 0.1～0.7 人年であった（PS0016 CSR Listing 5.3）。

6.1.8.2　有害事象

本試験では MedDRA version 19.0 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

すべての有害事象の発現例数については、M 2.7.4.7 項に示した。

6.1.8.2.1　有害事象発現例数の概要

本試験で認められた治療期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 6.1-9 に示した。

治療期間の有害事象発現率は、全被験者では 79.6%であり、投与群別では、BKZ 320mg + PBO 群（75.0%）と比較して BKZ 320mg 群（88.2%）で高かった。

表 6.1-9　治療期間の有害事象発現例数の概要−SS

	BKZ 320mg + PBO 群 N=32		BKZ 320mg 群 N=17		全被験者 N=49	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
すべての有害事象	24 (75.0)	57	15 (88.2)	44	39 (79.6)	101
重篤な有害事象	1 (3.1)	1	1 (5.9)	2	2 (4.1)	3
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	1 (5.9)	1	1 (2.0)	1
治験薬と関連ありと判断された有害事象	10 (31.3)	27	9 (52.9)	19	19 (38.8)	46
高度の有害事象	1 (3.1)	1	2 (11.8)	3	3 (6.1)	4
死亡	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE during Treatment Period in that category.
PS0016 CSR Table 6.1.1

6.1.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

治療期間の有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上発現した有害事象（SS）を基本語（PT）別に表 6.1-10 に示した。

全被験者で最も発現率が高かった器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（53.1%）であり、次いで「臨床検査」（28.6%）であった（PS0016 CSR Table 6.2.1）。全被験者で最も発現率が高かった有害事象（PT）は上気道感染 18.4%（9 例）であり、次いでγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 10.2%（5 例）であった。その他に 5 例以上に発現した有害事象（PT）はなかった。

表 6.1-10　PT 別の治療期間の有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上発現）−SS

	BKZ 320mg + PBO 群 N=32		BKZ 320mg 群 N=17		全被験者 N=49	
PT	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
すべての有害事象	24 (75.0)	57	15 (88.2)	44	39 (79.6)	101
上気道感染	6 (18.8)	7	3 (17.6)	3	9 (18.4)	10
鼻咽頭炎	2 (6.3)	2	1 (5.9)	1	3 (6.1)	3
尿路感染	4 (12.5)	4	0	0	4 (8.2)	4
ウイルス性上気道感染	2 (6.3)	2	1 (5.9)	1	3 (6.1)	3
血中コレステロール増加	1 (3.1)	1	2 (11.8)	2	3 (6.1)	3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (6.3)	3	3 (17.6)	3	5 (10.2)	6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3)	2	2 (11.8)	2	4 (8.2)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1)	1	2 (11.8)	2	3 (6.1)	3
白血球数減少	1 (3.1)	1	3 (17.6)	4	4 (8.2)	5
好中球数減少	0	0	2 (11.8)	2	2 (4.1)	2
高カリウム血症	2 (6.3)	4	1 (5.9)	1	3 (6.1)	5
頭痛	2 (6.3)	2	0	0	2 (4.1)	2

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within Preferred Term.
Note: Treatment Period TEAEs were defined as all TEAEs with onset at the time of or after the first administration of IMP up until the Week 20 visit. For any subjects who discontinued prior to Week 20, Treatment Period TEAEs were cut off at 140 days relative to the first dose.
PS0016 CSR Table 6.2.1

6.1.8.2.3　重症度別の有害事象

BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。投与群間で有害事象の重症度に特筆すべき違いは認められなかった。治療期間に高度の有害事象が 3 例（6.1%）に認められ、投与群別では、BKZ 320mg + PBO 群に 1 例（3.1%）及び BKZ 320mg 群に 2 例（11.8%）認められた。発現した高度の有害事象は、BKZ 320mg + PBO 群の 1 例が末梢性感覚運動ニューロパチー、BKZ 320mg 群の 1 例が膵炎及び急性胆嚢炎、別の 1 例がリンパ球数減少であった（PS0016 CSR Table 6.7.1、Listing 7.2）。また、BKZ 320mg 群の 1 例に治療期間後に高度の有害事象（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）が認められた（PS0016 CSR Table 6.7.2）。治療期間に BKZ 320mg 群の 1 例に認められたリンパ球数減少は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。その他に、治験薬と関連ありと判断された高度の有害事象はなかった（PS0016 CSR Listing 7.2）。

6.1.8.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された治療期間の有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上発現した有害事象（SS）を表 6.1-11 に示した。

治療期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象が全被験者で 19 例（38.8%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg + PBO 群（31.3%）と比較して BKZ 320mg 群（52.9%）で高かった。また、治験薬と関連ありと判断された SOC「臨床検査」の有害事象発現率は、BKZ 320mg + PBO 群（12.5%）と比較して BKZ 320mg 群（35.3%）で高かった。その他に、治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率に投与群間で特筆すべき違いはなかった。

表 6.1-11　治療期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上発現）–SS

SOC PT	BKZ 320mg + PBO 群 N=32		BKZ 320mg 群 N=17		全被験者 N=49	
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	10 (31.3)	27	9 (52.9)	19	19 (38.8)	46
感染症および寄生虫症	6 (18.8)	8	0	0	6 (12.2)	8
尿路感染	3 (9.4)	3	0	0	3 (6.1)	3
臨床検査	4 (12.5)	7	6 (35.3)	15	10 (20.4)	22
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (6.3)	3	1 (5.9)	1	3 (6.1)	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3)	2	2 (11.8)	2	4 (8.2)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1)	1	2 (11.8)	2	3 (6.1)	3
白血球数減少	1 (3.1)	1	3 (17.6)	4	4 (8.2)	5
好中球数減少	0	0	2 (11.8)	2	2 (4.1)	2
代謝および栄養障害	2 (6.3)	4	1 (5.9)	1	3 (6.1)	5
高カリウム血症	2 (6.3)	4	1 (5.9)	1	3 (6.1)	5

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within System Organ Class/ Preferred Term.
Note: A subject may have been counted more than once according to the relationship of the TEAEs.
Note: Events with missing relationship were considered as 'Related'.
Note: Treatment Period TEAEs were defined as all TEAEs with onset at the time of or after the first administration of IMP up until the Week 20 visit. For any subjects who discontinued prior to Week 20, Treatment Period TEAEs were cut off at 140 days relative to the first dose.
PS0016 CSR Table 6.5.1

6.1.8.2.5 死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

6.1.8.2.6 重篤な有害事象

全期間の重篤な有害事象の一覧（ES）を表 6.1-12 に示した。重篤な有害事象の詳細は 6.1.10 項に示した。

治療期間に、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群の各 1 例に重篤な有害事象が認められた。BKZ 320mg + PBO 群の 1 例は末梢性感覚運動ニューロパチーを、BKZ 320mg 群の 1 例は膵炎及び急性胆嚢炎を発現した。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

治療期間後（治験薬の最終投与 114 日後）に、BKZ 320mg + PBO 群の 1 例に重篤な有害事象（失神）が認められた。本事象の重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。

表 6.1-12 全期間の重篤な有害事象の一覧–ES

被験者番号	性別 [a]/年齢 (歳)/人種 [b]/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]-02546	M/65/W/97.0	BKZ 320mg + PBO	失神	+114	軽度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]-02561	M/61/W/98.5	BKZ 320mg + PBO	末梢性感覚運動ニューロパチー	98	高度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]-02571	F/30/W/63.0	BKZ 320mg	膵炎	68	高度	変更なし	回復	関連なし
			急性胆嚢炎	68	高度	変更なし	回復	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団、PBO：プラセボ
事象名：MedDRA ver. 19.0
a M：男性、F：女性
b W：白人
Note: Relative Day=numbers with no prefix are days from first dose + 1, '-' prefixed numbers are days before first dose; '+' prefixed numbers are days since last dose; '--'=missing.
PS0016 CSR Listing 7.3

6.1.8.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

全期間の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（ES）を表 6.1-13 に示した。

本試験では BKZ 320mg 群の 2 例が有害事象のため治験薬の投与を中止した。このうち、1 例はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 回）により試験を中止し、1 例はリンパ球数減少により試験を中止した（いずれも治験実施計画書で規定された中止基準に該当）。いずれの事象も非重篤であり、リンパ球数減少以外は治験薬と関連なしと判断された（PS0016 CSR Listing 7.5）。

表 6.1-13 全期間の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧–ES

被験者番号	性別 [a]/ 年齢 (歳) / 人種 [b]/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (日)	重症度	重篤 / 非重篤	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]-02517	M/31/A/59.0	BKZ 320mg	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	+15	軽度	非重篤	回復	関連なし
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	+15	高度	非重篤	回復	関連なし
			γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	+29	中等度	非重篤	不明	関連なし
[redacted]-02507	F/45/W/66.0	BKZ 320mg	リンパ球数減少	29	高度	非重篤	回復	関連あり

BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
a M：男性、F：女性
b A：アジア人、W：白人
Note: Relative Day=numbers with no prefix are days from first dose + 1; '-' prefixed numbers are days before first dose; '+' prefixed numbers were days since last dose; '--'=missing.
PS0016 CSR Listing 7.5

6.1.8.2.8 その他の注目すべき有害事象

6.1.8.2.8.1 重篤な感染症（結核及び日和見感染を含む）

BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、全期間を通じて重篤な感染症（結核及び日和見感染を含む）は認められなかった（PS0016 CSR Table 6.3.2、Table 6.16.2）。

6.1.8.2.8.2 悪性腫瘍（リンパ腫を含む）

BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、全期間を通じて悪性腫瘍（リンパ腫を含む）は認められなかった（PS0016 CSR Table 6.17.1、Table 6.17.2）。

6.1.8.2.8.3 重大な心血管系事象

BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、全期間を通じて重大な心血管系事象は認められなかった（PS0016 CSR Table 6.15）。

6.1.8.2.8.4 血球減少症

全期間を通じて重篤な血球減少症は認められなかったが、非重篤な血球減少症が BKZ 320mg + PBO 群で 3 件、BKZ 320mg 群で 12 件認められた（PS0016 CSR Table 6.3.2、Table 6.18）。

6.1.8.2.8.5 神経精神系事象

BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、全期間を通じて神経精神系事象は認められなかった（PS0016 CSR Table 6.19）。

6.1.8.2.8.6 炎症性腸疾患

BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、全期間を通じて炎症性腸疾患は認められなかった（PS0016 CSR Table 6.20）。

6.1.8.2.8.7 アナフィラキシー反応

BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、全期間を通じてアナフィラキシー反応は認められなかった（PS0016 CSR Table 6.21）。

6.1.8.2.8.8 肝臓系事象

全期間を通じて BKZ 320mg + PBO 群の 3 例（9.4%）に 9 件及び BKZ 320mg 群の 7 例（41.2%）に 16 件の肝臓系事象が認められた。これらの肝臓系事象のうち、BKZ 320mg + PBO 群の 3 例（9.4%）及び BKZ 320mg 群の 6 例（35.3%）が SOC「臨床検査」の有害事象であった（PS0016 CSR Table 6.22）。

6.1.8.2.9 その他の安全性評価項目

6.1.8.2.9.1 真菌感染症

全期間を通じて真菌感染症の発現率は低く、治療期間に BKZ 320mg + PBO 群の 3 例（9.4%）に真菌感染症が認められたが、BKZ 320mg 群では認められなかった。BKZ 320mg + PBO 群で認められた真菌感染症は、口腔カンジダ症が 2 件（6.3%）、カンジダ感染及び外陰部腟カンジダ症が各 1 件（3.1%）の合計 4 件であった（PS0016 CSR Table 6.16.1）。このうち、同一被験者に認められた口腔カンジダ症 1 件及びカンジダ感染（いずれも一過性で、それぞれ 7 日及び 19 日以内に消失）は、治験薬と関連ありと判断された。外陰部腟カンジダ症（一過性で、15 日以内に消失）ともう 1 件の口腔カンジダ症は、治験薬と関連なしと判断された。4 件の真菌感染症の転帰はいずれも回復で、試験中止に至ったものはなかった（PS0016 CSR Listing 7.2）。

6.1.8.2.9.2 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査で臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0016 CSR Table 7.1）。

全体的に、ベースラインに基準範囲内であった検査値がベースライン後に基準範囲外へ変動した被験者は少なかった。血液学的検査値の変動がみられた被験者の割合は、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群でおおむね同程度（群間差 10%未満）であった（PS0016 CSR Table 7.3）。

治療期間の血液学的検査に関連する有害事象（PT）の発現率は低く、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群でおおむね同程度であった（PS0016 CSR Table 6.2.1）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査で臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0016 CSR Table 7.2）。

全体的に、ベースラインに基準範囲内であった検査値がベースライン後に基準範囲外へ変動した被験者は少なかった。血液生化学検査値の変動がみられた被験者の割合は、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群でおおむね同程度（群間差 10%未満）であった（PS0016 CSR Table 7.4）。

ベースラインに顕著な GGT 高値が認められた 1 例を除き、治療期間のいずれの評価時点でも肝機能検査値に関する顕著な異常は認められなかった（PS0016 CSR Table 7.5.2）。また、BKZ 320mg

+ PBO 群及び BKZ 320mg 群共に、Hy's Law の基準（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する被験者並びに潜在的薬剤誘発性肝障害に該当する被験者はいなかった（PS0016 CSR Table 7.6）。

治療期間の血液生化学検査に関連する有害事象（PT）の発現率は低く、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群でおおむね同程度であった（PS0016 CSR Table 6.2.1）。

6.1.8.2.9.3 バイタルサイン

バイタルサインで臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0016 CSR Table 8.1）。

治療期間に、バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった（PS0016 CSR Table 6.2.1）。

6.1.8.2.9.4 12 誘導心電図

心電図検査で臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0016 CSR Table 8.3）。

治療期間のいずれの評価時点でも、心電図検査に関する顕著な異常はほとんど認められなかった。また、いずれの評価時点でも、QTcF が 500ms 超に延長した被験者はいなかった（PS0016 CSR Table 8.4）。

治療期間に、心電図検査に関連する有害事象は認められなかった（PS0016 CSR Table 6.2.1）。

6.1.8.2.9.5 自殺評価

コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）で評価した具体的自殺念慮、又は HADS-D で評価したうつ病により試験を中止した被験者はいなかった（PS0016 CSR Listing 7.5、Listing 1.2）。治療期間に自殺念慮又は C-SSRS に基づく自殺念慮を報告した被験者はおらず、C-SSRS に関する中止基準に該当する被験者もいなかった（PS0016 CSR Listing 9.8）。

6.1.9 結論

本試験では、ベースライン及び Week 4 に BKZ 320mg を投与後、Week 16 に PBO（BKZ 320mg + PBO 群）又は BKZ 320mg（BKZ 320mg 群）を投与した時、PASI スコアの改善及び Week 16 までの PASI スコアの平均変化率の低下が認められた。Week 16 以降、投与群間の差は大きくなり、BKZ 320mg + PBO 群と比較して BKZ 320mg 群の改善率は高かった。

BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群の治験薬投与後の改善は、その他の有効性評価項目でも認められ、IGA 改善率及び病変 BSA の平均変化量についても BKZ 320mg + PBO 群と比較して BKZ 320mg 群の改善は大きく、この投与群間の差は試験期間を通じて維持された。

中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者にベースライン及び Week 4 に BKZ 320mg を投与後、Week 16 に PBO 又は BKZ 320mg を投与した時の忍容性は良好であった。また、想定外の安全性に関する懸念は認められなかった。

6.1.10　重篤な有害事象の詳細

6.1.10.1　その他の重篤な有害事象の詳細

（1）　BKZ 320mg + PBO 群

【被験者番号：[redacted]-02546（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg + PBO 群、有害事象名：失神】

被験者番号：[redacted]-02546	性別：男性	年齢：65 歳	罹病期間：31.1 年
既往歴		合併症	
心房中隔欠損症、斜視、左眼斜視修復術、扁桃炎、扁桃摘出、タバコ使用者、虫垂炎、虫垂切除、鼡径ヘルニア、肺炎、両側鼡径部ヘルニア修復、右膝関節鏡検査、軟骨損傷		動物アレルギー、痔核、乾癬性関節症、口腔ヘルペス、高血圧、良性前立腺肥大症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
失神症状（失神）	+114 日 [a]（治療期間後）	プラセボ	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
筋骨格系胸痛、失神（重篤）		Anusol、irbesartan、diclofenac potassium、Panadeine Co	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			
2017 年 1 月 30 日	本試験に参加。		
2017 年 2 月 14 日	治験薬初回投与。		
2017 年 6 月 5 日	治験薬最終投与。		
2017 年 9 月 27 日	被験者は朝にコップ 1 杯の飲み物を飲んだだけで、食事を摂っていなかった。被験者は一時的（約 30 秒）に意識を失った。胸部不快感と動悸以外に前駆症状は認められなかったが、失神の直前にわずかにふらふら感があった。被験者は救急車で病院に搬送され、入院した。救急車到着時の収縮期血圧は約 152 であった。入院後、低血圧、不整脈又はその他の異常を示唆する所見は認められなかった。胸部 X 線検査で限局性の胸水や浸潤影は認められなかった。		
2017 年 9 月 28 日	被験者の血球数、テレメトリー、心電図及び頸動脈 duplex 法測定の所見に異常はなかった。経胸壁心エコー検査で軽度の左室肥大が認められたが、収縮機能は正常で大動脈起始部の拡張は軽度であった。頸動脈のドプラ超音波検査で、両側内頸動脈に石灰化を伴う小さなアテローム性プラークが認められた。椎骨動脈血流は順行性であり、ドプラ波形は正常であった。被験者は脱水による低血圧性失神症状が疑われた。 被験者に胸痛はなかったが、頭痛があり、paracetamol 及び temazepam が投与された。発熱はなく、話し方に問題はなく、気道、spot breaths 及び息切れは持続した。午前 7 時 25 分に心臓モニターが装着された。被験者の肌はピンク色で苦しんでいる様子はなかった。被験者は鈍痛を伴う頭痛と浮動性めまいを伴わない悪心を訴え、paracetamol の処方を求めた。午前 11 時 30 分、Paradol が投与された。また、ondansetron も処方された。		
2017 年 9 月 29 日	血圧は下がり、食事の摂取を開始した。 十分な経過観察の後、被験者は退院し、自宅に戻った。退院時には、長期にわたる高血圧の治療薬として被験者が日常的に服用している Avapro が処方された。		
2017 年 10 月 23 日	最終来院。		

【被験者番号：[redacted]-02561（実施国：モルドバ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg + PBO 群、有害事象名：末梢性感覚運動ニューロパチー】

被験者番号：[redacted]-02561	性別：男性	年齢：61 歳	罹病期間：8.1 年
既往歴		合併症	
—		肥満	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
運動及び感覚ニューロパチー（末梢性感覚運動ニューロパチー）	98 日	BKZ 320mg	5 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
末梢性感覚運動ニューロパチー（2 回）、末梢性感覚運動ニューロパチー（重篤）		—	

処置及び経過	
2017 年 2 月 1 日	本試験に参加。
2017 年 2 月 21 日	治験薬初回投与。
2017 年 5 月 13 日	中等度の左下肢へ放散する背部痛を伴う運動及び感覚ニューロパチー（軸索、左腓骨神経、1 回目）が認められた。本事象はかかりつけの病院で nimesulide、tolperisone hydrochloride 及び gabapentin を用いた保存療法を行ったが、症状は消失しなかった。
2017 年 5 月 29 日	運動及び感覚ニューロパチーの悪化（2 回目）がみられ、被験者は神経科に入院した。心電図検査で洞性頻脈性不整脈（110/分）が認められたが、S1、S2 及び S3 領域の心臓電気軸は正常であった。
2017 年 5 月 30 日	骨盤及び臀部の X 線検査でグレード 2 の両側変形性股関節症が認められた。脊髄の核磁気共鳴画像で L5～S1、L4～L5 及び L3～L4 の椎間板突出を伴う中等度の変性変化及びジストロフィー性変化が認められた。また、L3 領域に血管腫も認められた。被験者の状態は、理学療法（一次治療及び磁気治療）並びに Asparcam、compound sodium chloride 及び ketoprofen を用いた薬物療法により回復した。
2017 年 6 月 2 日	運動及び感覚ニューロパチー（2 回目）は消失した。被験者の全身状態は安定しており、薬物療法の継続を希望した。
2017 年 6 月 6 日	被験者は退院し、自宅での gabapentin、Milgamma 及び Wobenzym の継続投与が推奨された。
2017 年 6 月 15 日	治験薬最終投与。
2017 年 7 月 17 日	非重篤の末梢性感覚運動ニューロパチー（3 回目）が発現した。治療薬として Milgamma、ipidacrine 及び pregabalin が投与された。
2017 年 9 月 6 日	末梢性感覚運動ニューロパチー（3 回目）は消失した。
2017 年 11 月 2 日	最終来院。

（2） BKZ 320mg 群

【被験者番号：[redacted]-02571（実施国：モルドバ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg 群、有害事象名：膵炎、急性胆嚢炎】

被験者番号：[redacted]-02571	性別：女性	年齢：30 歳	罹病期間：1.2 年
既往歴		合併症	
—		乾癬性関節症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
反応性膵炎（膵炎） 急性無石性胆嚢炎（急性胆嚢炎）	膵炎：68 日 急性胆嚢炎：68 日	膵炎：BKZ 320mg 急性胆嚢炎：BKZ 320mg	膵炎：7 日 急性胆嚢炎：7 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
膵炎：高度 急性胆嚢炎：高度	膵炎：変更なし 急性胆嚢炎：変更なし	膵炎：回復 急性胆嚢炎：回復	膵炎：関連なし 急性胆嚢炎：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
血小板数減少（3 回）、血中コレステロール増加、膵炎（重篤）、急性胆嚢炎（重篤）、鼻咽頭炎		—	

処置及び経過	
2017 年 3 月 3 日	本試験に参加。
2017 年 3 月 14 日	治験薬初回投与。
2017 年 5 月 19 日	被験者は右下腹部の激痛に関連する悪心を発現した。被験者は胆道疾患の既往歴を有していた。遺伝的疾患、アルコール依存症、膵損傷、感染症（ヒト免疫不全ウイルス、エプスタイン・バーウイルス、ムンプス、コクサッキーウイルス）、寄生虫検査陽性、悪性疾患、構造的異常、血管疾患及び代謝異常の既往歴はなかった。
2017 年 5 月 20 日	被験者は重症度が高くなったため外科病棟に入院した。身体検査で右下腹部の触診中に圧痛が認められた。腹部超音波検査で壁肥厚を伴う胆嚢腫大（33mm）が認められた。血清アミラーゼは 60U/L（基準範囲：0～80U/L）であった。
2017 年 5 月 23 日	腹部超音波検査で急性無石性胆嚢炎が認められ、十二指腸炎及び反応性膵炎の徴候がみられた。繊維食道胃十二指腸内視鏡検査が推奨された。治療薬として drotaverine、famotidine、atropine、cefazolin、diphenhydramine 及び metamizole が投与された。外科手術は行われなかった。臨床検査の結果は、ALT が 24IU/L（基準範囲：0～48IU/L）、AST が 18IU/L（基準範囲：0～48IU/L）及び総ビリルビンが 13mmol/L（基準範囲：0～20mmol/L）であった。治療薬として solution of sodium chloride、glucose 及び Dimedrol が投与された。
2017 年 5 月 26 日	被験者は退院した。退院時の被験者の状態は良好であった。治療に効果があり、規定の検査と Flaton 及び Omez の投与が推奨された。
2017 年 6 月 1 日	午後に被験者から治験実施医療機関に連絡があり、本事象について報告があった。
2017 年 6 月 2 日	治験実施医療機関での被験者の状態は安定していた。
2017 年 7 月 4 日	治験薬最終投与。
2017 年 11 月 20 日	最終来院。

6.2　PS0010 試験［中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討する第 IIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験］（5.3.5.1.2：評価資料）

6.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 6.2-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 6.2-2 に示した。

表 6.2-1　試験方法の概略：PS0010 試験

項目	内容
標題	中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討する第 IIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験
開発の相	第 IIb 相
目的	主要目的： 中等度～重度の尋常性乾癬患者の治療において、ビメキズマブ（BKZ）を 4 週間隔（Q4W）で 12 週間皮下投与した時の用量反応を検討する 副次目的： · 中等度～重度の尋常性乾癬患者において、投与 12 週時の BKZ の各用量群の有効性をプラセボ（PBO）と比較する · BKZ 160mg 群と、初回のみ BKZ 320mg を負荷投与した 160mg 群［BKZ 160mg w/ 初回用量（LD）群］の有効性を比較する · Q4W 皮下投与時の BKZ の PK を評価する · BKZ の安全性、免疫原性及び忍容性を評価する · 有効性及び安全性に関して、BKZ の用量反応関係を評価する · 中等度～重度の尋常性乾癬母集団における BKZ 反復投与時の PK 特性を母集団解析で明らかにする その他の目的： · 皮膚関連 QOL の改善を評価する · 全般的な健康関連 QOL の改善を評価する · ベースラインに爪病変を有する被験者において、乾癬性爪病変を評価する · ベースラインに頭皮病変を有する被験者において、乾癬性頭皮病変を評価する · 遺伝子及び蛋白質発現に対する BKZ の影響を評価し、ゲノムバイオマーカー、遺伝子バイオマーカー、及びプロテオミクスバイオマーカーと、疾患生物学、薬物療法、炎症反応及び免疫反応との関係を探索する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量設定

項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を図 6.2-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（2～4 週間）、治療期間（12 週間）、及び安全性追跡調査期間（治験薬最終投与後 20 週間）で構成された。 スクリーニング期間 以下を実施した。 · 臨床検査データ（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）の入手 · 関節症性乾癬の治療のため非ステロイド性抗炎症薬が投与されていた場合は、その用量が一定であることの確認 治療期間（12 週間） 被験者は、盲検下で以下のいずれかの群に 1：1：1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。 · BKZ 64mg 群：BKZ 64mg Q4W で皮下投与 · BKZ 160mg 群：BKZ 160mg Q4W で皮下投与 · BKZ 160mg w/LD 群：ベースラインに BKZ 320mg を負荷投与後、BKZ 160mg Q4W で皮下投与 · BKZ 320mg 群：BKZ 320mg Q4W で皮下投与 · BKZ 480mg 群：BKZ 480mg Q4W で皮下投与 · PBO 群：PBO Q4W で皮下投与 治療期間（12 週間）終了後、適格な被験者は継続投与試験（PS0011 試験）への組入れを可とした。継続投与試験に組み入れられた被験者は、本試験の安全性追跡調査来院は不要とした。継続投与試験に組み入れられなかったすべての被験者は、Week 12 の評価後、安全性追跡調査期間に移行することとした。
対象	中等度～重度の尋常性乾癬患者
被験者数	計画例数：240 例 無作為化解析対象集団（RS）：250 例（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、PBO 群 42 例） 安全性解析対象集団（SS）：250 例 最大の解析対象集団（FAS）：250 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：243 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：249 例

項目	内容
主な選択/除外基準	選択基準 1)　年齢 18 歳以上の男性又は女性 2)　スクリーニング前に尋常性乾癬と診断されてから 6 ヵ月以上経過している者 3)　PASI スコアが 12 以上の者 4)　体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 10%以上の者 5)　医師による全般的評価（IGA）スコアが 3 以上（5 ポイントスケール）の者 6)　乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法及び／又は光化学療法の対象となり得る者 除外基準 1)　乾癬性紅皮症、滴状乾癬、膿疱性乾癬又は薬剤誘発性乾癬の患者 2)　活動性の感染が疑われる徴候若しくは症状を有する者（一般感冒を除く）、又はベースライン前 2 週間以内に抗生物質の全身投与が必要な感染症に罹患した者 3)　スクリーニング前6ヵ月間に入院又は抗生物質の静脈内投与を要する重度の感染症に罹患した者 4)　急性若しくは慢性の B 型若しくは C 型肝炎、又は HIV 感染を合併している者 5)　スクリーニング時に結核感染の既往歴若しくは高リスク、結核を疑う徴候、又は潜状結核を有する者 6)　悪性腫瘍の既往歴、リンパ球増殖性疾患又は原発性免疫抑制状態を有する者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted] 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬はベースライン、Week 4 及び 8 に皮下投与した。継続投与試験（PS0011 試験）に移行する被験者は、Week 12 に継続投与試験の治験薬投与を受けた。 · BKZ 64mg 群：Week 0～12 に BKZ 64mg を Q4W で皮下投与 · BKZ 160mg 群：Week 0～12 に BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 · BKZ 160mg w/LD 群：ベースラインに BKZ 320mg を負荷投与後、BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 · BKZ 320mg 群：Week 0～12 に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 · BKZ 480mg 群：Week 0～12 に BKZ 480mg を Q4W で皮下投与 · PBO 群：Week 0～12 に生理食塩水を Q4W で皮下投与
試験期間	最長試験期間 32 週間 · スクリーニング期間：2～4 週間 · 治療期間：12 週間 · 安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施

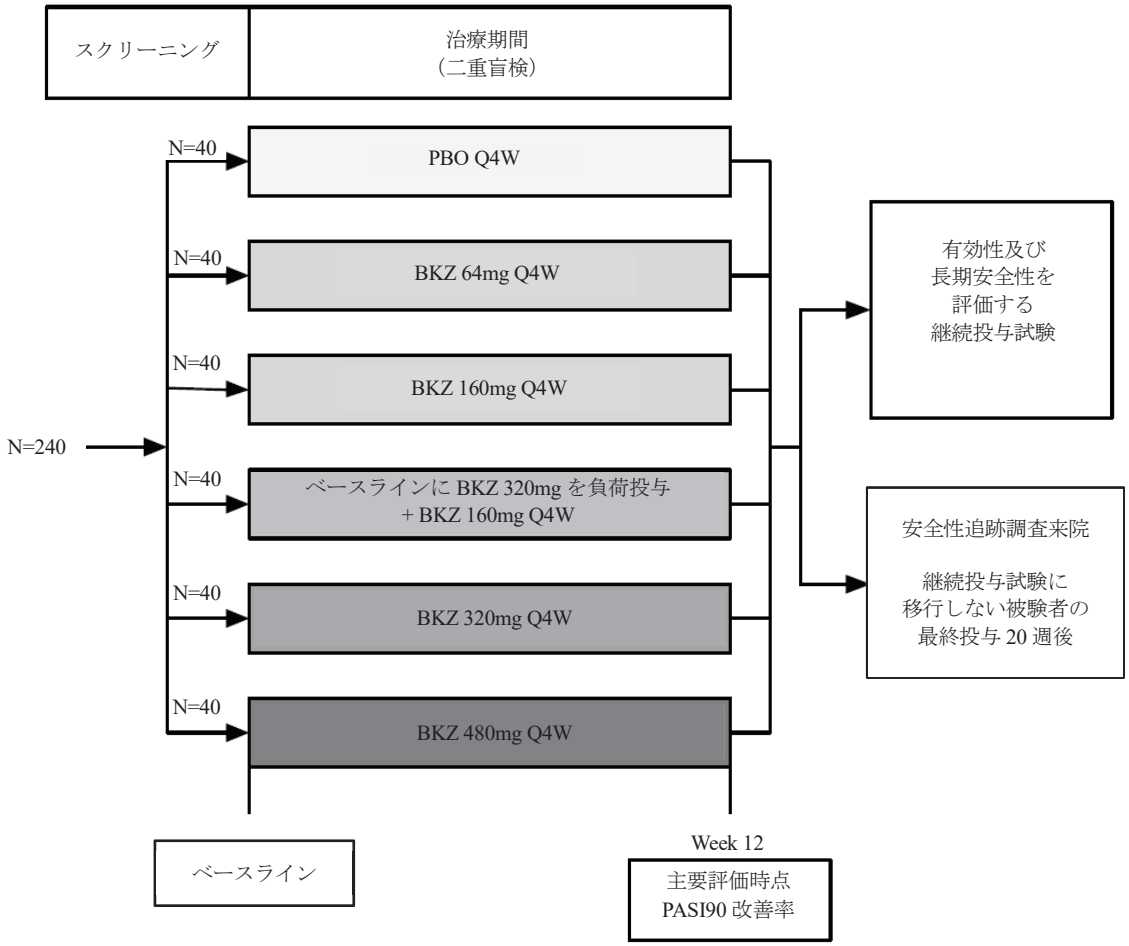
項目		内容
評価項目	有効性	主要評価項目： · Week 12 の PASI90 改善率（PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合） 副次評価項目： · Week 12 の IGA 改善率［IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合］ · Week 8 の IGA 改善率 · Week 8 の PASI90 改善率 · Week 12 の PASI75 改善率 · Week 12 の PASI100 改善率 その他の評価項目： · PASI50、PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率 · IGA 改善率 · PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 · IGA スコアのベースラインからの推移 · 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）のベースラインからの変化 · DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合 · DLQI で臨床的に意味のある最小の差（MCID）（ベースラインから 4 以上の改善）を達成した被験者の割合 · PASI50 改善達成までの時間 · PASI75 改善達成までの時間 · PASI90 改善達成までの時間 · PASI100 改善達成までの時間 · 病変 BSA のベースラインからの変化量及び変化率 · 修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）スコアのベースラインからの変化（ベースラインに爪病変を有する被験者のみ） · 関節炎の視覚アナログ尺度を用いた患者による疾患活動性の全般的評価（PGADA）スコアのベースラインからの変化 · 頭皮乾癬重症度指標（PSSI）スコアのベースラインからの変化（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） · 簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリースコア、精神的側面サマリースコア及び各項目のベースラインからの変化 · 患者症状日誌のベースラインからの変化（特定の国の治験実施医療機関のみ） · 治療反応に関する患者の全般的印象（PGIC） · 重症度に関する患者の全般的印象（PGIS）のベースラインからの変化 · 不安のスクリーニング尺度（HADS-A）及びうつのスクリーニング尺度（HADS-D）スコアのベースラインからの変化 · HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満（正常）となった被験者の割合

項目		内容
評価項目(続き)	安全性	· 有害事象 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン · 身体所見 · 12 誘導心電図
	薬物動態	· 血漿中 BKZ 濃度及び母集団 PK · 第 III 相試験の用量選択を目的とした、血漿中 BKZ 濃度及び用量と PASI スコアの用量-曝露と臨床反応の関係（50%有効濃度、50%有効量及び最大効果等）
	薬力学	インターロイキン-17AF シグナル伝達経路及び乾癬病態に関連するサイトカイン等の血漿中濃度を測定する。血清中補体濃度、単核球サブタイプ、及びサイトカイン並びに他の候補バイオマーカー等が含まれる。解析結果は試験総括報告書には含まれない。
	ゲノム薬理学	各治験実施国の規則で許可が得られた場合、炎症反応及び免疫反応プロセスに関連するゲノム、遺伝子、及びプロテオミクスバイオマーカーの潜在的及び探索的解析に備えて、同意した被験者から特定の評価時点に追加の血液試料を採取し、−80°C で最長 20 年間保管する。これらの試験的解析の詳細は主試験の結果が利用可能になった時点で定める。解析結果は試験総括報告書には含まれない。
	免疫原性	抗 BKZ 抗体（治験薬投与前及び投与後）
統計解析方法		解析対象集団の定義： 登録解析対象集団（ES）：同意を取得した被験者 RS：無作為に割り付けられた被験者 SS：治験薬を 1 回以上投与された被験者 FAS：治験薬を 1 回以上投与され、ベースラインの主要有効性評価項目の測定値を有する被験者 PPS：FAS のうち、有効性の主要評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 PK-PPS：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与され、投与後に定量可能な血漿中濃度の測定値を 1 つ以上有し、PK の評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 有効性： カテゴリカル変数は、各カテゴリーの被験者数及びその割合を示した。連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。特に記載がない限り、ベースライン値は二重盲検期間の治験薬投与前直近の測定値と定義した。ベースライン値が欠測でスクリーニング値が利用可能な場合は、スクリーニング値をベースライン値として用いた。規定のベースライン評価が治験薬の初回投与と同日に行われ、評価時刻が不明の場合は、治験薬投与前にベースライン評価が行われたこととした。 主要評価項目は FAS を対象に解析し、更に PPS を対象とした感度分析も行った。その他の有効性解析はすべて FAS を対象とした。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	主要評価項目は、FAS を対象として Week 12 に PASI90 改善を達成したレスポンダー数及びその割合を定量化するため記述統計量を用いて解析した。カテゴリカル変数の PASI90 は、PASI スコアのベースラインからの改善率が 90%以上の場合に 1、90%未満の場合に 0 としてレスポンダーを特定した（1=レスポンダー、0=非レスポンダー）。同様に、有効性の副次評価項目（PASI75 及び PASI100）のカテゴリカル変数も PASI スコアがベースラインからそれぞれ 75%以上及び 100%改善した場合を 1、改善しなかった場合を 0 とした。 主要解析では線形の用量反応性を評価するため、予め規定したロジスティック回帰モデルで、投与群、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を固定効果と定義していた。しかし、PBO 群で PASI90 を達成した被験者がいなかったことから本モデルは収束不可能であった。したがって投与をクラス変数ではなく線形の予測変数としてモデルで特定し、PBO、BKZ 64mg、160mg、320mg 及び 480mg Q4W をそれぞれ−2、−1、0、1 及び 2 の数値にあてはめた。PBO 群に対する BKZ 群の対比較は、PBO 群でレスポンダーが認められず、主要評価項目の PASI90 にロジスティック回帰モデルが収束不可能であったことから、フィッシャーの正確検定を行った。用量反応性及び対比較の主要解析は、PPS を対象に再解析し、治験実施計画書からの重大な逸脱が解析に及ぼす影響を評価した。 有効性の副次評価項目は、記述統計量及び主要評価項目と同様のモデルを用いて解析した。主要評価項目及び副次評価項目について、記述統計量を用いてサブグループ解析を行った。主要評価項目及び副次評価項目のすべてで、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。 第 1 種の過誤を制御するため、PBO 群に対する BKZ 群の対比較では、主要解析において両側 5%の有意水準で統計学的有意差が認められた場合に限り、副次解析で統計学的有意の評価を行うこととした。更に、PBO 群に対する BKZ 群の対比較は、階層的逐次検定により、高用量（BKZ 480mg Q4W）から低用量（BKZ 64mg Q4W）の順に、先行する対比較において両側 5%の有意水準で統計学的有意差が認められた場合に限り、次の検定を行った。 薬物動態： 薬物動態は PK-PPS を対象に解析した。血漿中 BKZ 濃度は、幾何平均値、幾何変動係数、幾何平均値の 95%信頼区間、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。PK パラメータの要約はすべて実測値に基づいた。欠測値の補完は行わなかった。 免疫原性： 免疫原性は PK-PPS を対象に解析した。規定の閾値を越えた抗 BKZ 抗体が認められた被験者数及びその割合を要約した。 安全性： 安全性は SS を対象に解析した。有害事象及び併用薬物療法の解析では、有害事象及び薬物治療が治験薬投与下で発現したかどうかを正確に特定するため完全な発現日を記録した。一部の有害事象及び併用薬物療法の発現日は補完した。

項目	内容
治験責任医師	40 名
治験実施医療機関	40 医療機関（カナダ、チェコ共和国、ハンガリー、日本、ポーランド、米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2016 年 8 月～2017 年 7 月

図 6.2-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
PS0010 CSR Figure 3-1

表 6.2-2　観察・検査実施スケジュール（スクリーニング～安全性追跡調査期間）

来院 [a]/週 実施項目	スクリーニング	ベースライン (初回投与)	二重盲検期間 (治験薬初回投与後)						安全性追跡調査期間 [b]
			Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12/ 早期中止	
文書同意取得 [c]	X						X [d]	X [d]	
選択/除外基準の確認	X	X							
被験者背景の調査	X								
乾癬の既往歴	X								
トロント乾癬性関節炎スクリーニング質問票	X								
重要な既往歴/合併症	X	X [e]							
身体所見 [f]	X							X	X
身長	X								
体重	X	X						X	X
バイタルサイン [g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HADS	X	X			X		X	X	X
eC-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 (血液/生化学/尿)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
中央心電図検査	X	X		X	X	X		X	X
妊娠検査 [h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
B 型/C 型肝炎検査 [i]	X								
HIV 検査	X								
胸部 X 線検査 [j]	X								
IGRA 結核検査 [k]	X						X		
結核質問票	X	X						X	
血漿中 BKZ 濃度測定用採血		X	X	X	X		X	X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [l]		X			X		X	X	X
サイトカイン、補体、候補バイオマーカー解析用採血及びフローサイトメトリー [l]		X		X		X	X	X	
ゲノム、遺伝的/非遺伝的、プロテオミクス及び代謝解析用採血 [c, l]		X		X		X		X	
PASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IGA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
病変 BSA	X	X			X		X	X	X

表 6.2-2　観察・検査実施スケジュール（スクリーニング～安全性追跡調査期間）（続き）

来院 [a]/週 実施項目	スクリーニング	ベースライン (初回投与)	二重盲検期間 (治験薬初回投与後)						安全性追跡調査期間 [b]
			Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 12/ 早期中止	
mNAPSI		X			X		X	X	
DLQI		X	X	X	X		X	X	X
PGADA		X						X	
PSSI		X		X	X		X	X	
患者症状日誌 (特定の実施国の施設)		X	X	X	X	X	X	X	
PGIS		X	X	X	X	X	X	X	
PGIC		X	X	X	X	X	X	X	
SF-36		X		X	X		X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X [m]
IXRS [n]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 (BKZ、PBO) [o]		X			X		X		

BKZ：ビメキズマブ、HCV：C 型肝炎ウイルス、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows of ±3 days from the first dose at all visits except SFU. The SFU Visit window was -3 and +7 days from last dose.

b The SFU Visit occurred 20 weeks after the last dose.

c A separate Informed Consent Form was required for subjects who decided to participate in the genomics, genetics, and proteomics substudy. The Informed Consent Form was signed prior to collecting any samples for the substudy.

d A separate Informed Consent Form was completed for the extension study (PS0011) at Week 8 or 12. The sites were encouraged to begin the PS0011 consent process at Week 8.

e Ensured no significant changes in medical history.

f Included evaluation of signs and symptoms of active TB and risk for exposure to TB.

g Vital signs (blood pressures, pulse rate, and temperature) were to be measured prior to blood sampling, and prior to dosing, where applicable.

h Pregnancy testing was serum testing at Screening and the SFU Visit. The pregnancy test was urine at all other visits.

i Subjects who had evidence of or tested positive for hepatitis B by any of the following criteria: 1) positive for hepatitis B surface antigen; or, 2) positive for anti-hepatitis B core antibody were excluded; a positive test for HCV was defined as: 1) positive for hepatitis C antibody, and 2) positive via a confirmatory test for HCV (for example, HCV polymerase chain reaction) were also excluded. Subjects were also tested for anti-hepatitis B surface antibody.

j A chest x-ray was performed at Screening or within 3 months prior to Screening, and the results must have been available at Baseline.

k It was recommended that the QuantiFERON TB GOLD test be performed. In Japan, T-Spot could have been used in place of the QuantiFERON TB GOLD test.

l All blood samples taken prior to dosing.

m Including assessment for the development of different forms of psoriasis at the SFU Visit.

n Drug administration was based on randomization.

o The time between doses was to be no less than 24 days and no more than 32 days.

PS0010 CSR Table 3-2

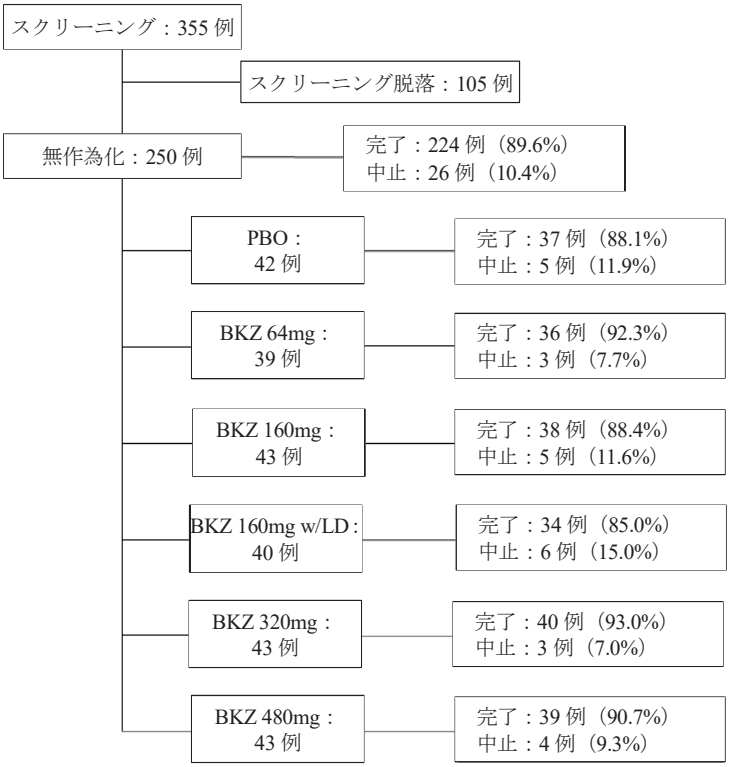
6.2.2　被験者の構成

6.2.2.1　被験者の内訳

本試験の被験者の内訳（ES 及び RS）を図 6.2-2 に示した。

本試験では合計 250 例が組み入れられ、そのうち 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 群（85.0%～90.7%）及び PBO 群（88.1%）と比較して大きかった。試験を中止した被験者は合計 26 例（10.4%）であり、多かった中止理由はその他（13 例、5.2%）及び有害事象（5 例、2.0%）であった（PS0010 CSR Table 1.3.1）。合計 18 例が安全性追跡調査を受けた。治療期間（12 週間）を完了した 224 例のうち、5 例が安全性追跡調査を受け、継続投与試験（PS0011 試験）には移行しなかった。試験を中止した 26 例中 13 例が安全性追跡調査を受けた（PS0010 CSR Listing 1.3、Listing 1.4）。

図 6.2-2　被験者の内訳−ES 及び RS



BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団、LD：初回用量、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.
Note: Percentages are based on the number of randomized subjects.
PS0010 CSR Table 1.1、Table 1.2、Table 1.3.1

6.2.3 被験者背景

6.2.3.1 人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（SS）を表 6.2-3 に示した。

各投与群の人口統計学的特性はおおむね同様であった。全被験者の平均年齢は 44.3 歳（範囲：18～75 歳）であり、被験者の 91.2%が 18～65 歳未満であった。性別の割合は男性 65.2%、女性 34.8%で、男性が大きかった。白人が 89.2%、非ヒスパニック又は非ラテン系が 94.0%であった。体重及び BMI の平均値はそれぞれ 88.13kg 及び 29.531kg/m^2 であり、体重及び BMI の平均値は各投与群でおおむね同程度であった。

表 6.2-3　人口統計学的特性–SS

		PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43	全被験者 N=250
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	46.7 (12.3)	44.2 (13.8)	43.4 (12.4)	46.5 (15.2)	42.6 (13.6)	42.9 (15.2)	44.3 (13.7)
	中央値	46.0	42.0	45.0	48.5	42.0	41.0	43.5
	最小値, 最大値	21, 72	18, 73	22, 75	20, 75	20, 69	18, 69	18, 75
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18～65 歳未満	39 (92.9)	37 (94.9)	40 (93.0)	35 (87.5)	39 (90.7)	38 (88.4)	228 (91.2)
	65～85 歳未満	3 (7.1)	2 (5.1)	3 (7.0)	5 (12.5)	4 (9.3)	5 (11.6)	22 (8.8)
	85 歳以上	0	0	0	0	0	0	0
年齢カテゴリー[b]、n (%)	18 歳以下	0	1 (2.6)	0	0	0	2 (4.7)	3 (1.2)
	19～65 歳未満	39 (92.9)	36 (92.3)	40 (93.0)	35 (87.5)	39 (90.7)	36 (83.7)	225 (90.0)
	65 歳以上	3 (7.1)	2 (5.1)	3 (7.0)	5 (12.5)	4 (9.3)	5 (11.6)	22 (8.8)
性別、n (%)	男性	25 (59.5)	20 (51.3)	32 (74.4)	29 (72.5)	28 (65.1)	29 (67.4)	163 (65.2)
	女性	17 (40.5)	19 (48.7)	11 (25.6)	11 (27.5)	15 (34.9)	14 (32.6)	87 (34.8)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	88.83 (21.22)	86.62 (19.22)	91.55 (24.62)	88.39 (15.38)	86.85 (21.74)	86.43 (20.66)	88.13 (20.61)
	中央値	85.60	84.00	89.40	86.45	88.50	84.80	86.75
	最小値, 最大値	52.7, 156.5	56.0, 129.5	49.3, 192.6	56.5, 131.5	51.4, 159.5	49.0, 131.2	49.0, 192.6
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	171.26 (8.67)	171.06 (10.62)	175.29 (11.26)	171.98 (8.47)	171.88 (11.54)	173.25 (11.15)	172.48 (10.38)
	中央値	172.35	170.20	175.30	171.00	175.00	172.50	172.85
	最小値, 最大値	154.0, 185.0	153.5, 196.0	155.0, 208.3	156.5, 190.0	152.0, 198.0	145.5, 196.5	145.5, 208.3
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	30.349 (7.419)	29.486 (5.359)	29.685 (7.319)	29.898 (4.865)	29.090 (5.029)	28.717 (6.117)	29.531 (6.087)
	中央値	29.559	29.984	28.730	29.361	28.764	27.493	28.897
	最小値, 最大値	18.02, 59.19	19.84, 44.81	20.28, 62.82	21.61, 41.18	19.46, 43.95	18.22, 39.89	18.02, 62.82
人種、n (%)	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.3)	2 (0.8)
	アジア人	3 (7.1)	2 (5.1)	4 (9.3)	6 (15.0)	3 (7.0)	4 (9.3)	22 (8.8)
	黒人	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)	1 (2.3)	0	3 (1.2)
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	0	0	0	0	0	0	0
	白人	39 (92.9)	35 (89.7)	39 (90.7)	33 (82.5)	39 (90.7)	38 (88.4)	223 (89.2)
	その他/混血	0	0	0	0	0	0	0

表 6.2-3　人口統計学的特性–SS（続き）

		PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43	全被験者 N=250
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	2 (4.8)	2 (5.1)	2 (4.7)	1 (2.5)	4 (9.3)	4 (9.3)	15 (6.0)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	40 (95.2)	37 (94.9)	41 (95.3)	39 (97.5)	39 (90.7)	39 (90.7)	235 (94.0)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、LD：初回用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.
a EudraCT age categories
b clinicaltrials.gov age categories
PS0010 CSR Table 2.1.1

6.2.3.2 疾患特性

本試験のベースラインの疾患特性及びその他の特性（SS）を表 6.2-4 に示した。

各投与群のベースラインの乾癬に関連する特性及びその他の特性はおおむね同様であった。被験者の 66.8%が欧州及びアジアで、33.2%が北米で組み入れられ、国別ではポーランドで組み入れられた被験者が最も多かった（46.0%）。全被験者の平均罹病期間は 17.434 年（範囲：0.00～58.67 年）であった。過去に光線療法及び光化学療法未使用が 51.2%、非生物学的製剤未使用が 64.0%、生物学的製剤未使用が 76.8%、腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬未使用が 86.8%であった。しかし多くの被験者（70.8%）が過去に何らかの全身療法を受けたことがあった。全被験者の病変 BSA の平均値は 25.1%、PASI スコアの平均値は 19.12、DLQI スコアの平均値は 10.7 であった。IGA スコアが 3 の被験者が 76.4%、mNAPSI スコアが 0 超の被験者が 54.4%、及び PSSI スコアが 0 超の被験者が 93.2%であった。

ベースラインの疾患特性は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者の特性を反映していた。

表 6.2-4　ベースラインの疾患特性及びその他の特性–SS

	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43	全被験者 N=250
実施国、n (%)							
カナダ	4 (9.5)	7 (17.9)	9 (20.9)	8 (20.0)	4 (9.3)	7 (16.3)	39 (15.6)
チェコ共和国	3 (7.1)	2 (5.1)	5 (11.6)	4 (10.0)	6 (14.0)	2 (4.7)	22 (8.8)
ハンガリー	5 (11.9)	1 (2.6)	4 (9.3)	2 (5.0)	2 (4.7)	4 (9.3)	18 (7.2)
日本	2 (4.8)	2 (5.1)	1 (2.3)	2 (5.0)	2 (4.7)	3 (7.0)	12 (4.8)
ポーランド	18 (42.9)	22 (56.4)	17 (39.5)	19 (47.5)	19 (44.2)	20 (46.5)	115 (46.0)
米国	10 (23.8)	5 (12.8)	7 (16.3)	5 (12.5)	10 (23.3)	7 (16.3)	44 (17.6)
地域、n (%)							
北米	14 (33.3)	12 (30.8)	16 (37.2)	13 (32.5)	14 (32.6)	14 (32.6)	83 (33.2)
欧州/アジア	28 (66.7)	27 (69.2)	27 (62.8)	27 (67.5)	29 (67.4)	29 (67.4)	167 (66.8)
罹病期間 (年)							
平均値 (標準偏差)	17.341 (13.140)	18.817 (13.637)	18.799 (13.642)	17.393 (12.379)	16.269 (10.037)	16.106 (11.718)	17.434 (12.390)
中央値	15.001	14.976	15.912	14.471	15.912	13.859	14.995
最小値, 最大値	0.82, 47.97	0.00, 53.43	0.58, 58.67	0.00, 49.98	0.72, 38.98	0.74, 44.97	0.00, 58.67
罹病期間、n (%)							
中央値 (15.00 年) 未満	21 (50.0)	20 (51.3)	20 (46.5)	20 (50.0)	21 (48.8)	23 (53.5)	125 (50.0)
中央値 (15.00 年) 以上	21 (50.0)	19 (48.7)	23 (53.5)	20 (50.0)	22 (51.2)	20 (46.5)	125 (50.0)
光線療法又は光化学療法の経験、n (%)							
あり	23 (54.8)	22 (56.4)	17 (39.5)	18 (45.0)	23 (53.5)	19 (44.2)	122 (48.8)
なし	19 (45.2)	17 (43.6)	26 (60.5)	22 (55.0)	20 (46.5)	24 (55.8)	128 (51.2)
非生物学的製剤による全身療法の経験、n (%)							
あり	14 (33.3)	12 (30.8)	13 (30.2)	12 (30.0)	23 (53.5)	16 (37.2)	90 (36.0)
なし	28 (66.7)	27 (69.2)	30 (69.8)	28 (70.0)	20 (46.5)	27 (62.8)	160 (64.0)
過去の生物学的製剤の使用、n (%)							
あり	10 (23.8)	10 (25.6)	8 (18.6)	10 (25.0)	10 (23.3)	10 (23.3)	58 (23.2)
なし	32 (76.2)	29 (74.4)	35 (81.4)	30 (75.0)	33 (76.7)	33 (76.7)	192 (76.8)
過去の TNF 阻害薬の使用、n (%)							
あり	6 (14.3)	5 (12.8)	6 (14.0)	3 (7.5)	7 (16.3)	6 (14.0)	33 (13.2)
なし	36 (85.7)	34 (87.2)	37 (86.0)	37 (92.5)	36 (83.7)	37 (86.0)	217 (86.8)
乾癬に対する全身療法の経験、n (%)							
あり	32 (76.2)	28 (71.8)	25 (58.1)	27 (67.5)	35 (81.4)	30 (69.8)	177 (70.8)
なし	10 (23.8)	11 (28.2)	18 (41.9)	13 (32.5)	8 (18.6)	13 (30.2)	73 (29.2)

表 6.2-4　ベースラインの疾患特性及びその他の特性–SS（続き）

	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43	全被験者 N=250
PASI スコア							
平均値 (標準偏差)	18.85 (5.81)	18.55 (5.92)	20.56 (6.80)	18.85 (8.43)	19.43 (6.43)	18.41 (5.12)	19.12 (6.46)
中央値	17.40	17.50	18.80	15.30	18.20	17.50	17.55
最小値, 最大値	12.0, 35.5	12.0, 39.1	13.2, 41.5	12.3, 48.4	12.0, 36.8	12.2, 38.1	12.0, 48.4
IGA スコア、n (%)							
3 (中等度)	30 (71.4)	29 (74.4)	32 (74.4)	32 (80.0)	32 (74.4)	36 (83.7)	191 (76.4)
4 (重度)	12 (28.6)	10 (25.6)	11 (25.6)	8 (20.0)	11 (25.6)	7 (16.3)	59 (23.6)
mNAPSI スコアカテゴリー、n (%)							
0	26 (61.9)	15 (38.5)	16 (37.2)	11 (27.5)	26 (60.5)	20 (46.5)	114 (45.6)
0 超	16 (38.1)	24 (61.5)	27 (62.8)	29 (72.5)	17 (39.5)	23 (53.5)	136 (54.4)
PSSI スコアカテゴリー、n (%)							
0	3 (7.1)	2 (5.1)	4 (9.3)	4 (10.0)	2 (4.7)	2 (4.7)	17 (6.8)
0 超	39 (92.9)	37 (94.9)	39 (90.7)	36 (90.0)	41 (95.3)	41 (95.3)	233 (93.2)
病変 BSA (%)							
平均値 (標準偏差)	27.4 (12.9)	22.6 (9.4)	27.4 (16.6)	25.8 (17.0)	25.1 (11.1)	22.2 (10.8)	25.1 (13.3)
中央値	25.5	22.0	24.0	20.5	24.0	21.0	22.0
最小値, 最大値	11, 58	11, 47	10, 80	10, 74	10, 51	10, 64	10, 80
DLQI スコア							
平均値 (標準偏差)	11.9 (7.9)	12.3 (6.8)	10.1 (6.1)	10.8 (7.3)	9.9 (6.1)	9.4 (7.1)	10.7 (6.9)
中央値	11.0	13.0	9.0	9.0	9.0	8.0	9.0
最小値, 最大値	0, 29	2, 26	0, 28	1, 27	1, 24	0, 28	0, 29

BKZ：ビメキズマブ、LD：初回用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団

Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.

PS0010 CSR Table 2.2.1

6.2.4 有効性

6.2.4.1 主要評価項目

6.2.4.1.1 Week 12 の PASI90 改善率

Week 12 の PASI90 改善率（FAS−NRI）の用量反応性を表 6.2-5 に、群間比較を表 6.2-6 に示した。

BKZ の各投与群で、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用量反応性が認められた（p<0.0001）。Week 12 の PASI90 改善率の範囲は 46.2%（BKZ 64mg 群）～79.1%（BKZ 320mg 群）であり、BKZ 320mg まで線形の用量反応性が認められた。PBO 群では Week12 に PASI90 改善を達成した被験者はいなかった。

BKZ の各投与群では、Week 12 の PASI90 改善率に PBO 群と比較して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（すべての BKZ 群で p<0.0001）。

BKZ 160mg 群と BKZ 160mg w/LD 群では、Week 12 の PASI90 改善率に臨床的に意味のある差は認められなかった（p=0.4778）。

主要有効性評価項目の主要解析及び副次解析の結果は、すべての感度分析で同様の結果が認められた（PS0010 CSR Table 5.1.2.2、Table 5.1.2.4、Table 5.1.2.5）。

表 6.2-5 Week 12 の PASI90 改善率の用量反応性のロジスティック回帰分析−FAS（NRI）

	PBO 群 N=42 n (%)	BKZ 64mg 群 N=39 n (%)	BKZ 160mg 群 N=43 n (%)	BKZ 160mg w/LD 群 N=40 n (%)	BKZ 320mg 群 N=43 n (%)	BKZ 480mg 群 N=43 n (%)	p 値
PASI90 改善率	0	18 (46.2)	29 (67.4)	30 (75.0)	34 (79.1)	31 (72.1)	<0.0001

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、LD：初回用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.

Note: The p-value evaluating dose response does not include the BKZ 160mg w/LD treatment group and was based upon a logistic regression model including fixed effects for region and prior biologic exposure and a continuous treatment variable with values of -2, -1, 0, 1, and 2 for placebo, BKZ 64mg, BKZ 160mg, BKZ 320mg, and BKZ 480mg, respectively.

Note: Subjects with missing data at Week 12 or who discontinued double-blind IMP prior to Week 12 were counted as nonresponders.

Note: Following the PS0010 database lock, it was discovered that the Week 12 PASI score for Subject [redacted]-01291 (bimekizumab 480 mg group) had been edited with the subject's Week 2 PASI score due to human error. As a consequence, the subject was counted as a PASI90 non-responder at Week 12 despite achieving a PASI90 response.

PS0010 CSR Table 5.1.1.1

表 6.2-6　Week 12 の PASI90 改善率の群間比較−FAS（NRI）

	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43
レスポンダー、n (%)	0	18 (46.2)	29 (67.4)	30 (75.0)	34 (79.1)	31 (72.1)
p 値 (vs PBO 群)		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
p 値 [a] (vs BKZ 160mg 群)				0.4778		

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、LD：初回用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.

Note: The placebo treatment group contained no PASI90 responders and as such the p-values for the pairwise comparisons are based upon the Fisher's exact test.

Note: Subjects with missing data at Week 12 or who discontinued double-blind IMP prior to Week 12 were counted as nonresponders.

Note: Following the PS0010 database lock, it was discovered that the Week 12 PASI score for Subject [redacted]-01291 (bimekizumab 480 mg group) had been edited with the subject's Week 2 PASI score due to human error. As a consequence, the subject was counted as a PASI90 non-responder at Week 12 despite achieving a PASI90 response.

a Because the pairwise comparison for the BKZ 160mg group vs the BKZ 160mg w/LD group was not part of the sequential testing procedure described above, the p-value is nominal.

PS0010 CSR Table 5.1.2.1

6.2.4.2　副次評価項目

6.2.4.2.1　Week 12 の IGA 改善率

Week 12 の IGA 改善率（FAS−NRI）の群間比較を表 6.2-7 に示した。

BKZ の各投与群では、Week 12 の IGA 改善率の PBO 群に対するオッズ比は、いずれも統計学的に有意であった（すべての BKZ 群で p≤0.0001）。

BKZ 160mg w/LD 群では、Week 12 の IGA 改善率の BKZ 160mg 群に対するオッズ比（95%信頼区間）が 0.99（0.36〜2.67）であり、BKZ 160mg 群と BKZ 160mg w/LD 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった（p=0.9784）。

BKZ 群の Week 12 の IGA 改善率の範囲は、51.3%（BKZ 64mg 群）〜86.0%（BKZ 320mg 群）であり、BKZ 320mg まで用量依存的に上昇した。なお、PBO 群で Week 12 に IGA 改善が認められた被験者は 2 例であった。

表 6.2-7　Week 12 の IGA 改善率の群間比較−FAS（NRI）

	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43
IGA 改善率 [a]、(%)	5.2	53.8	77.5	77.2	87.6	79.1
IGA 改善率の 95%信頼区間	1.3, 18.6	37.3, 69.5	62.1, 87.9	61.3, 87.9	74.1, 94.6	63.9, 89.0
レスポンダー[b]、n (%)	2 (4.8)	20 (51.3)	32 (74.4)	30 (75.0)	37 (86.0)	33 (76.7)
オッズ比 (vs PBO 群)		21.43	63.21	62.35	130.35	69.40
オッズ比の 95%信頼区間		4.51, 101.88	12.90, 309.83	12.61, 308.29	24.50, 693.51	14.07, 342.40
p 値		0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
オッズ比 (vs BKZ 160mg 群)				0.99		
オッズ比の 95%信頼区間				0.36, 2.67		
p 値				0.9784		

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、LD：初回用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.

Note: Confidence intervals, odds ratios, and p-values were derived from a logistic regression model including fixed effects for treatment, region, and prior biologic exposure. Because pairwise comparisons for BKZ groups vs the placebo group or for the BKZ 160mg group vs the BKZ 160mg w/LD group were not part of the sequential testing procedure, p-values are nominal.

Note: Subjects with missing data at Week 12 or who prematurely discontinued double-blind IMP prior to Week 12 were treated as nonresponders.

a The model-adjusted responder rate is based on the logistic regression model and, therefore, accounts for the covariates included in the model.
b The percent responders is the simple percentage of responders divided by all subjects in the given treatment group.
PS0010 CSR Table 5.2.1

6.2.4.2.2　Week 8 の IGA 改善率

Week 8 の IGA 改善率（FAS−NRI）の群間比較を表 6.2-8 に示した。

BKZ の各投与群では、Week 8 の IGA 改善率の PBO 群に対するオッズ比は、いずれも統計学的に有意であった（p≤0.0003）。

BKZ 160mg w/LD 群では、Week 8 の IGA 改善率の BKZ 160mg 群に対するオッズ比（95%信頼区間）が 1.95（0.73～5.19）であり、BKZ 160mg 群と BKZ 160mg w/LD 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった（p=0.1804）。

BKZ 群の Week 8 の IGA 改善率の範囲は、46.2%（BKZ 64mg 群）～86.0%（BKZ 320mg 群）であり、BKZ 320mg まで用量依存的に上昇した。なお、PBO 群で Week 8 に IGA 改善が認められた被験者は 2 例であった。

表 6.2-8　Week 8 の IGA 改善率の群間比較−FAS（NRI）

	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43
IGA 改善率 [a]、(%)	5.4	51.2	69.5	81.7	89.1	77.1
IGA 改善率の 95%信頼区間	1.4, 19.5	34.7, 67.5	53.3, 82.0	66.6, 90.9	76.5, 95.4	61.8, 87.5
レスポンダー[b]、n (%)	2 (4.8)	18 (46.2)	27 (62.8)	31 (77.5)	37 (86.0)	31 (72.1)
オッズ比 (vs PBO 群)		18.23	39.60	77.27	141.99	58.52
オッズ比の 95%信頼区間		3.79, 87.76	8.19, 191.59	15.19, 392.93	26.26, 767.72	11.89, 288.00
p 値		0.0003	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
オッズ比 (vs BKZ 160mg 群)				1.95		
オッズ比の 95%信頼区間				0.73, 5.19		
p 値				0.1804		

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IMP：治験薬、LD：初回用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Confidence intervals, odds ratios, and p-values were derived from a logistic regression model including fixed effects for treatment, region, and prior biologic exposure. Because pairwise comparisons for BKZ groups vs the placebo group or for the BKZ 160mg group vs the BKZ 160mg w/LD group were not part of the sequential testing procedure, p-values are nominal.
Note: Subjects with missing data at Week 8 or who prematurely discontinued double-blind IMP prior to Week 8 were counted as nonresponders.
a The model-adjusted responder rate is based on the logistic regression model and, therefore, accounts for the covariates included in the model.
b The percent responders is the simple percentage of responders divided by all subjects in the given treatment group.
PS0010 CSR Table 5.3.1

6.2.4.2.3　PASI 改善率

Week 12 の PASI100 及び PASI75 改善率、Week 8 の PASI90 改善率（いずれも FAS−NRI）の群間比較を表 6.2-9 に示した。

Week 12 の PASI100 改善率は BKZ 群で 27.9%～60.0%、PBO 群で 0%であり、臨床的に意義のある差が認められた（P≤0.0002）。Week 12 の PASI100 改善率は BKZ 160mg w/LD 群（60.0%）で最も高く、BKZ 320mg 群（55.8%）と同程度であった。なお、BKZ 160mg 群と BKZ 160mg w/LD 群の間で臨床的に意義のある差が認められた（名目上の p=0.0041）。

Week 12 の PASI75 改善率は BKZ 群で 61.5%～93.0%、PBO 群で 4.8%であり、臨床的に意義のある差が認められた（P<0.0001）。PBO 群で Week 12 に PASI75 改善が認められた被験者は 2 例であった。BKZ 群では、Week 12 の PASI75 改善率は BKZ 320mg まで用量依存的に上昇した。BKZ 160mg 群と BKZ 160mg w/LD 群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった（p=0.7122）。

Week 8 の PASI90 改善率は BKZ 群で 41.0%～86.0%、PBO 群で 0%であり、臨床的に意義のある差が認められた（P<0.0001）。BKZ 群では、Week 8 の PASI90 改善率は BKZ 320mg まで用量依存的に上昇した。BKZ 160mg 群と BKZ 160mg w/LD 群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった（p=0.4963）。

表 6.2-9　Week 12 の PASI100 及び PASI75 改善率、Week 8 の PASI90 改善率の群間比較–FAS（NRI）

	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43
Week 12 の PASI100						
レスポンダー[a]、n (%)	0	11 (28.2)	12 (27.9)	24 (60.0)	24 (55.8)	21 (48.8)
p 値[b] (vs PBO 群)		0.0001	0.0002	<0.0001	<0.0001	<0.0001
p 値[b] (vs BKZ 160mg 群)				0.0041		
Week 12 の PASI75						
レスポンダー[a]、n (%)	2 (4.8)	24 (61.5)	35 (81.4)	34 (85.0)	40 (93.0)	36 (83.7)
p 値[b] (vs PBO 群)		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
p 値[b] (vs BKZ 160mg 群)				0.7122		
Week 8 の PASI90						
レスポンダー[a]、n (%)	0	16 (41.0)	25 (58.1)	27 (67.5)	37 (86.0)	30 (69.8)
p 値[b] (vs PBO 群)		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
p 値[b] (vs BKZ 160mg 群)				0.4963		

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、LD：初回用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.
Note: Following the PS0010 database lock, it was discovered that the Week 12 PASI score for Subject [redacted]-01291 (bimekizumab 480 mg group) had been edited with the subject's Week 2 PASI score due to human error. As a consequence, the subject was counted as a PASI90 non-responder at Week 12 despite achieving a PASI90 response.
a The percent responders is the simple percentage of responders divided by all subjects in the given treatment group.
b The p-values for PASI90 and PASI100 are based on the Fisher's exact test and the p-values for PASI75 are based on the logistic regression model including fixed effects for treatment, region, and prior biologic exposure.
PS0010 CSR Table 5.4.1、Table 5.5.1、Table 5.6.1

6.2.4.3　その他の評価項目

6.2.4.3.1　PASI 改善率及び IGA 改善率の経時的推移

PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 改善率（いずれも FAS–NRI）は全般に、経時的に速やかかつ一貫して上昇し、BKZ 320mg までのすべての BKZ 群で線形の用量依存性が認められた。PBO 群と比較してすべての BKZ 群で、投与開始早期である Week 4 に PASI 改善率及び IGA 改善率の著しい改善が認められた。治験薬投与後に PASI100 改善を達成するまで及び mNAPSI スコアが生理的に改善するまでに必要な期間を考慮すると、Week 12 までに最大効果が得られたかは不明である。全般に、PASI 改善率及び IGA 改善率は BKZ 320mg 群で最も高かった（PS0010 CSR Table 5.7.1.1、Table 5.7.3.1、Table 5.7.4.1、Table 5.8.1、Figure 1.1、Figure 1.3、Figure 1.4、Figure 1.5）。

Week 12 の PASI100 改善率（FAS–NRI）に BKZ 160mg 群と BKZ 160mg w/LD 群の間で臨床的に意義のある差が認められた（名目上の p=0.0041）。PASI75 及び PASI90 改善率並びに IGA 改善率は、ほとんどの評価時点で BKZ 160mg 群と比較して BKZ 160mg w/LD 群で数値的に高い傾向が認めら

れたが、臨床的に意味のある差は認められなかった（PS0010 CSR Table 5.1.2.1、Table 5.2.1、Table 5.5.1、Table 5.6.1）。

6.2.4.3.2 PASI スコアのベースラインからの変化率

PASI スコアのベースラインからの平均変化率［FAS−多重代入法（MI）］は、PBO 群と比較して全 BKZ 群で顕著に高く、その差は投与開始早期である Week 1 から認められ、Week 12 にかけて PBO 群との差はより大きくなった。PASI スコアのベースラインからの経時的な平均変化率は、BKZ 320mg まで用量依存的に大きくなる傾向が認められた。Week 12 の PASI スコアのベースラインからの平均変化率は、BKZ 群では−76.36%（BKZ 64mg 群）～−96.85%（BKZ 160mg w/LD 群）であり、PBO 群では−13.51%であった（PS0010 CSR Table 5.9.3、Figure 2.1）。

6.2.4.3.3 DLQI 改善率

DLQI MCID（DLQI スコアの 4 ポイント以上の改善）を達成した被験者の割合（FAS−NRI）は、PBO 群と比較して全 BKZ 群で大きかった。Week 12 に DLQI MCID を達成した被験者の割合は、BKZ 群で 62.8%以上であった。Week 12 に DLQI MCID を達成した被験者の割合は、BKZ 320mg 群で最も大きく（81.4%）、PBO 群では 26.2%であった（PS0010 CSR Table 5.13.1）。

DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（FAS−NRI）は、試験期間を通して、PBO 群と比較して全 BKZ 群で大きく、BKZ 64mg 群と比較して、BKZ 160mg 群、160mg w/LD 群、320mg 群及び 480mg 群で大きかった。Week 12 の DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合は、全 BKZ 群で 48.7%以上であり、BKZ 160mg w/LD 群で最も大きく（75.0%）、PBO 群では 7.1%であった（PS0010 CSR Table 5.12.1、Figure 1.6）。

6.2.4.3.4 mNAPSI

FAS のうち、ベースラインに爪病変を有していた被験者（mNAPSI スコアが 0 超）136/250 例（54.4%）を対象に mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量［FAS−last observation carried forward（LOCF）］を算出した。mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 4 を除く各評価時点で PBO 群と比較して全 BKZ 群で減少量が大きい傾向が認められた。Week 12 の mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は、BKZ 群で−4.7～−8.5、PBO 群で−2.0 であった。しかし、爪の成長は遅く、乾癬に罹患した爪は治癒するまでに時間がかかることから、本試験期間（12 週間）以内に最大の効果は得られないと考えられた。mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量に、BKZ の用量との明らかな関連は認められなかった（PS0010 CSR Table 5.19.1）。

6.2.4.3.5 PSSI

FAS のうち、ベースラインに頭皮病変を有していた被験者（PSSI スコアが 0 超）233/250 例（93.2%）を対象に PSSI スコアのベースラインからの平均変化量（FAS−MI）を算出した。BKZ 群では、PSSI スコアのベースラインからの減少が投与開始早期である Week 2 の時点で−10 ポイント以上であった。Week 12 の PSSI スコアのベースラインからの平均変化量は、BKZ 群で−14.26～−21.55 ポイント、PBO 群で−3.19 ポイントであった（PS0010 CSR Table 5.21.1）。

6.2.4.3.6 SF-36

SF-36 のサマリースコア及び領域別スコアのベースラインからの変化量（FAS−MI）を算出した。本試験の被験者は中等度～重度の疾患を有しているにも関わらず、ベースラインの精神的健康サマリースコアはおおむね高く、いずれの投与群でも同程度であった（範囲：51.66～57.05 ポイント）。Week 12 の SF-36 の領域別スコアのベースラインからの改善は、PBO 群と比較して全 BKZ 群で数値的に大きかった（PS0010 CSR Table 5.22.1）。

6.2.4.3.7 患者症状日誌

患者症状日誌の各パラメータについてベースラインからの変化量（FAS−LOCF）を算出した。全般に、PBO 群と比較して全 BKZ 群で患者症状日誌のすべてのパラメータに臨床的に意義のある変化が認められた。皮膚の掻痒、疼痛及び落屑を含むすべての症状で、PBO 群と比較して BKZ 群では投与開始早期である Week 2 にベースラインからのより大きな改善が認められ、いずれの症状もすべての BKZ 群で経時的に改善した（PS0010 CSR Table 5.23.1）。

6.2.4.4 部分集団解析

PASI 改善率及び IGA 改善率（いずれも FAS−NRI）について部分集団解析を行った。BKZ の各投与群で比較した場合、いくつかの部分集団では被験者数が少なかったため、年齢、性別、地域、乾癬の罹病期間、BMI、過去の全身療法（光線療法又は光化学療法、生物学的製剤の使用、TNF 阻害薬の使用及び非生物学的全身療法を含む）並びにベースライン時の病変 BSA に基づく各部分集団の Week 12 の PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 改善率に投与群間で一貫した差は認められなかった。なお、BKZ 480mg 群を除くすべての BKZ 群で、Week 12 の PASI90 改善率及び IGA 改善率は、体重 100kg 以上の被験者と比較して 100kg 未満の被験者でおおむね高かった。BKZ 480mg 群では、Week 12 の PASI90 改善率が体重別部分集団で同程度であった。PASI75 及び PASI100 改善率の部分集団解析結果は、Week 12 を含むすべての評価時点で PASI90 改善率の結果とおおむね同様であった（PS0010 CSR Table 5.1.3.1、Table 5.2.2）。

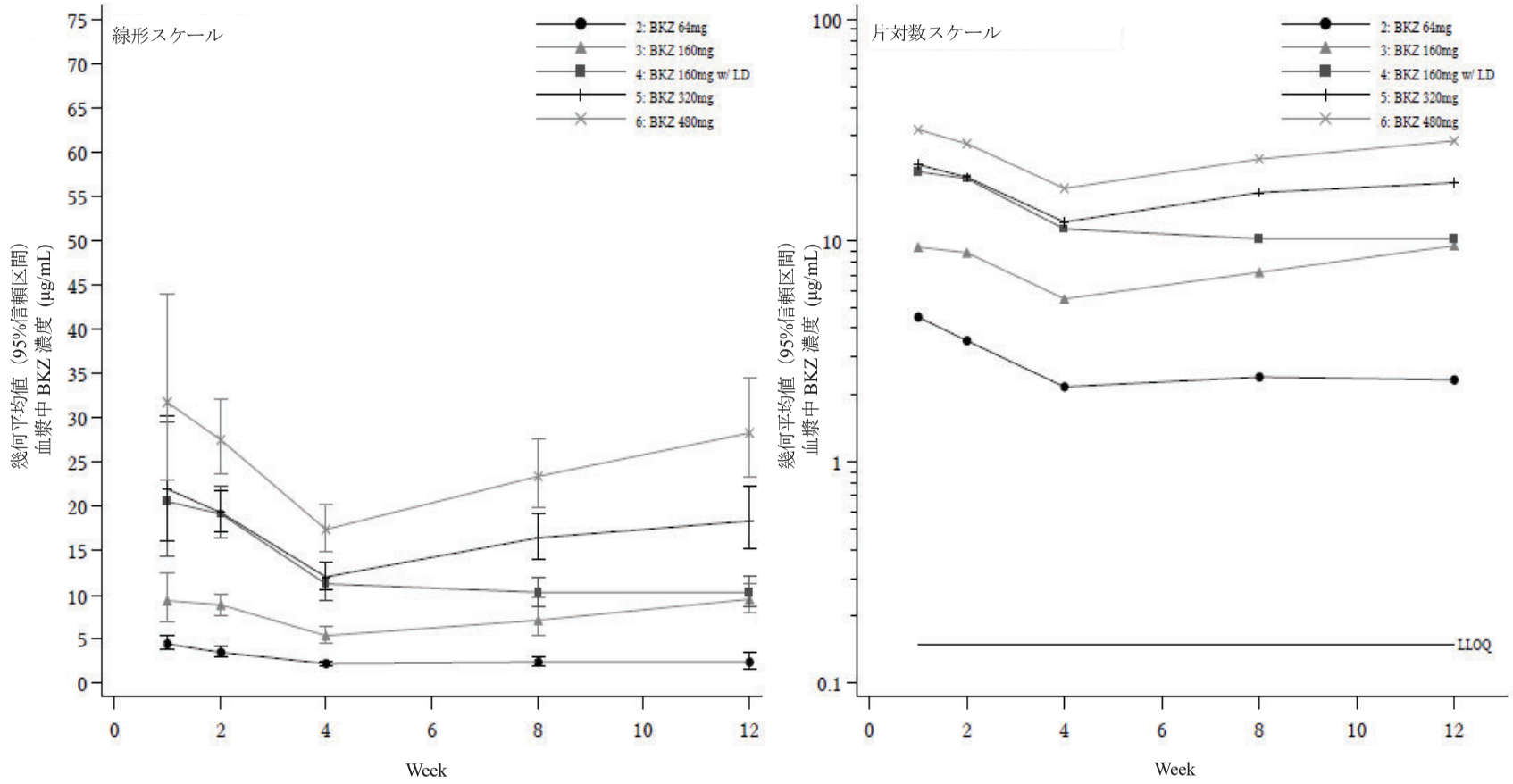
6.2.5 薬物動態

6.2.5.1 血漿中 BKZ 濃度

治療期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 6.2-3 に示した。

血漿中 BKZ 濃度は、用量に依存して線形に上昇し、皮下投与時に予測された濃度範囲内であった。BKZ の PK に対する抗 BKZ 抗体の影響は限定的であり、Week 12 までに抗 BKZ 抗体陽性が認められた BKZ 64mg 群の 3 例で影響が認められた。このうち 2 例（被験者番号[redacted]-01331 及び[redacted]-01476）は抗 BKZ 抗体が持続的に認められ、他の 1 例（被験者番号[redacted]-01246）は Week 4 及び 8 に一時的に抗 BKZ 抗体が陽性であった。被験者番号[redacted]-01331 では、血漿中 BKZ 濃度が経時的に低下し、濃度低下に伴って PASI 反応が低下した。被験者番号[redacted]-01476 では、血漿中 BKZ 濃度が経時的に低下したが、Week 12 を除く治療期間のすべての評価時点で治験薬の効果は認められず、Week 12 のみ PASI50 改善が認められた。被験者番号[redacted]-01246 でも血漿中 BKZ 濃度が経時的に低下したが、PASI 改善に影響はなく、Week 1 に PASI90 改善、Week 2～12 に PASI100 改善が認められた。

図 6.2-3　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、LD：初回用量、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: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.075μg/mL in the calculations of geometric mean and CIs. Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
PS0010 CSR Figure 4.1

6.2.6　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（PK-PPS）を表 6.2-10 に示した。

試験全体で抗 BKZ 抗体の発現率は低かった。治療期間中 4 例（10.3%）に一時的又は持続的な抗 BKZ 抗体陽性が認められ、いずれも BKZ 64mg 群の被験者であった。4 例中 2 例は、治療期間中持続的に抗 BKZ 抗体陽性であり、いずれの被験者においても血漿中 BKZ 濃度が低下し、2 例中 1 例ではその後に PASI 反応の低下が認められた。安全性追跡調査来院時に、17 例中 4 例［BKZ 160mg 群 2 例（4.8%）、BKZ 160mg w/LD 群 2 例（5.0%）］に抗 BKZ 抗体陽性が認められた。このうち BKZ 160mg 群の 1 例では、安全性追跡調査来院時に PASI 反応の低下が認められた。安全性追跡調査来院時の血漿中 BKZ 濃度は、4 例すべてで低かった（PS0010 CSR Listing 5.3、Listing 6.1）。

表 6.2-10　抗 BKZ 抗体の発現状況−PK-PPS

	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=42	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43
	n (%)					
全体 [a]						
抗体陰性	42 (100)	35 (89.7)	42 (100)	40 (100)	43 (100)	43 (100)
抗体陽性	0	4 (10.3)	0	0	0	0
安全性追跡調査来院を含む全体						
抗体陰性	42 (100)	35 (89.7)	40 (95.2)	38 (95.0)	43 (100)	43 (100)
抗体陽性	0	4 (10.3)	2 (4.8)	2 (5.0)	0	0
ベースライン [b]						
抗体陰性	42 (100)	39 (100)	41 (97.6)	38 (95.0)	43 (100)	43 (100)
抗体陽性	0	0	0	1 (2.5)	0	0
Week 4 [b]						
抗体陰性	41 (97.6)	36 (92.3)	41 (97.6)	39 (97.5)	41 (95.3)	42 (97.7)
抗体陽性	0	3 (7.7)	0	0	0	0
Week 8 [b]						
抗体陰性	40 (95.2)	35 (89.7)	37 (88.1)	35 (87.5)	40 (93.0)	40 (93.0)
抗体陽性	0	3 (7.7)	0	0	0	0
Week 12 [b]						
抗体陰性	38 (90.5)	36 (92.3)	38 (90.5)	33 (82.5)	39 (90.7)	39 (90.7)
抗体陽性	0	2 (5.1)	0	0	0	0
安全性追跡調査来院 [b]						
抗体陰性	4 (9.5)	4 (10.3)	2 (4.8)	0	1 (2.3)	2 (4.7)
抗体陽性	0	0	2 (4.8)	2 (5.0)	0	0

BKZ：ビメキズマブ、LD：初回用量、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: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.
a Overall antibody positive was defined as having a value of >28.5% at any time in the Treatment Period. Overall antibody negative was defined as having no values >28.5% at any time in the Treatment Period. The Treatment Period did not include Baseline/pretreatment samples.
b Antibody positive: antibody level >28.5%; antibody negative: antibody level ≤28.5%.
PS0010 CSR Table 7.1.1

6.2.7　安全性

6.2.7.1　曝露状況

本試験の治験薬の曝露期間（SS）を表 6.2-11 に示した。

治療期間中の曝露期間の平均値及び中央値は、投与群間で同程度であった。各投与群の曝露期間の平均値の範囲は 76.5～82.2 日であった。

表 6.2-11　治療期間の治験薬の曝露状況–SS

	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43
曝露期間 (日)[a]、n	42	39	43	40	43	43
平均値 (標準偏差)	79.3 (13.9)	82.2 (9.5)	76.5 (20.2)	77.8 (15.9)	79.0 (17.4)	78.1 (17.6)
中央値	84.0	84.0	83.0	84.0	84.0	83.0
最小値, 最大値	28, 86	28, 98	0, 87	26, 87	7, 86	8, 87
注射本数、n (%)						
3	2 (4.8)	1 (2.6)	4 (9.3)	2 (5.0)	3 (7.0)	3 (7.0)
6	2 (4.8)	0	1 (2.3)	2 (5.0)	0	2 (4.7)
9	38 (90.5)	38 (97.4)	38 (88.4)	36 (90.0)	40 (93.0)	38 (88.4)
リスク曝露期間 [b](日)、n	42	39	43	40	43	43
平均値 (標準偏差)	85.5 (2.7)	85.1 (2.9)	84.8 (1.3)	84.8 (1.0)	85.1 (1.7)	85.0 (1.7)
中央値	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
最小値, 最大値	84, 98	79, 99	82, 89	83, 88	81, 92	81, 92
総曝露期間 (人年)	9.83	9.08	9.99	9.29	10.02	10.00

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、LD：初回用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.
Note: The Treatment Period began at the Baseline Visit (Week 0) at the time of first IMP administration (inclusive) and ended at the Week 12/Early Withdrawal Visit.
a Duration of exposure was defined as (date of last dose - date of first dose + 28 days). If the date of the last dose plus 28 days was equal to a date that was beyond the Week 12 Visit date, then the duration of exposure was defined as (date of Week 12 Visit - date of first dose).
b Subject exposure at risk was defined as follows: for subjects who completed the Week 12 Visit , it was defined as (date of Week 12 Visit - date of first dose +1); for subjects who discontinued (for reasons other than death) on or prior to the Week 12 Visit, it was defined as 84 days; and for subjects who died prior to the Week 12 Visit, it was defined as (date of death – date of first injection +1).
PS0010 CSR Table 8.1

6.2.7.2　有害事象

本試験では MedDRA version 19.0 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

すべての有害事象の発現例数については、M 2.7.4.7 項に示した。

6.2.7.2.1　有害事象発現例数の概要

治療期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 6.2-12 に示した。

有害事象発現率は、PBO 群（35.7%）と比較して全 BKZ 群（60.6%）で高かった。BKZ 群での有害事象発現率はいずれの投与群でも同程度であり、その範囲は 55.8%～69.2%であった。有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象の発現率に、BKZ の用量との明らかな関連は認められなかった。

表 6.2-12　治療期間の有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43	全 BKZ 群 N=208
	n (%)						
すべての有害事象	15 (35.7)	27 (69.2)	24 (55.8)	24 (60.0)	26 (60.5)	25 (58.1)	126 (60.6)
重篤な有害事象	1 (2.4)	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (7.0)	3 (7.5)	1 (2.3)	2 (4.7)	10 (4.8)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	3 (7.1)	6 (15.4)	3 (7.0)	6 (15.0)	10 (23.3)	5 (11.6)	30 (14.4)
高度の有害事象	0	1 (2.6)	0	1 (2.5)	0	2 (4.7)	4 (1.9)
死亡	0	0	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、LD：初回用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.

Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS; n=number of subjects who reported at least 1 TEAE in the category.

Note: Treatment-emergent AEs with a missing relationship to IMP were counted as 'Related'. Treatment-emergent AEs with a missing intensity were counted as 'Severe'.

Note: The Treatment Period was defined as the time period from the first dose at Baseline through Week 12.

PS0010 CSR Table 9.1.1

6.2.7.2.2　比較的よくみられる有害事象

治療期間に認められた有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率 5%超の基本語（PT）別の有害事象（SS）を表 6.2-13 に示した。

全 BKZ 群で発現率 5%超の有害事象の PT は、鼻咽頭炎（10.1%）及び上気道感染（5.8%）であった。全 BKZ 群で発現したその他の有害事象は、いずれも発現率が 5%未満であった。鼻咽頭炎の発現率は、PBO 群（4.8%）と比較して全 BKZ 群（10.1%）で 5%以上高かった。高血圧の発現率は、PBO 群（7.1%）と比較して全 BKZ 群（1.9%）で低かった。その他の有害事象発現率は、全 BKZ 群と PBO 群で同程度であった。

表 6.2-13　PT 別の治療期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）–SS

PT	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43	全 BKZ 群 N=208
	n (%) [#]						
すべての有害事象	15 (35.7) [31]	27 (69.2) [57]	24 (55.8) [48]	24 (60.0) [55]	26 (60.5) [57]	25 (58.1) [47]	126 (60.6) [264]
鼻咽頭炎	2 (4.8) [2]	5 (12.8) [5]	3 (7.0) [3]	3 (7.5) [3]	6 (14.0) [6]	4 (9.3) [5]	21 (10.1) [22]
上気道感染	1 (2.4) [1]	5 (12.8) [5]	2 (4.7) [3]	3 (7.5) [3]	2 (4.7) [2]	0	12 (5.8) [13]
関節痛	0	2 (5.1) [2]	0	1 (2.5) [1]	1 (2.3) [3]	3 (7.0) [5]	7 (3.4) [11]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.4) [1]	0	3 (7.0) [3]	2 (5.0) [2]	1 (2.3) [2]	0	6 (2.9) [7]
好中球減少症	0	2 (5.1) [2]	0	1 (2.5) [1]	2 (4.7) [3]	0	5 (2.4) [6]
気道感染	1 (2.4) [1]	2 (5.1) [2]	1 (2.3) [1]	1 (2.5) [1]	1 (2.3) [1]	0	5 (2.4) [5]
高血圧	3 (7.1) [3]	1 (2.6) [1]	1 (2.3) [1]	1 (2.5) [1]	0	1 (2.3) [1]	4 (1.9) [4]
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (2.5) [1]	3 (7.0) [3]	0	4 (1.9) [4]
鼻炎	1 (2.4) [1]	2 (5.1) [2]	1 (2.3) [1]	0	0	1 (2.3) [1]	4 (1.9) [4]
扁桃炎	0	2 (5.1) [3]	2 (4.7) [2]	0	0	0	4 (1.9) [5]

表 6.2-13　PT 別の治療期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）–SS（続き）

PT	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43	全 BKZ 群 N=208
	n (%) [#]						
白血球減少症	0	2 (5.1) [3]	0	0	0	1 (2.3) [1]	3 (1.4) [4]
頭痛	0	2 (5.1) [2]	0	0	0	1 (2.3) [1]	3 (1.4) [3]
嘔吐	0	2 (5.1) [2]	0	0	0	0	2 (1.0) [2]

BKZ：ビメキズマブ、LD：初回用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the SS; n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within PT.
Note: The Treatment Period was defined as the time period from the first dose at Baseline through Week 12.
PS0010 CSR Table 9.1.1、Table 9.1.6

6.2.7.2.3　重症度別の有害事象

すべての投与群で、発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。全 BKZ 群 208 例中 4 例（1.9%）に高度の有害事象（蛋白尿、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、白内障、結腸癌）が発現したが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。PBO 群では高度の有害事象は認められなかった（PS0010 CSR Table 9.1.8、Listing 7.2）。

6.2.7.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

治療期間に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率 5%超であった有害事象（SS）を表 6.2-14 に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、PBO 群（7.1%）と比較して全 BKZ 群（14.4%）で高かった。全 BKZ 群でよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は、鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症（各 1.9%）、白血球減少症及び好中球減少症（各 1.4%）であり、これらの事象で治験薬と関連ありと判断された有害事象は PBO 群では認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率と BKZ の用量との明らかな関連は認められず、そのプロファイルは試験全体でよくみられる有害事象とおおむね同様であった。

表 6.2-14　いずれかの投与群で発現率 5%超の治験薬と関連ありと判断された有害事象–SS

SOC PT	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43	全BKZ群 N=208
	n (%)						
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	3 (7.1)	6 (15.4)	3 (7.0)	6 (15.0)	10 (23.3)	5 (11.6)	30 (14.4)
血液およびリンパ系障害	0	2 (5.1)	0	2 (5.0)	1 (2.3)	1 (2.3)	6 (2.9)
白血球減少症	0	2 (5.1)	0	0	0	1 (2.3)	3 (1.4)
好中球減少症	0	2 (5.1)	0	0	1 (2.3)	0	3 (1.4)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	3 (7.7)	1 (2.3)	3 (7.5)	6 (14.0)	0	13 (6.3)
鼻咽頭炎	0	2 (5.1)	1 (2.3)	0	1 (2.3)	0	4 (1.9)
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (2.5)	3 (7.0)	0	4 (1.9)

ADR：治験薬と関連ありと判断された有害事象、BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、LD：初回用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.
Note: ADRs were defined as a response to a drug which was noxious and unintended and which occurred at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease or for modification of physiological function. Any TEAE that was considered “Related” to IMP was classed by the Investigator as an ADR.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the Safety Set; n=number of subjects reporting at least 1 ADR within SOC/PT.
Note: The >5% reporting threshold was not applied to the Any ADR and SOC rows.
Note: The Treatment Period was defined as the time period from the first dose at Baseline through Week 12.
PS0010 CSR Table 9.1.10、Table 9.1.11

6.2.7.2.5　死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

6.2.7.2.6　重篤な有害事象

治験薬投与開始後に認められた重篤な有害事象一覧（SS）を表 6.2-15 に示した。重篤な有害事象の詳細は 6.2.9 項に示した。

治療期間中、重篤な有害事象は 2 例に認められ、BKZ 480mg 群 43 例中 1 例（2.3%）に大腸ポリープ及び結腸癌、PBO 群 42 例中 1 例（2.4%）にウイルス性髄膜炎が発現した。いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。治療期間終了後に BKZ 64mg 群で重篤な有害事象が 1 件（心筋梗塞）報告されたが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

表 6.2-15　重篤な有害事象一覧–SS

被験者番号	性別 [a]/年齢 (歳)/人種 [b]/体重 (kg)	投与量	基本語	発現時期 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]-01175	M/60/W/99.79	PBO	ウイルス性髄膜炎	+8	中等度	投与中止	回復	関連なし
[redacted]-01450	M/68/A/66.4	BKZ 480mg	大腸ポリープ	+14	中等度	変更なし	回復	関連なし
			結腸癌	+14	高度	投与中止	軽快	関連なし
[redacted]-01153	F/53/W/76.66	BKZ 64mg	心筋梗塞 [c]	+35	中等度	変更なし	回復	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: The Treatment Period was defined as the time period from the first dose at Baseline through Week 12.
Note: BKZ was administered Q4W sc.
Note: Relative Day: numbers with no prefix are days from the date of first dose + 1; '-' prefixed numbers are days before the date of first dose, '+' prefixed numbers are days since study medication stop date, '--'=Missing.
a M：男性、F：女性
b W：白人、A：アジア人
c This event was adjudicated as a major cardiovascular event by the Cardiovascular Adjudication Committee.
PS0010 CSR Listing 7.6、Listing 7.7

6.2.7.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験の治験薬の投与中止に至った有害事象（SS）を表 6.2-16 に示した。

全 BKZ 群の 10 例（4.8%）及び PBO 群の 1 例（2.4%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。全 BKZ 群では、10 例中 9 例が器官別大分類（SOC）「臨床検査」の有害事象により治験薬の投与を中止し、更に 9 例中 6 例は治験実施計画書で規定された中止基準［有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 又は持続性のグレード 2 の臨床検査結果に相当］に該当した。

表 6.2-16　治験薬の投与中止に至った有害事象–SS

SOC PT	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43	全 BKZ 群 N=208
	n (%)						
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (7.0)	3 (7.5)	1 (2.3)	2 (4.7)	10 (4.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (0.5)
好酸球増加症	0	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性髄膜炎	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (2.6)	3 (7.0)	3 (7.5)	1 (2.3)	1 (2.3)	9 (4.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (4.7)	1 (2.5)	1 (2.3)	0	4 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (0.5)
結核菌検査偽陽性	0	1 (2.6)	0	0	0	0	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (0.5)
好中球数減少	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.5)

表 6.2-16　治験薬の投与中止に至った有害事象–SS（続き）

SOC PT	PBO 群 N=42	BKZ 64mg 群 N=39	BKZ 160mg 群 N=43	BKZ 160mg w/LD 群 N=40	BKZ 320mg 群 N=43	BKZ 480mg 群 N=43	全 BKZ 群 N=208
	n (%)						
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.5)
結腸癌	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.5)

BKZ：ビメキズマブ、LD：初回用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the SS; n=number of subjects reporting at least 1 TEAE leading to discontinuation within SOC/PT.
Note: The Treatment Period was defined as the time period from the first dose at Baseline through Week 12.
PS0010 CSR Table 9.1.20

6.2.7.2.8　その他の注目すべき有害事象

6.2.7.2.8.1　重篤な感染症（結核及び日和見感染を含む）

BKZ 群では、全期間を通じて重篤な感染症及び日和見感染（潜状結核又は活動性結核を含む）は認められなかった（PS0010 CSR Table 9.1.23）。

6.2.7.2.8.2　悪性腫瘍（リンパ腫を含む）

治療期間に BKZ 群の 1 例に悪性腫瘍（結腸癌）が発現した。本事象の病期が進行期であり、治験薬投与開始から短期間に発現したことから治験薬と関連なしと判断された（PS0010 CSR Table 9.1.25、Listing 7.10）。

6.2.7.2.8.3　重大な心血管系事象

治療期間に重大な心血管系事象に関連する有害事象は認められなかった。治療期間後に BKZ 群の 1 例に重大な心血管系事象（心筋梗塞）が発現し、治験薬と関連なしと判断された（PS0010 CSR Table 9.1.27、Listing 7.11）。

6.2.7.2.8.4　血球減少症

全期間を通じて重篤な血球減少症に関連する有害事象は認められなかった。治療期間に BKZ 群では非重篤な血球減少症の有害事象が発現し、内訳は白血球減少症（3 例）、リンパ球減少症（1 例）、好中球減少症（5 例）、ビタミン B12 欠乏性貧血（1 例）、好中球数減少（2 例）、リンパ球数減少（1 例）及び白血球数減少（1 例）であった（PS0010 CSR Table 9.1.28、Listing 7.3）。

血球減少症に関連する血液学的検査項目のうち、検査値がベースラインに基準範囲内でベースライン後に基準範囲未満に低下した被験者の割合は、すべての投与群でおおむね同程度であり、用量依存的傾向は認められなかった。検査値の低下はほとんどが一過性であり、投与終了時及び Week 12 までに基準範囲内に回復した。CTCAE グレード 2 の好中球減少症は、1 例を除きすべての被験者で速やかに消失した。1 例では、2 回の規定来院時に連続して好中球減少症が認められ、中止基準に該

当した。本被験者では、試験中止後に好中球数が速やかに回復した（PS0010 CSR Table 9.2.5、Listing 7.2、Listing 8.1）。

6.2.7.2.8.5 神経精神系事象

全期間を通じて神経精神系事象に関連する有害事象は認められなかった（PS0010 CSR Table 9.1.29）。

6.2.7.2.8.6 炎症性腸疾患

全期間を通じて炎症性腸疾患の有害事象は認められなかった（PS0010 CSR Table 9.1.30）。

6.2.7.2.8.7 アナフィラキシー反応

全期間を通じてアナフィラキシー反応の有害事象は認められなかった（PS0010 CSR Table 9.1.32）。

BKZ 64mg 群の 1 例に 4 型過敏症（報告事象名：遅延型アレルギー反応）が認められた。本事象は、治験薬の初回投与後 61 日［3 回目の投与（Week 8）の翌日］に発現した。治験責任医師は治験薬と関連ありと判断した。本事象は消失し、被験者は試験を継続した。注目すべきこととして、本被験者は Week 4 に抗 BKZ 抗体陽性であった（PS0010 CSR Listing 5.3、Listing 7.10）。

6.2.7.2.8.8 肝臓系事象

肝臓系事象の有害事象発現率は、全 BKZ 群で 6.3%（13/208 例）及び PBO 群で 2.4%（1/42 例）であった。肝臓系事象のほとんどは SOC「臨床検査」［全 BKZ 群 4.3%（9/208 例）、PBO 群 2.4%（1/42 例）］であり、最もよくみられた肝臓系事象の有害事象（PT）はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［全 BKZ 群 2.9%（6/208 例）、PBO 群 2.4%（1/42 例）］であった。肝臓系事象の有害事象発現率と BKZ の用量との間に明らかな関連は認められなかった（PS0010 CSR Table 9.1.31）。

6.2.7.2.9 その他の安全性評価項目

6.2.7.2.9.1 真菌感染症

治療期間に真菌感染症の有害事象は全 BKZ 群 208 例中 9 例（4.3%）に認められ、PBO 群では認められなかった。全 BKZ 群の 9 例中 6 例に口腔カンジダ症又は口腔真菌感染が発現した。真菌感染症の有害事象はいずれも限局性、表在性感染であり、非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。口腔真菌感染（1 例）及び足部白癬（2 例）で治験薬との関連が否定された以外、真菌感染症の有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。口腔カンジダ症（2 例）、口腔真菌感染（1 例）、及び足部白癬（全 3 例）を除き、約半数の真菌感染症の有害事象が 19 日以内に消失した。真菌感染症の有害事象により試験を中止した被験者はいなかった（PS0010 CSR Table 9.1.24、Listing 7.2）。

6.2.7.2.9.2 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査で臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0010 CSR Table 9.2.1、Table 9.2.9）。

ほとんどの血液学的検査項目において、検査値がベースラインに基準範囲内であった被験者のほとんどでベースライン後も基準範囲内であった。血液学的検査値が基準範囲外へ変動した被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であり、ほとんどの血液学的検査項目で全 BKZ 群及び PBO 群共に 10%以下であった（PS0010 CSR Table 9.2.3、Table 9.2.4）。

治療期間の血液学的検査に関連する有害事象発現率は低く、全 BKZ 群及び PBO 群でおおむね同程度であった（PS0010 CSR Table 9.1.7）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査で臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0010 CSR Table 9.2.2、Table 9.2.10）。

ほとんどの血液生化学検査項目において、検査値がベースラインに基準範囲内であった被験者のほとんどでベースライン後も基準範囲内であった。血液生化学検査値が基準範囲外へ変動した被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であり、ほとんどの血液生化学検査項目で全 BKZ 群及び PBO 群共に 10%以下であった（PS0010 CSR Table 9.2.6、Table 9.2.7）。

治療期間の血液生化学検査に関連する有害事象発現率は低く、全 BKZ 群及び PBO 群でおおむね同程度であった（PS0010 CSR Table 9.1.7）。

肝機能検査値が基準範囲外へ変動した被験者の割合は、PBO 群と比較して BKZ 群で小さい又は同程度であった。この結果は肝臓系事象の有害事象発現率とは一致せず、肝臓系事象の有害事象発現率は PBO 群と比較して全 BKZ 群でわずかに高かった。ほとんどの被験者で、肝機能検査値の変動は一過性であり、投与終了時又は Week 12 までに基準範囲内に回復した。治療期間中、肝機能検査値の顕著な異常はほとんど認められなかった。

Hy’s Law の基準（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する被験者はいなかった。潜在的薬剤誘発性肝障害の基準に該当する被験者の割合は小さく、投与群間で同程度であった（PS0010 CSR Table 9.1.7、Table 9.2.12、Listing 8.1）。

6.2.7.2.9.3 バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0010 CSR Table 9.3.1、Table 9.3.2）。

治療期間のバイタルサインに関連する有害事象発現率は低く、全 BKZ 群及び PBO 群でおおむね同程度であった（PS0010 CSR Table 9.1.7）。

6.2.7.2.9.4 12 誘導心電図

心電図検査で臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0010 CSR Table 9.4.1、Table 9.4.3）。

治療期間の心電図検査に関連する有害事象発現率は低く、全 BKZ 群及び PBO 群でおおむね同程度であった（PS0010 CSR Table 9.1.7）。

QTcF が 480ms 超に延長又はベースラインから 60ms 超に延長した被験者はいなかった。QTcF の 450ms 超の延長及びベースラインからの 30ms 超の延長のいずれか又は両方が認められた被験者の割合は、全 BKZ 群と PBO 群で同程度であった（PS0010 CSR Table 9.4.2）。

6.2.7.2.9.5 自殺評価

電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）で評価した具体的自殺念慮、又は HADS-D で評価したうつ病により試験を中止した被験者はいなかった。治療期間に自殺行為若しくは eC-SSRS に基づく自殺意図を伴わない自傷行為を報告した被験者、又は eC-SSRS に関する中止基準に該当する被験者はいなかった（PS0010 CSR Table 9.5）。

6.2.8 結論

本試験では BKZ を 64～480mg の用量範囲で 4 週に 1 回投与した結果、Week 12 の PASI90 改善率に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 BKZ の各投与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。BKZ 投与後、病変の範囲及び重症度（PASI50、PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率）、疾患重症度（IGA 改善率）、症状（mNAPSI 及び PSSI スコア）、健康関連 QOL（DLQI 及び SF-36）並びに患者報告アウトカム（患者症状日誌）の改善は速やかで、試験期間を通じて一貫していた。

本試験で検討した有効性評価項目において、PBO 群と比較して BKZ のすべての投与群でより大きい改善が認められたが、BKZ 320mg 群では検討した他の BKZ のすべての投与群と比較して PASI 及び IGA に基づく評価項目で最も頑健かつ一貫した効果が得られた。

血漿中 BKZ 濃度は用量に依存して線形に上昇し、BKZ 皮下投与時に想定される濃度範囲内であった。

本試験で BKZ を投与された被験者の免疫原性は低かった。抗 BKZ 抗体陽性が確認された 8 例のうち、BKZ 64mg 群の 4 例では治療期間中に抗 BKZ 抗体が認められ、他の 4 例（BKZ 160mg 群 2 例、BKZ 160mg w/LD 群 2 例）では安全性追跡調査期間中に抗 BKZ 抗体が認められた。

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ を 64～480mg の用量範囲で 4 週に 1 回皮下投与した時の忍容性は良好であった。想定外の安全性に関する懸念は認められず、有害事象の頻度及び種類に用量との明らかな関連はなかった。

本試験では、有効性及び安全性の結果から、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ 320mg を 4 週に 1 回、12 週間投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

6.2.9　重篤な有害事象の詳細

6.2.9.1　その他の重篤な有害事象の詳細

（1） BKZ 群

【被験者番号：[redacted]-01450（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 480mg 群、有害事象名：結腸癌、大腸ポリープ】

被験者番号：[redacted]-01450	性別：男性	年齢：68 歳	罹病期間：5.7 年
既往歴		合併症	
静脈瘤抜去術、単径ヘルニア、ヘルニア根治術、蕁麻疹、血栓性静脈炎		静脈瘤、高血圧、脊椎すべり症、寄生虫アレルギー	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
大腸癌（結腸癌） 大腸ポリープ（大腸ポリープ）	結腸癌：+14 日 大腸ポリープ：+14 日	結腸癌：BKZ 480mg 大腸ポリープ：BKZ 480mg	結腸癌：継続中 大腸ポリープ：29 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
結腸癌：高度 大腸ポリープ：中等度	結腸癌：投与中止 大腸ポリープ：変更なし	結腸癌：軽快 大腸ポリープ：回復	結腸癌：関連なし 大腸ポリープ：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
大腸ポリープ（重篤）、齲歯、歯の脱落、発熱、歯痿、歯周炎、体部白癬、足部白癬、結腸癌（重篤）		amlodipine	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			

処置及び経過

2017 年 1 月 18 日	本試験に参加。被験者は肛門からの出血を時折訴え、鮮血様の糞便を報告した。出血は痔によるものと疑われた。貧血は認められず、ヘモグロビン値は 156g/L（基準範囲：130～175g/L）であった。
2017 年 2 月 8 日	内痔核の確認のため直腸検査が行われたが、何も認められなかった。その後、直腸出血の原因を精査するため大腸内視鏡検査が推奨された。体重減少又は他の体質的症状はなかった。
2017 年 2 月 15 日	治験薬初回及び最終投与。
2017 年 3 月 1 日	大腸内視鏡検査で複数の結腸ポリープ（15 箇所）及び結腸直腸癌が認められた。初期の結腸直腸癌であり、大きさは約 20mm であった。
2017 年 3 月 6 日	大腸内視鏡検査時の生検検体及び内視鏡的粘膜切除術により切除したポリープの病理学的検査により、直腸腺癌と確定診断された。
2017 年 3 月 13 日	被験者は消化器専門医の診察を受けた。
2017 年 3 月 27 日	結腸直腸癌及び大腸ポリープ（大きさ 5～15mm）の病期診断及び治療のため、被験者は入院した（2 回目）。コンピュータ断層撮影（CT）検査（造影剤あり）の結果、転移性疾患の巨視的所見又は明らかなリンパ節への関与はなく、浸潤性直腸癌の徴候は認められなかった。結腸直腸癌の病期は cT3N0M0 ステージ ITa と考えられた。
2017 年 3 月 28 日	複数の結腸ポリープが追加で内視鏡的に切除された。複数のポリープのうち、横行結腸のポリープ（16mm）及び S 状結腸のポリープ（12mm）が切除された。切除されたポリープのうちいくつかは腺腫性ポリープであることが確認され、切除されずに残ったポリープは臨床的に重要なものではなかった。治療薬として、flunitrazepam、Solacet F、dimeticone、sodium picosulfate、Moviprep、magnesium citrate 及び hyoscine butylbromide が投与された。
2017 年 3 月 29 日	被験者は退院した。大腸ポリープの転帰は「回復」であった。
2017 年 5 月 7 日	直腸癌切除術のため被験者は再度入院した。
2017 年 5 月 9 日	腹腔鏡下超低位前方切除術及び結腸瘻造設術（一時的ストーマ）が行われた。直腸及びリンパ節から採取された検体の最終病理学的検査の結果、リンパ節転移を伴う直腸の進行癌（中分化型管状腺癌[tub2]、locus Rb、type 2.29x23mm depth SS、int、INFb、lyo [D2 40]、v3 [EVG, SS]、pn0、PM0 [169mm]、DM0 [32mm]、RM0）が確認された。
2017 年 5 月 23 日	術後経過に問題はなく、被験者は退院した。退院時診断は、直腸腺癌並びに高分化及び低分化両方の結腸管状腺腫であった。
2017 年 6 月 19 日	精密な診察の結果、結腸直腸腺癌（T3N1M0 ステージ 3）と診断され、Xelox による補助化学療法が開始された。治療薬として、magnesium oxide、sennoside A+B、rebamipide、Vitamedin（静脈内投与）、cefmetazole sodium、enoxaparin sodium、Veen D、lidocaine、carbohydrates with potassium chloride and sodium、chlorhexidine gluconate、loxoprofen、Emend、palonosetron hydrochloride、famotidine、vonoprazan fumarate、dexamethasone sodium phosphate、fentanyl 及び TSUMURA Daikenchuto extract granules が投与された。

2017 年 6 月 20 日	被験者は退院し、状態は良好であった。
2017 年 7 月 10 日	最終来院。 被験者は結腸癌により試験を中止した。
2017 年 11 月 21 日	本報告時点（データベースロック：2017 年 11 月 21 日）で、結腸癌の転帰は「軽快」であった。

【被験者番号：[redacted]-01153（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 64mg 群、有害事象名：心筋梗塞】

被験者番号：[redacted]-01153	性別：女性	年齢：53 歳	罹病期間：22.5 年
既往歴		合併症	
子宮摘出、耳感染、タバコ使用者		背部痛、筋骨格硬直、過体重、血中コレステロール増加、2 型糖尿病、関節炎	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
心筋梗塞（心筋梗塞）	+35 日	BKZ 64mg	7 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
心筋症、冠動脈疾患、心筋梗塞（重篤）、脂質異常症、関節痛		secukinumab（安全性追跡調査期間に投与開始）	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			
2016 年 10 月 12 日	本試験に参加。被験者は糖尿病及び心疾患の家族歴に加え、2 型糖尿病及び心疾患の既往歴を有していた。		
2016 年 11 月 1 日	治験薬初回投与。		
2016 年 12 月 29 日	治験薬最終投与。		
2017 年 2 月 2 日	3～4 日間続く胸痛のため、被験者は入院した。胸痛は両腕に放散し、息切れ及び疲労を伴っていた。入院時の B 型ナトリウム利尿ペプチドは 2258 に増加していた（単位及び基準範囲は未報告）。臨床検査の結果、クレアチンキナーゼ MB は 177.4ng/mL（基準範囲：0.5～3.6ng/mL）、トロポニン I は 74.100ng/mL（基準範囲：0.0～0.045ng/mL）であった。心電図検査で急性の ST 上昇型心筋梗塞が認められた。心電図で QT 間隔の延長も確認された。その後、被験者は他の病院に空輸搬送され、緊急心カテーテルが行われた。冠動脈カテーテルの結果、左前下行枝の近位部に 30%の狭窄及び中央部に 75%の狭窄、左回旋枝遠位部に 25%（軽度）の狭窄、右冠動脈の近位部に 100%の閉塞及び遠位部に 75%の偏心性狭窄が認められた。続いて経皮的冠動脈形成術が行われ、右冠動脈の近位部及び遠位部にそれぞれベアメタルステントが留置された。		
2017 年 2 月 3 日	2D 心エコー検査の結果、軽度の求心性左室肥大並びに左心室の 2 領域（inferior 及び inferoapical）の低収縮が認められ、左室駆出率は 45%～50%であった。		
2017 年 2 月 7 日	2 回目の心カテーテルが行われた。また、左前下行枝中央部に薬剤溶出性ステントを留置する経皮的冠動脈形成術及び第 1 対角枝の入口部病変のバルーン血管形成術も行われた。治療薬として、aspirin、atorvastatin、lisinopril、metoprolol、ticagrelor 及び nitroglycerin が投与された。		

2017 年 2 月 8 日　被験者は退院し、状態は安定していた。心筋梗塞の転帰は「回復」であった。

臨床検査結果を下表に示した。

日付	検査項目	結果	単位	基準範囲
2017/2/2	ALP	113	U/L	46～116
	ALT	33	U/L	12～78
	AST	127	U/L	15～37
	クロール	106	mmol/L	98～107
	コレステロール	234	mg/dL	<200
	クレアチニン	0.65	mg/dL	0.55～1.02
	クレアチンホスホキナーゼ MB	177.4	ng/mL	0.5～3.6
	グルコース	195	mg/dL	74～106
	高密度リポ蛋白質	37	mg/dL	>60
	低密度リポ蛋白質	160	mg/dL	<100
	カリウム	4.3	mmol/L	3.5～5.1
	ナトリウム	139	mmol/L	136～145
	トリグリセリド	185	mg/dL	<150
	トロポニン I	74.100	ng/mL	0～0.045
	尿素	12	mg/dL	7～18
2017/2/3	ALP	93	U/L	46～116
	ALT	49	U/L	12～78
	AST	183	U/L	15～37
	クロール	106	mmol/L	98～107
	コレステロール	194	mg/dL	<200
	クレアチンホスホキナーゼ MB	112.1	ng/mL	0.5～3.6
	クレアチニン	0.64	mg/dL	0.55～1.02
	グルコース	159	mg/dL	74～106
	高密度リポ蛋白質	31	mg/dL	>60
	低密度リポ蛋白質	117	mg/dL	<100
	カリウム	3.7	mmol/L	3.5～5.1
	ナトリウム	140	mmol/L	136～145
	トリグリセリド	230	mg/dL	<150
	トロポニン I	59.500	ng/mL	0～0.045
	尿素	10	mg/dL	7～18
2017/2/8	クロール	105	mmol/L	98～107
	クレアチニン	0.66	mg/dL	0.55～1.02
	カリウム	4.3	mmol/L	3.5～5.1
	ナトリウム	139	mmol/L	136～145
	尿素	8	mg/dL	7～18

2017 年 5 月 25 日　最終来院。

（2） PBO 群

【被験者番号：[redacted]-01175（実施国：米国、人種：白人）、投与群：PBO 群、有害事象名：ウイルス性髄膜炎】

被験者番号：[redacted]-01175	性別：男性	年齢：60 歳	罹病期間：－年
既往歴		合併症	
血尿		無力症、疲労、糖尿病、胃食道逆流性疾患、痛風（右手首）、乾癬性関節症、高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
ウイルス性髄膜炎（ウイルス性髄膜炎）	+8 日	PBO	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中止	回復	関連なし

被験者に発現したすべての有害事象	併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）
気道感染、ウイルス性髄膜炎（重篤）	tramadol、Vicodin、metformin hydrochloride、diclofenac、ranitidine hydrochloride
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数	
処置及び経過	
2016 年 10 月 27 日	本試験に参加。
2016 年 11 月 21 日	治験薬初回投与。
2016 年 12 月 19 日	治験薬最終投与。
2016 年 12 月 25 日	非重篤な有害事象（気道感染）が発現した。
2016 年 12 月 27 日	午前 4 時頃に発現した高度の頭痛のため被験者は救急救命室を受診した。頭痛は突然始まり、両側頭部のずきずきする頭痛であった。被験者の家族は、被験者が徘徊し、わずかな錯乱、左上肢の脱力、及び軽度の失調性歩行を呈していることに気付いた。被験者の孫娘によると、被験者は過去 4 ヵ月間に脱力及び疲労の増大を訴えていた。また、2016 年 12 月 25 日より前にインフルエンザが発現しており、被験者はその時から持続する頭痛を訴えていた。頚部硬直の訴えはなかった。救急救命室受診時の神経学的検査の結果、顔面の対称性及び左腕の軽度の脱力が認められた。脳の CT 画像では、症状の原因となるような頭蓋内出血（脳血管発作）の所見は認められなかった。CT 画像から両側上顎骨及び右蝶形骨の急性副鼻腔炎が認められた。CT 血管造影検査の結果、右中大脳動脈の内径及び機能に中等度の低下が認められたが、他の主要な頭蓋内動脈及び頚動脈は開存し、血栓はなかった。脳脊髄液の解析のため腰椎穿刺が行われた結果、白血球数が 128（単位及び基準値未報告）であり、リンパ球レベルの優位が認められた。また、多形核白血球数の増加（116mg/dL、基準範囲：15～45mg/dL）も認められた。更に、脳脊髄液蛋白質が 116mg/dL（基準範囲：15～45mg/dL）に増加していたが、グルコースは基準範囲内であった。これらの所見からウイルス性髄膜炎の診断が示唆され、評価の継続及び治療のため被験者は入院した。治療薬として vancomycin（静脈内投与）、ceftriaxone sodium、ampicillin、glucose、sodium chloride 及び aciclovir の投与が開始された。入院時に行われた追加の臨床検査の結果、白血球数増加（14.1thou/cmm、基準範囲：4.1～11.1thou/cmm）及び好中球数増加（83.5%、基準範囲：43.0%～77.0%）が認められた。脳の磁気共鳴画像では、加齢による変化又は慢性細小血管障害と一致する非特異的な白質の変化が認められた。
2016 年 12 月 28 日	臨床検査の結果、白血球数（11.3thou/cmm）はほぼ正常値であり、好中球数（65.2%）は正常値であった。
2016 年 12 月 29 日	気道感染の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。 ウイルス性髄膜炎の転帰は「回復」であった。被験者は退院し、acyclovir 及び抗生物質による治療は継続するよう指示された。

6.2.10　日本人集団での結果

本試験は日本も参加した国際共同試験であり、日本人集団での試験成績を以下に要約した。

（1）　被験者の内訳

本試験の全無作為化例 250 例のうち、12 例が日本人であった。

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（RS）を表 6.2-17 に示した。

日本人集団では、PBO 群 2 例、BKZ 64mg 群 2 例、160mg 群 1 例、160mg w/LD 群 2 例、320mg 群 2 例、及び 480mg 群 3 例が組み入れられた。BKZ 480mg 群の 1 例が有害事象（結腸癌）のため試験を中止し、その他の 11 例（91.7%）が治療期間を完了した。

表 6.2-17　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳−RS

	PBO 群	BKZ 64mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 160mg w/LD 群	BKZ 320mg 群	BKZ 480mg 群	全被験者
	n (%)						
全体集団	N=42	N=39	N=43	N=40	N=43	N=43	N=250
無作為化例	42 (100)	39 (100)	43 (100)	40 (100)	43 (100)	43 (100)	250 (100)
完了例	37 (88.1)	36 (92.3)	38 (88.4)	34 (85.0)	40 (93.0)	39 (90.7)	224 (89.6)
中止例	5 (11.9)	3 (7.7)	5 (11.6)	6 (15.0)	3 (7.0)	4 (9.3)	26 (10.4)
日本人集団	N=2	N=2	N=1	N=2	N=2	N=3	N=12
無作為化例	2 (100)	2 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)	3 (100)	12 (100)
完了例	2 (100)	2 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (66.7)	11 (91.7)
中止例	0	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (8.3)

BKZ：ビメキズマブ、LD：初回用量、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Completed study is defined as completed the 12-week double-blind treatment period.
PS0010 CSR Table 1.3.1、日本人集団データ Table 1.3.1

（2）　被験者背景

全体集団及び日本人集団の主な被験者背景（SS）を表 6.2-18 に示した。

日本人集団全体 12 例の平均年齢は 49.0 歳、性別は男性が 7 例（58.3%）、平均体重は 77.63kg、平均罹病期間は 10.007 年であった。全体集団と比較すると、日本人集団では体重が約 10kg 程度低く、罹病期間は全体集団（17.434 年）より短い傾向があり、また全体集団では生物学的製剤の使用経験を有する被験者が 23.2%であったのに対し、日本人集団で生物学的製剤の使用経験を有する被験者はいなかった。日本人集団全体のベースライン時の PASI スコア（平均値）は 21.86、IGA スコアは 3（中等度）が 10 例（83.3%）及び 4（重度）が 2 例（16.7%）、病変 BSA（平均値）は 30.0%であった。これらの疾患特性には、全体集団と比較して特筆すべき差はなかった。

表 6.2-18　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景–SS

	PBO 群	BKZ 64mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 160mg w/LD 群	BKZ 320mg 群	BKZ 480mg 群	全被験者
全体集団	N=42	N=39	N=43	N=40	N=43	N=43	N=250
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	46.7 (12.3)	44.2 (13.8)	43.4 (12.4)	46.5 (15.2)	42.6 (13.6)	42.9 (15.2)	44.3 (13.7)
性別 (男性)、n (%)	25 (59.5)	20 (51.3)	32 (74.4)	29 (72.5)	28 (65.1)	29 (67.4)	163 (65.2)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	88.83 (21.22)	86.62 (19.22)	91.55 (24.62)	88.39 (15.38)	86.85 (21.74)	86.43 (20.66)	88.13 (20.61)
罹病期間 (年)、平均値 (標準偏差)	17.341 (13.140)	18.817 (13.637)	18.799 (13.642)	17.393 (12.379)	16.269 (10.037)	16.106 (11.718)	17.434 (12.390)
過去の生物学的製剤の使用あり、n (%)	10 (23.8)	10 (25.6)	8 (18.6)	10 (25.0)	10 (23.3)	10 (23.3)	58 (23.2)
PASI スコア、平均値 (標準偏差)	18.85 (5.81)	18.55 (5.92)	20.56 (6.80)	18.85 (8.43)	19.43 (6.43)	18.41 (5.12)	19.12 (6.46)
IGA スコア、n (%)							
3 (中等度)	30 (71.4)	29 (74.4)	32 (74.4)	32 (80.0)	32 (74.4)	36 (83.7)	191 (76.4)
4 (重度)	12 (28.6)	10 (25.6)	11 (25.6)	8 (20.0)	11 (25.6)	7 (16.3)	59 (23.6)
病変 BSA (%)、平均値 (標準偏差)	27.4 (12.9)	22.6 (9.4)	27.4 (16.6)	25.8 (17.0)	25.1 (11.1)	22.2 (10.8)	25.1 (13.3)
日本人集団	N=2	N=2	N=1	N=2	N=2	N=3	N=12
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	47.0 (14.1)	42.0 (25.5)	41.0	63.0 (7.1)	34.5 (3.5)	58.0 (18.2)	49.0 (15.9)
性別 (男性)、n (%)	1 (50.0)	1 (50.0)	0	1 (50.0)	2 (100)	2 (66.7)	7 (58.3)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	72.50 (8.49)	74.90 (1.41)	63.20	69.05 (0.35)	94.50 (4.38)	82.13 (39.43)	77.63 (19.67)
罹病期間 (年)、平均値 (標準偏差)	11.157 (9.831)	4.360 (5.295)	14.160	9.018 (4.054)	12.905 (17.228)	10.348 (4.095)	10.007 (7.225)
過去の生物学的製剤の使用あり、n (%)	0	0	0	0	0	0	0
PASI スコア、平均値 (標準偏差)	13.55 (1.34)	15.45 (4.45)	18.60	44.90 (4.95)	18.45 (2.33)	19.67 (4.74)	21.86 (11.39)
IGA スコア、n (%)							
3 (中等度)	2 (100)	2 (100)	1 (100)	1 (50.0)	1 (50.0)	3 (100)	10 (83.3)
4 (重度)	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2 (16.7)
病変 BSA (%)、平均値 (標準偏差)	14.5 (3.5)	14.5 (4.9)	34.0	70.5 (4.9)	24.5 (2.1)	26.0 (13.0)	30.0 (20.8)

BKZ：ビメキズマブ、LD：初回用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
Note: The cut-off point for the duration of disease is the median disease duration.
PS0010 CSR Table 2.1.1、Table 2.2.1、日本人集団データ Table 2.1.1、Table 2.2.1

（3） 有効性

全体集団及び日本人集団の Week 12 の PASI 75/90/100 改善率及び IGA 改善率（スコア 0 又は 1 に改善）（FAS−NRI）を表 6.2-19 に示した。

日本人集団で Week 12 に主要評価項目である PASI90 改善を達成した被験者は、BKZ 64mg 群で 1 例、160mg 群で 1 例、160mg w/LD 群で 2 例、320mg 群で 2 例、及び 480mg 群で 2 例であり、PBO 群ではいなかった。BKZ 480mg 群で PASI90 改善が未達成であった 1 例は、有害事象のため試験を中止した被験者であったことも考慮すると、各投与群の被験者数が極めて限られてはいるものの、PBO 群及び BKZ 64mg 群と比較して BKZ 160mg 以上の投与群では安定して PASI90 改善が達成されていた。また、PASI100 改善は、BKZ 160mg w/LD 以下の投与群で達成した被験者はなく、BKZ 320mg 群（2 例中 1 例）及び BKZ 480mg 群（3 例中 2 例）で達成した被験者が認められたことから、本剤の用量反応関係を示唆する結果と推察された。IGA 改善率に関しても同様の結果であった。

これらの結果は、全体集団の結果と矛盾がなく、日本人集団においても同様の用量反応関係を示す可能性が示唆された。

表 6.2-19　全体集団及び日本人集団の Week 12 の PASI 75/90/100 改善率及び IGA 改善率−FAS（NRI）

	PBO 群	BKZ 64mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 160mg w/LD 群	BKZ 320mg 群	BKZ 480mg 群
全体集団	N=42	N=39	N=43	N=40	N=43	N=43
	n (%)					
PASI75 レスポンダー	2 (4.8)	24 (61.5)	35 (81.4)	34 (85.0)	40 (93.0)	36 (83.7)
PASI90 レスポンダー	0 (0)	18 (46.2)	29 (67.4)	30 (75.0)	34 (79.1)	31 (72.1)
PASI100 レスポンダー	0 (0)	11 (28.2)	12 (27.9)	24 (60.0)	24 (55.8)	21 (48.8)
IGA レスポンダー	2 (4.8)	20 (51.3)	32 (74.4)	30 (75.0)	37 (86.0)	33 (76.7)
日本人集団	N=2	N=2	N=1	N=2	N=2	N=3
	n					
PASI75 レスポンダー	0	1	1	2	2	2
PASI90 レスポンダー	0	1	1	2	2	2
PASI100 レスポンダー	0	0	0	0	1	2
IGA レスポンダー	0	1	1	1	2	2

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、LD：初回用量、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Subjects with missing data at Week 12 or who discontinue double blind study treatment prior to Week 12 will be counted as non-responders.
PS0010 CSR Table 5.1.1.1、Table 5.2.1、Table 5.5.1、Table 5.6.1、日本人集団データ Table 5.1.2.1、Table 5.2.1、Table 5.5.2、Table 5.6.2

（4） 薬物動態

血漿中 BKZ 濃度を日本人集団（PS0010 CSR 日本人集団データ Table 6.1）と全体集団（PS0010 CSR Table 6.1）で比較した結果、本試験で検討した BKZ 64～480mg の用量範囲において、いずれの用量群でも日本人集団の血漿中 BKZ 濃度は全体集団のばらつきの範囲内で分布していることから、日本人乾癬患者の PK は白人を含む全体集団の PK と大きな差はないと考えられた。

抗 BKZ 抗体は、日本人集団の BKZ 64mg 群の 2 例中 1 例で Week 4 以降のすべての評価時点で陽性であったが、他の BKZ 群ではすべての評価時点で陰性であった（PS0010 CSR 日本人集団データ Table 7.1.1）。

（5） 安全性

全体集団及び日本人集団の治療期間に発現した有害事象の概要（SS）を表 6.2-20 に示した。

日本人集団では、有害事象が BKZ 64mg 群で 2 例中 2 例に 4 件、160mg 群で 1 例中 1 例に 3 件、160mg w/LD 群で 2 例中 2 例に 4 件、320mg 群で 2 例中 2 例に 3 件、及び 480mg 群で 3 例中 3 例に 4 件認められ、PBO 群で有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、BKZ 480mg 群の 1 例に発現した 2 件（大腸ポリープ及び結腸癌）であった（PS0010 CSR Table 9.1.12）。重篤な有害事象の詳細は 6.2.9 項に示した。

表 6.2-20　全体集団及び日本人集団の治療期間の有害事象の概要−SS

	PBO 群	BKZ 64mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 160mg w/LD 群	BKZ 320mg 群	BKZ 480mg 群	全 BKZ 群
	n (%) [#]						
全体集団	N=42	N=39	N=43	N=40	N=43	N=43	N=208
すべての有害事象	15 (35.7) [31]	27 (69.2) [57]	24 (55.8) [48]	24 (60.0) [55]	26 (60.5) [57]	25 (58.1) [47]	126 (60.6) [264]
重篤な有害事象	1 (2.4) [1]	0	0	0	0	1 (2.3) [2]	1 (0.5) [2]
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.4) [1]	1 (2.6) [1]	3 (7.0) [5]	3 (7.5) [4]	1 (2.3) [1]	2 (4.7) [2]	10 (4.8) [13]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	3 (7.1) [3]	6 (15.4) [17]	3 (7.0) [5]	6 (15.0) [9]	10 (23.3) [23]	5 (11.6) [8]	30 (14.4) [62]
高度の有害事象	0	1 (2.6) [1]	0	1 (2.5) [1]	0	2 (4.7) [2]	4 (1.9) [4]
日本人集団	N=2	N=2	N=1	N=2	N=2	N=3	N=10
すべての有害事象	0	2 (100) [4]	1 (100) [3]	2 (100) [4]	2 (100) [3]	3 (100) [4]	10 (100) [18]
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1 (33.3) [2]	1 (10.0) [2]
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	1 (33.3) [1]	1 (10.0) [1]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	0	2 (100) [4]	0	1 (50.0) [2]	1 (50.0) [2]	0	4 (40.0) [8]
高度の有害事象	0	0	0	0	0	2 (66.7) [2]	2 (20.0) [2]

BKZ：ビメキズマブ、LD：初回用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: TEAEs with a missing relationship to study drug are counted as 'Related'. TEAEs with a missing intensity are counted as 'Severe'.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE in that category.
PS0010 CSR Table 9.1.1、日本人集団データ Table 9.1.1

日本人集団で治療期間に発現したすべての有害事象（SS）を PT 別に表 6.2-21 に示した。

治療期間に発現した有害事象（PT）は、足部白癬及び鼻咽頭炎が各 3 件、4 型過敏症及び接触性皮膚炎が各 2 件、白内障、大腸ポリープ、下痢、口腔カンジダ症、背部痛、結腸癌、ざ瘡及び乾癬が各 1 件であった。4 型過敏症の 2 件は同一被験者に発現した。

2 件以上発現した有害事象のうち、足部白癬は日本人集団のみで認められたが、いずれも重症度は軽度であった（PS0010 CSR 日本人集団データ Table 9.1.8）。鼻咽頭炎及び接触性皮膚炎は日本人以外にも発現した。

また、臨床検査値、心電図、バイタルサインにおいて、日本人集団で特筆すべき所見は認められなかった（PS0010 CSR 日本人集団データ Table 9.2.9、Table 9.2.10、Table 9.2.11、Table 9.3.2、Table 9.4.3）。

表 6.2-21　日本人集団で治療期間に発現したすべての有害事象–SS

PT	PBO 群 N=2	BKZ 64mg 群 N=2	BKZ 160mg 群 N=1	BKZ 160mg w/LD 群 N=2	BKZ 320mg 群 N=2	BKZ 480mg 群 N=3	全 BKZ 群 N=10
	n (%) [#]						
すべての有害事象	0	2 (100) [4]	1 (100) [3]	2 (100) [4]	2 (100) [3]	3 (100) [4]	10 (100) [18]
白内障	0	0	0	0	0	1 (33.3) [1]	1 (10.0) [1]
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	1 (33.3) [1]	1 (10.0) [1]
下痢	0	0	0	0	1 (50.0) [1]	0	1 (10.0) [1]
4 型過敏症	0	1 (50.0) [2]	0	0	0	0	1 (10.0) [2]
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (50.0) [1]	0	0	1 (10.0) [1]
足部白癬	0	0	1 (100) [1]	1 (50.0) [1]	0	1 (33.3) [1]	3 (30.0) [3]
鼻咽頭炎	0	2 (100) [2]	0	0	1 (50.0) [1]	0	3 (30.0) [3]
背部痛	0	0	0	1 (50.0) [1]	0	0	1 (10.0) [1]
結腸癌	0	0	0	0	0	1 (33.3) [1]	1 (10.0) [1]
ざ瘡	0	0	1 (100) [1]	0	0	0	1 (10.0) [1]
接触性皮膚炎	0	0	1 (100) [1]	1 (50.0) [1]	0	0	2 (20.0) [2]
乾癬	0	0	0	0	1 (50.0) [1]	0	1 (10.0) [1]

BKZ：ビメキズマブ、LD：初回用量、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set.
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/High Level Term/Preferred Term.
PS0010 CSR 日本人集団データ Table 9.1.3

(6)　まとめ

以上の結果から、本試験における日本人集団は被験者数が少なかったため結果の解釈は限定的であるものの、日本人集団の被験者背景は全体集団と大きく異なるものではなかった。有効性に関しては、日本人集団においても全体集団と同様の効果及び用量反応関係が示唆され、安全性に関しては、日本人集団で特に注意が必要となるような所見は認められなかった。薬物動態に関して、日本人集団と日本人以外の集団との間に大きな差は認められなかった。

6.3　PS0011 試験［中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブの長期投与における安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 IIb 相、多施設共同、48 週、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、継続投与試験］（5.3.5.1.3：評価資料）

6.3.1　試験方法

試験方法の概略を表 6.3-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 6.3-2 に示した。

表 6.3-1　試験方法の概略：PS0011 試験

項目	内容
標題	中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブの長期投与における安全性、忍容性、及び有効性を評価する第 IIb 相、多施設共同、48 週、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、継続投与試験
開発の相	第 IIb 相
目的	主要目的： ・　ビメキズマブ（BKZ）の長期投与における安全性及び忍容性を評価する 副次目的： ・　BKZ を 4 週間隔（Q4W）で 48 週間にわたって皮下投与した時の有効性を評価する その他の目的： ・　BKZ の PK を評価する ・　BKZ の免疫原性を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、継続投与
試験方法	試験デザインの概要を図 6.3-1 に示す。 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 の長期投与における安全性、忍容性、及び有効性を評価する多施設共同、48 週、二重盲検、プラセボ（PBO）対照、並行群間、継続投与試験であった。PS0010 試験の Week 12 に本試験に移行できる適格な全被験者が、PS0010 試験の Week 12 の評価と必要に応じて本試験のベースラインの評価を受けた後、本試験の治験薬（BKZ 又は PBO）の初回投与を受けた。 治療期間（Week 48 まで）に、被験者は Q4W で来院し、評価及び実施医療機関の医療従事者による治験薬（BKZ 又は PBO）の投与を受けた。 PS0011 試験 Week 12 以降に、PASI75 改善（PASI スコアが PS0010 試験ベースラインから 75%以上改善）を未達成の非レスポンダーは、治験薬の投与を中止した。試験を中止した被験者は、早期中止来院時評価を受け、安全性追跡調査期間に移行した。48 週間の治療期間を完了した被験者は、本試験の治験薬（BKZ 又は PBO）の最終投与後 20 週に安全性追跡調査来院時評価を受けた。 PS0010 試験の PBO 群、BKZ 64mg 群、160mg 群、又は 160mg w/初回用量（LD）群（PS0010 試験のベースラインに BKZ 320mg を負荷投与後、BKZ 160mg を投与）で PS0010 試験 Week 12 に PASI90 レスポンダーは、本試験に移行して PS0010 試験と同じ用法・用量の投与を継続した。PS0010 試験の PBO 群又は BKZ 64mg 群で Week 12 に PASI90 非レスポンダーは、本試験では BKZ 160mg Q4W を投与された。

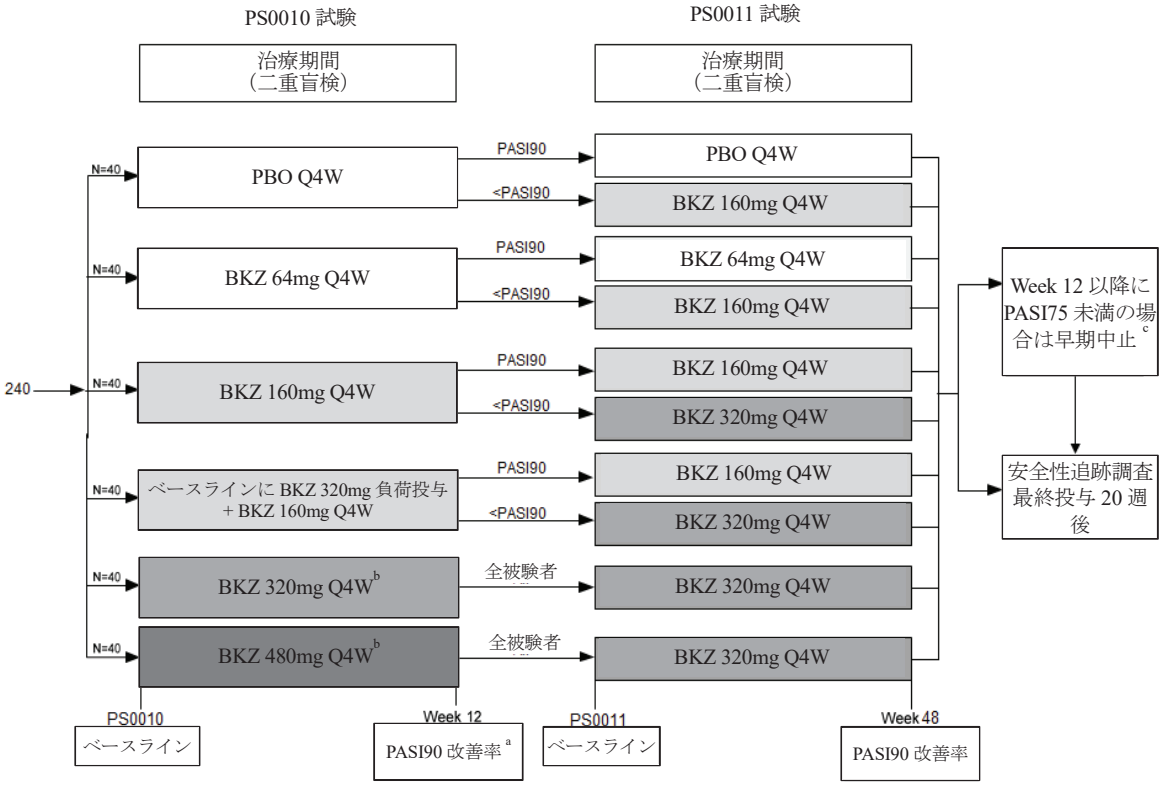
項目	内容
試験方法 (続き)	PS0010 試験の BKZ 160mg 群又は 160mg w/LD 群で Week 12 に PASI90 非レスポンダーは、本試験では BKZ 320mg Q4W を投与された。PS0010 試験で BKZ 320mg 群又は 480mg 群の被験者は、Week 12 の PASI90 レスポンダー／非レスポンダーに関わらず、本試験では BKZ 320mg Q4W を投与された。
対象	中等度～重度の尋常性乾癬患者
被験者数	計画例数：240 例 登録解析対象集団（ES）：217 例（BKZ 64mg 群 15 例、BKZ 160mg 群 111 例、BKZ 320mg 群 91 例、PBO 群 0 例） 安全性解析対象集団（SS）：217 例 最大の解析対象集団（FAS）：217 例 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：217 例
主な選択/除外基準	選択基準 1) 治験実施計画書及び来院スケジュールを遵守することができると治験責任医師が判断した者 2) PS0010 試験で規定された治験薬投与をすべて終了し、いずれの中止基準にも該当せずに PS0010 試験を完了した者 3) 妊娠可能な女性被験者及び妊娠可能なパートナーがいる男性被験者で、PS0011 試験の治験薬最終投与後 20 週までの間、有効性の高い避妊法を使用継続する者 除外基準 1) 以前に本試験に参加したことがある者 2) 本試験への継続的参加が困難になる可能性があるような医学的な状態又は精神状態にあると治験責任医師が判断した者 3) PS0010 試験の Week 8 に測定したインターフェロン γ 遊離試験で陰性以外の結果であった者 4) PS0010 試験でいずれかの中止基準に該当した者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は Q4W で皮下投与した。 ・ BKZ 64mg 群：ベースライン～Week 44 に BKZ 64mg を Q4W で皮下投与 ・ BKZ 160mg 群：ベースライン～Week 44 に BKZ 160mg を Q4W で皮下投与 ・ BKZ 320mg 群：ベースライン～Week 44 に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 ・ PBO 群：ベースライン～Week 44 に生理食塩水を Q4W で皮下投与
試験期間	試験期間：最長 64 週間 治療期間：最長 48 週間 安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施

項目		内容
評価項目	安全性	主要評価項目： ・ 有害事象 その他の評価項目： ・ 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・ バイタルサイン ・ 身体所見 ・ 12 誘導心電図
	有効性	副次評価項目： ・ PASI90 改善率の経時的推移 ・ 医師による全般的評価（IGA）改善率の経時的推移［5 ポイントスケールで、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］ その他の評価項目： ・ PASI75 及び PASI100 改善率 ・ PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 ・ IGA スコアのベースラインからの推移 ・ 体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）のベースラインからの変化量及び変化率 ・ 頭皮乾癬重症度指標（PSSI）スコアのベースラインからの変化（ベースラインに頭皮乾癬を有する被験者のみ） ・ 修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）スコアのベースラインからの変化（ベースラインに爪病変を有する被験者のみ） ・ 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）のベースラインからの変化 ・ DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合 ・ 関節炎の視覚アナログ尺度（VAS）を用いた患者による疾患活動性の全般的評価（PGADA）スコアのベースラインからの変化 ・ 簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリースコア、精神的側面サマリースコア及び各項目のベースラインからの変化 ・ 不安のスクリーニング尺度（HADS-A）及びうつのスクリーニング尺度（HADS-D）スコアのベースラインからの変化 ・ HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満（正常）となった被験者の割合
	薬物動態	血漿中 BKZ 濃度
	免疫原性	抗 BKZ 抗体（治験薬投与前及び投与後）
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：PS0011 試験参加の同意を取得した被験者 SS：PS0011 試験で治験薬を 1 回以上投与された被験者 FAS：治験薬を 1 回以上投与され、PS0011 試験のベースラインの主要有効性評価項目の測定値を有する被験者 PK-PPS：ES のうち、PS0011 試験で治験薬を 1 回以上投与され、投与後に定量可能な血漿中濃度の測定値を 1 つ以上有する被験者

項目	内容
統計解析方法 (続き)	解析方法： 試験結果の概要は記述統計量で示した。カテゴリカル変数は、各カテゴリーの被験者数及びその割合を示した。特に記載のない限り、割合はすべて小数第一位まで示した。被験者数が 0 の場合、割合は算出しなかった。割合が 100%の場合、小数点以下は提示しなかった。連続変数は、利用可能な測定値を有する被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。 本試験では、2 つのベースライン値を個別に定義して用いた。PS0010 試験ベースライン値は、PS0010 試験の二重盲検治療期間における治験薬投与前直近の測定値と定義した。PS0011 試験ベースライン値は、PS0011 試験の二重盲検治療期間における治験薬投与前直近の測定値と定義した。特に記載のない限り、ベースライン値は PS0010 試験ベースライン値を用いた。 安全性： 安全性は SS を対象に解析した。すべての有害事象について、PS0011 試験の投与群別、器官別大分類（SOC）別、及び基本語（PT）別に要約した。要約には、有害事象発現例数及びその割合、有害事象発現件数、曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現例数（主要安全性評価項目）及びその 95%信頼区間（カイ 2 乗分布に基づく）、並びに曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現件数を含めた。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の PS0011 試験ベースライン値からの変化について記述統計量を算出した。 薬物動態： 薬物動態は PK-PPS を対象に解析した。PS0011 試験ベースライン時の血漿中 BKZ 濃度、並びに PS0011 試験の各規定来院時の血漿中 BKZ 濃度の実測値及び PS0011 試験ベースライン値からの変化量について記述統計量を算出した。記述統計量には、幾何平均値、幾何変動係数、及び幾何平均値の 95%信頼区間を用いた。また、中央値、最小値及び最大値も示した。PK 評価項目はすべて実測値に基づき要約し、欠測値の補完は行わなかった。 免疫原性： 免疫原性は PK-PPS を対象に解析した。PS0010 試験ベースライン時を除き、PS0010 試験又は PS0011 試験で抗 BKZ 抗体が陽性であった被験者を、抗 BKZ 抗体陽性と定義した。抗 BKZ 抗体の発現状況は、PS0010 試験及び PS0011 試験の各規定来院時の投与群別に要約した。また、PS0010 試験及び PS0011 試験の各規定来院時別に、抗 BKZ 抗体陽性が初めて認められた被験者数及びその割合を投与群別に要約した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	有効性： 有効性は FAS を対象に解析した。各評価項目について、来院別及び投与群別に要約表を示した。PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率は、PS0010 試験及び PS0011 試験の各来院時の投与群別に、該当する被験者数及びその割合を要約した。各 PASI レスポンダーは、PS0010 試験ベースライン及び PS0011 試験ベースラインのそれぞれと比較して算出し、PS0010 試験 Week 12 時点の PASI90 レスポンダー又は非レスポンダー別に要約した。すべての有効性評価項目について、同じ方法を用いて解析した。
治験責任医師	36 名
治験実施医療機関	36 医療機関（カナダ、チェコ共和国、ハンガリー、日本、ポーランド、米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2016 年 12 月～2018 年 9 月

図 6.3-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

a Subjects 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. Subjects 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. Subjects 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 Subjects who were randomized to receive bimekizumab 320 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 subject 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.

PS0011 CSR Figure 3-1

表 6.3-2　観察・検査実施スケジュール（ベースライン～安全性追跡調査期間）

来院 [a]/週 実施項目	PS0011 試験ベースライン	治療期間												安全性追跡調査期間 [b]
		Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40	Week 44	Week 48/早期中止	
文書同意取得	X [c]													
選択/除外基準の確認	X [d]													
身体所見 [e]	X [f]												X	X
体重	X [f]												X	X
バイタルサイン [g]	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 (血液/生化学)	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿検査	X [f]			X			X			X			X	X
12 誘導心電図	X [f]						X						X	X
妊娠検査 [h]	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
eC-SSRS	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IGRA 結核検査 [i]	X [j]												X	
結核質問票	X [f]			X			X			X			X	
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [k]	X [f]	X	X	X	X			X			X		X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [k]	X [f]	X	X	X	X			X			X		X	X
PASI	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IGA	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI	X [f]	X		X			X			X			X	
BSA	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
mNAPSI	X [f]	X		X			X			X			X	
PSSI	X [f]	X		X			X			X			X	
PGADA	X [f]			X			X			X			X	
SF-36	X [f]			X			X			X			X	
HADS	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
皮膚の写真撮影 (一部の医療機関)	X			X			X						X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [l]
IXRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BKZ 投与 [m]	X	X	X	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]		

BKZ：ビメキズマブ、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows of ±3 days from the first dose (Baseline) at all visits except SFU, which had a window of -3 and +7 days from scheduled visit date.

b The SFU Visit occurred 20 weeks after the last dose of bimekizumab or placebo.

c The informed consent for PS0011 was completed by the subject during the Week 8 or Week 12 Visit of PS0010 (must have been done before any study assessments were performed for PS0011).

d Performed prior to the first dose of bimekizumab or placebo in PS0011.
e Included evaluation of signs and symptoms of active TB and risk for exposure to TB.
f The noted PS0011 Baseline assessments were obtained at the Week 12 Visit of PS0010 and did not need to be recorded on the electronic case report form for this study.
g Vital signs (blood pressure, pulse rate, and temperature) were to be measured prior to blood sampling and prior to dosing, where applicable.
h Pregnancy testing was urine testing at all visits except SFU, which was a serum test.
i It was recommended that the QuantiFERON TB GOLD test be performed.
j Ensure that the result of the IGRA test performed during the Week 8 Visit of PS0010 was negative.
k All blood samples were to be taken prior to dosing.
l Included assessment for the development of different forms of psoriasis at the SFU Visit.
m Subjects 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. Subjects 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. Subjects 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. Subjects who were randomized to receive bimekizumab 320 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. Any subject 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.

PS0011 CSR Table 3-2

6.3.2　被験者の構成

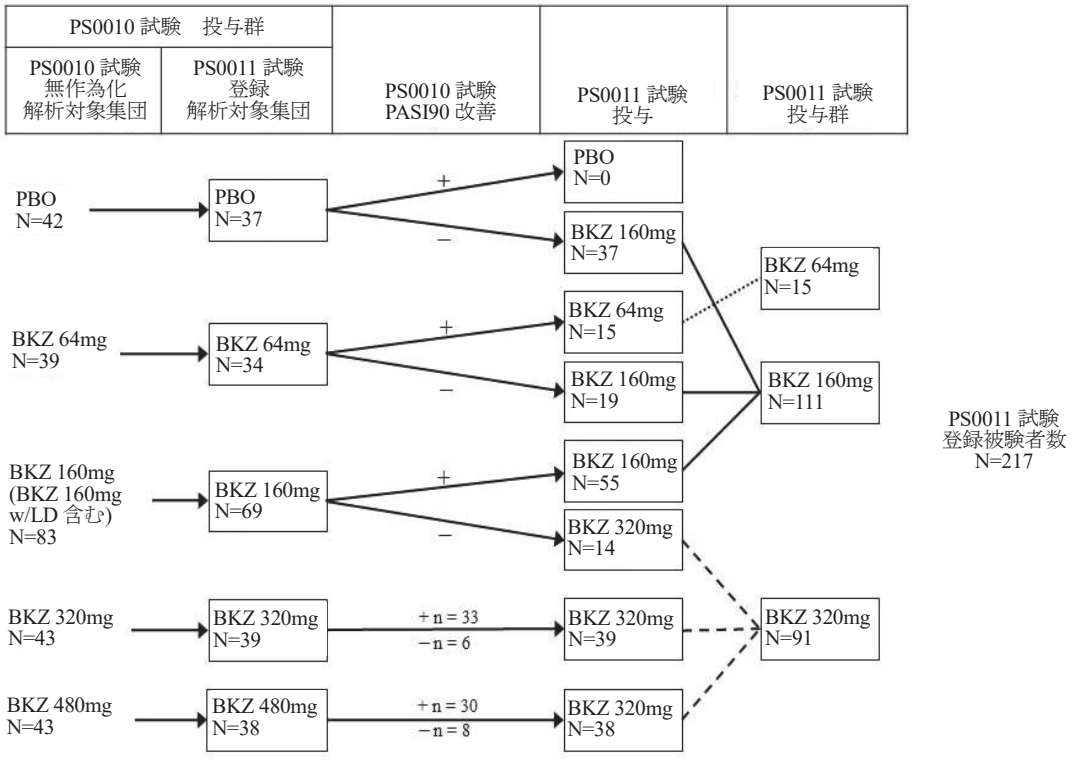
6.3.2.1　被験者の内訳

本試験の被験者の内訳（ES）を図 6.3-2 に示した。

本試験に組み入れられた全 217 例のうち、15 例が BKZ 64mg（以下、BKZ 64mg 群）、111 例が BKZ 160mg（以下、BKZ 160mg 群）、91 例が BKZ 320mg（以下、BKZ 320mg 群）の投与を受け、PBO を投与された被験者はいなかった。BKZ 64mg 群では被験者数が少なく結果の解釈に注意が必要であることから、本試験では BKZ 160mg 群及び 320mg 群の結果に重点を置いて議論した。

本試験では、多くの被験者（182/217 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（92/111 例、82.9%）及び BKZ 320mg 群（75/91 例、82.4%）で同程度であった。試験を中止した被験者は 217 例中 35 例（16.1%）で、最も多かった中止理由は、臨床検査値に関する中止基準に該当［有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 の基準に該当する臨床検査値異常が継続する、又は CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値異常の場合は治験薬との関連性や発現時期を問わず中止］であった（10/217 例、4.6%）（PS0011 CSR Table 1.2.1）。

図 6.3-2　被験者の内訳−ES



BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団、LD：初回用量、PBO：プラセボ

Note: BKZ was administered sc Q4W, with the exception of the LD as follows: BKZ 320mg LD administered sc at Baseline followed by BKZ 160mg dose administered sc Q4W.

Note: The treatment group assigned to subjects in PS0011 was dependent on their PASI90 response at Week 12 in PS0010. Subjects who achieved PASI90 response (+) at Week 12 in PS0010 were assigned to continue the same treatment (placebo or BKZ 64, 160, or 320mg, except for BKZ 480mg where all subjects were assigned to receive BKZ 320mg, regardless of PS0010 Week 12 PASI90 response) in PS0011. Subjects who did not achieve PASI90 response (-) at Week 12 in PS0010 were assigned to receive BKZ 160 or 320mg Q4W at Baseline in PS0011.

PS0010 CSR Table 1.3.1、PS0011 CSR Table 1.1、Table 1.2.1、Table 5.1.2.1

6.3.3　被験者背景

6.3.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（SS）を表 6.3-3 に示した。

各投与群の人口統計学的特性はおおむね同様であった。全被験者の平均年齢は 44.1 歳（範囲：18～75 歳）であり、被験者の 91.7%が 18～65 歳未満であった。多くの被験者が男性（64.5%）であり、ほとんどの被験者が白人（89.9%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（94.5%）であった。体重及び BMI の平均値はそれぞれ 88.95kg 及び 29.819kg/m^2 であり、体重及び BMI の平均値は、BKZ 160mg 群及び 320mg 群（体重の平均値：範囲 88.39～90.26kg、BMI の平均値：範囲 29.837～30.029kg/m^2）と比較して BKZ 64mg 群（体重の平均値：85.19kg、BMI の平均値：28.407kg/m^2）でわずかに低かった。しかし、BKZ 64mg 群は被験者数（N=15）が少なかったことから、データの解釈には注意が必要である。

表 6.3-3　人口統計学的特性−SS

		BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 160mg 群 N=111	BKZ 320mg 群 N=91	全被験者 N=217
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	44.5 (14.7) 40.0 23, 73	44.5 (12.8) 45.0 18, 72	43.5 (14.7) 42.0 18, 75	44.1 (13.7) 43.0 18, 75
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18～65 歳未満 65～85 歳未満 85 歳以上	14 (93.3) 1 (6.7) 0	106 (95.5) 5 (4.5) 0	79 (86.8) 12 (13.2) 0	199 (91.7) 18 (8.3) 0
年齢カテゴリー[b]、n (%)	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	0 14 (93.3) 1 (6.7)	1 (0.9) 105 (94.6) 5 (4.5)	2 (2.2) 77 (84.6) 12 (13.2)	3 (1.4) 196 (90.3) 18 (8.3)
性別、n (%)	男性 女性	9 (60.0) 6 (40.0)	71 (64.0) 40 (36.0)	60 (65.9) 31 (34.1)	140 (64.5) 77 (35.5)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	85.19 (16.75) 79.00 65.0, 120.0	88.39 (19.14) 87.70 53.0, 159.2	90.26 (23.47) 88.50 49.0, 190.5	88.95 (20.88) 88.00 49.0, 190.5
身長 (cm)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	172.70 (11.53) 175.00 155.3, 196.0	172.03 (9.97) 172.70 153.5, 208.3	172.96 (11.01) 173.00 145.5, 198.0	172.47 (10.48) 173.00 145.5, 208.3
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値, 最大値	28.407 (3.634) 27.490 22.35, 33.93	29.837 (5.972) 29.573 18.13, 60.22	30.029 (6.757) 28.571 18.22, 62.13	29.819 (6.181) 29.151 18.13, 62.13
人種、n (%)	アメリカ先住民/アラスカ先住民 アジア人 黒人 ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民 白人 その他/混血	0 1 (6.7) 1 (6.7) 0 13 (86.7) 0	1 (0.9) 11 (9.9) 0 0 99 (89.2) 0	1 (1.1) 6 (6.6) 1 (1.1) 0 83 (91.2) 0	2 (0.9) 18 (8.3) 2 (0.9) 0 195 (89.9) 0

表 6.3-3　人口統計学的特性–SS（続き）

		BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 160mg 群 N=111	BKZ 320mg 群 N=91	全被験者 N=217
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	1 (6.7)	2 (1.8)	9 (9.9)	12 (5.5)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	14 (93.3)	109 (98.2)	82 (90.1)	205 (94.5)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団

Note: The treatment group assigned to subjects in PS0011 was dependent on their PASI90 response at Week 12 in PS0010. Subjects who achieved PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to continue the same treatment (placebo or BKZ 64, 160, or 320mg, except for BKZ 480mg where all subjects were assigned to receive BKZ 320mg, regardless of PS0010 Week 12 PASI90 response) in PS0011. Subjects who did not achieve PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to receive BKZ 160 or 320mg Q4W at Baseline in PS0011.

Note: Data were collected at PS0010 Baseline.

a EudraCT age categories

b clinicaltrials.gov age categories

PS0011 CSR Table 2.1

6.3.3.2　疾患特性

本試験のベースラインの疾患特性及びその他の特性（SS）を表 6.3-4 に示した。

各投与群のベースラインの疾患特性及びその他の特性はおおむね同様であった。被験者の 67.3%が欧州及びアジアで、32.7%が北米で組み入れられ、国別ではポーランドで組み入れられた被験者が最も多かった（45.6%）。全被験者での平均罹病期間は 17.582 年（範囲：0.00～58.67 年）であった。過去に非生物学的製剤による全身療法未経験が 61.3%、生物学的製剤未使用が 77.0%、腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬未使用が 87.1%であった。しかし、多くの被験者が過去に光線療法若しくは光化学療法（51.2%）又は何らかの全身療法（72.4%）を受けたことがあった。全被験者での病変 BSA の平均値は 25.4%、PASI スコアの平均値は 19.39、DLQI スコアの平均値は 10.8 であった。大部分の被験者（76.5%）で IGA スコアが 3 であった。

BKZ 64mg 群ではベースラインの疾患特性に若干の差が認められたが、前述のとおり、BKZ 64mg 群では被験者数（N=15）が少ないことからデータの解釈には注意が必要である。過去に生物学的製剤の使用経験がある被験者の割合は、BKZ 160mg 群及び 320mg 群（範囲：20.7%～23.1%）と比較して BKZ 64mg 群（6 例、40.0%）で大きかった。更に、BKZ 64mg 群ではベースラインの PASI スコアの平均値が低く（BKZ 64mg 群 17.10、160mg 群 19.75、320mg 群 19.32）、PASI スコアが 20 未満の被験者の割合は BKZ 160mg 群及び 320mg 群（範囲：62.2%～63.7%）と比較して BKZ 64mg 群（12 例、80.0%）で大きかった。

ベースラインの疾患特性は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者の特性を反映していた。

表 6.3-4　ベースラインの疾患特性及びその他の特性–SS

	BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 160mg 群 N=111	BKZ 320mg 群 N=91	全被験者 N=217
実施国、n (%)				
カナダ	2 (13.3)	22 (19.8)	12 (13.2)	36 (16.6)
チェコ共和国	0	12 (10.8)	8 (8.8)	20 (9.2)
ハンガリー	1 (6.7)	8 (7.2)	7 (7.7)	16 (7.4)
日本	1 (6.7)	6 (5.4)	4 (4.4)	11 (5.1)
ポーランド	9 (60.0)	48 (43.2)	42 (46.2)	99 (45.6)
米国	2 (13.3)	15 (13.5)	18 (19.8)	35 (16.1)

表 6.3-4 ベースラインの疾患特性及びその他の特性–SS（続き）

	BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 160mg 群 N=111	BKZ 320mg 群 N=91	全被験者 N=217
地域、n (%)				
北米	4 (26.7)	37 (33.3)	30 (33.0)	71 (32.7)
欧州/アジア	11 (73.3)	74 (66.7)	61 (67.0)	146 (67.3)
罹病期間 (年)				
平均値 (標準偏差)	22.179 (15.472)	17.696 (12.585)	16.686 (11.778)	17.582 (12.482)
中央値	13.919	14.976	14.992	14.976
最小値, 最大値	5.95, 53.43	0.00, 58.67	0.72, 49.98	0.00, 58.67
罹病期間、n (%)				
中央値 (15.00 年) 未満	8 (53.3)	57 (51.4)	46 (50.5)	111 (51.2)
中央値 (15.00 年) 以上	7 (46.7)	54 (48.6)	45 (49.5)	106 (48.8)
光線療法又は光化学療法の経験、n (%)				
あり	10 (66.7)	58 (52.3)	43 (47.3)	111 (51.2)
なし	5 (33.3)	53 (47.7)	48 (52.7)	106 (48.8)
非生物学的製剤による全身療法の経験、n (%)				
あり	6 (40.0)	37 (33.3)	41 (45.1)	84 (38.7)
なし	9 (60.0)	74 (66.7)	50 (54.9)	133 (61.3)
過去の生物学的製剤の使用、n (%)				
あり	6 (40.0)	23 (20.7)	21 (23.1)	50 (23.0)
なし	9 (60.0)	88 (79.3)	70 (76.9)	167 (77.0)
過去の TNF 阻害薬の使用、n (%)				
あり	2 (13.3)	13 (11.7)	13 (14.3)	28 (12.9)
なし	13 (86.7)	98 (88.3)	78 (85.7)	189 (87.1)
乾癬に対する全身療法の経験、n (%)				
あり	13 (86.7)	77 (69.4)	67 (73.6)	157 (72.4)
なし	2 (13.3)	34 (30.6)	24 (26.4)	60 (27.6)
PASI スコア				
平均値 (標準偏差)	17.10 (4.48)	19.75 (7.02)	19.32 (6.59)	19.39 (6.71)
中央値	16.80	17.60	17.70	17.60
最小値, 最大値	12.0, 27.3	12.0, 48.4	12.0, 41.5	12.0, 48.4
PASI スコアカテゴリー、n (%)				
20 未満	12 (80.0)	69 (62.2)	58 (63.7)	139 (64.1)
20 以上	3 (20.0)	42 (37.8)	33 (36.3)	78 (35.9)
IGA スコア、n (%)				
3 (中等度)	11 (73.3)	84 (75.7)	71 (78.0)	166 (76.5)
4 (重度)	4 (26.7)	27 (24.3)	20 (22.0)	51 (23.5)
病変 BSA (%)				
平均値 (標準偏差)	21.8 (9.5)	26.5 (14.8)	24.8 (12.7)	25.4 (13.6)
中央値	22.0	23.0	22.0	22.0
最小値, 最大値	11, 39	10, 80	10, 65	10, 80
病変 BSA カテゴリー、n (%)				
20%未満	7 (46.7)	44 (39.6)	38 (41.8)	89 (41.0)
20%以上	8 (53.3)	67 (60.4)	53 (58.2)	128 (59.0)
DLQI スコア				
平均値 (標準偏差)	14.1 (7.0)	10.9 (7.0)	10.2 (6.8)	10.8 (7.0)
中央値	16.0	10.0	9.0	10.0
最小値, 最大値	2, 26	0, 29	0, 28	0, 29

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団

Note: The treatment group assigned to subjects in PS0011 was dependent on their PASI90 response at Week 12 in PS0010. Subjects who achieved PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to continue the same treatment (placebo or BKZ 64, 160, or 320mg, except for BKZ 480mg where all subjects were assigned to receive BKZ 320mg, regardless of PS0010 Week 12 PASI90 response) in PS0011. Subjects who did not achieve PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to receive BKZ 160 or 320mg Q4W at Baseline in PS0011.

Note: Data were collected at PS0010 Baseline.

PS0011 CSR Table 2.2

6.3.4　安全性

6.3.4.1　曝露状況

本試験の治験薬の曝露状況（SS）を表 6.3-5 に示した。

曝露期間の中央値は、BKZ 64mg 群、160mg 群及び 320mg 群でいずれも 336.0 日であった。各投与群の曝露期間の平均値の範囲は 309.3～336.3 日であり、投与群間で同程度であった。

表 6.3-5　治験薬の曝露状況−SS

	BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 160mg 群 N=111	BKZ 320mg 群 N=91
曝露期間 (日)[a]、n	15	111	91
平均値 (標準偏差)	336.3 (0.6)	310.3 (69.1)	309.3 (68.7)
中央値	336.0	336.0	336.0
最小値, 最大値	336, 338	28, 345	28, 340
注射本数、n	15	111	91
平均値 (標準偏差)	23.7 (1.0)	21.9 (5.0)	21.9 (5.0)
中央値	24.0	24.0	24.0
最小値, 最大値	20, 24	2, 24	2, 24
リスク曝露期間[b] (日)、n	15	111	91
平均値 (標準偏差)	448.5 (0.8)	418.6 (79.5)	416.3 (79.2)
中央値	448.0	448.0	448.0
最小値, 最大値	448, 450	39, 457	150, 459
総曝露期間 (年)	18.42	127.21	103.71

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団
Note: No subjects were assigned to receive placebo in PS0011.
Note: The treatment group assigned to subjects in PS0011 was dependent on their PASI90 response at Week 12 in PS0010. Subjects who achieved PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to continue the same treatment (placebo or BKZ 64, 160, or 320mg, except for BKZ 480mg where all subjects were assigned to receive BKZ 320mg, regardless of PS0010 Week 12 PASI90 response) in PS0011. Subjects who did not achieve PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to receive BKZ 160 or 320mg Q4W at Baseline in PS0011.
a Duration of exposure was defined as (date of last dose in PS0011- date of first dose in PS0011 + 28 days).
b Subject exposure at risk was defined as follows: for subjects who completed the Week 48 Visit, it was defined as (date of last dose - date of first dose in PS0011 +140); for subjects who discontinued (death or lost to follow-up) on or prior to the Week 48 Visit, it was defined as date of last clinical contact – date of first dose in PS0011 +1.
PS0011 CSR Table 8.1

6.3.4.2　有害事象

本試験では MedDRA version 19.0 を用いて有害事象を集計した。なお、BKZ 64mg 群では被験者数（N=15）が少ないため、本試験では BKZ 160mg 群及び 320mg 群の結果に重点を置いて要約した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」の 2 段階で評価した。

すべての有害事象の発現例数については、M 2.7.4.7 項に示した。

6.3.4.2.1　有害事象発現例数の概要

PS0011 試験の治療期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 6.3-6 に、PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダー／非レスポンダー別の有害事象発現例数の概要（SS）を表 6.3-7 に示した。

有害事象発現率は、全 BKZ 群で 84.8%であり、BKZ 160mg 群及び 320mg 群では同程度であった（それぞれ 88.3%及び 83.5%）。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーと非レスポンダーで

PS0011 試験における有害事象発現率を比較した場合、全 BKZ 群の有害事象発現率は PASI90 レスポンダーで 84.2%、非レスポンダーで 85.7%であり、同程度であった。

表 6.3-6　PS0011 試験の治療期間の有害事象発現例数の概要−SS

	BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 160mg 群 N=111	BKZ 320mg 群 N=91	全 BKZ 群 N=217
	n (%)			
すべての有害事象	10 (66.7)	98 (88.3)	76 (83.5)	184 (84.8)
重篤な有害事象	1 (6.7)	7 (6.3)	7 (7.7)	15 (6.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	7 (6.3)	7 (7.7)	14 (6.5)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	3 (20.0)	29 (26.1)	27 (29.7)	59 (27.2)
高度の有害事象	2 (13.3)	10 (9.0)	10 (11.0)	22 (10.1)
死亡	0	0	2 (2.2)	2 (0.9)
死亡に至った有害事象	0	0	2 (2.2)	2 (0.9)

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: The treatment group assigned to subjects in PS0011 was dependent on their PASI90 response at Week 12 in PS0010. Subjects who achieved PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to continue the same treatment (placebo or BKZ 64, 160, or 320mg, except for BKZ 480mg where all subjects were assigned to receive BKZ 320mg, regardless of PS0010 Week 12 PASI90 response) in PS0011. Subjects who did not achieve PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to receive BKZ 160 or 320mg Q4W at Baseline in PS0011.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS.
Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: Treatment-emergent AEs with a missing relationship to IMP were counted as 'Related'. Treatment-emergent AEs with a missing intensity were counted as 'Severe'.
PS0011 CSR Table 9.1.1.1

表 6.3-7　PS0011 試験の治療期間の有害事象発現例数の概要（PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダー／非レスポンダー別）−SS

	PS0010 試験 Week 12 PASI90 非レスポンダー				PS0010 試験 Week 12 PASI90 レスポンダー			
	BKZ 64mg 群 N=0	BKZ 160mg 群 N=56	BKZ 320mg 群 N=28	全 BKZ 群 N=84	BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 160mg 群 N=55	BKZ 320mg 群 N=63	全 BKZ 群 N=133
	n (%)							
すべての有害事象	0	50 (89.3)	22 (78.6)	72 (85.7)	10 (66.7)	48 (87.3)	54 (85.7)	112 (84.2)
重篤な有害事象	0	3 (5.4)	2 (7.1)	5 (6.0)	1 (6.7)	4 (7.3)	5 (7.9)	10 (7.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	2 (3.6)	3 (10.7)	5 (6.0)	0	5 (9.1)	4 (6.3)	9 (6.8)
治験薬と関連ありと判断された有害事象	0	15 (26.8)	6 (21.4)	21 (25.0)	3 (20.0)	14 (25.5)	21 (33.3)	38 (28.6)
高度の有害事象	0	3 (5.4)	5 (17.9)	8 (9.5)	2 (13.3)	7 (12.7)	5 (7.9)	14 (10.5)
死亡	0	0	1 (3.6)	1 (1.2)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)
死亡に至った有害事象	0	0	1 (3.6)	1 (1.2)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)

AE：有害事象、BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: The presented table includes only subjects from PS0010 who continued in PS0011.
Note: The treatment group assigned to subjects in PS0011 was dependent on their PASI90 response at Week 12 in PS0010. Subjects who achieved PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to continue the same treatment (placebo or BKZ 64, 160, or 320mg, except for BKZ 480mg where all subjects were assigned to receive BKZ 320mg, regardless of PS0010 Week 12 PASI90 response) in PS0011. Subjects who did not achieve PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to receive BKZ 160 or 320mg Q4W at Baseline in PS0011. Therefore, the BKZ 64mg group for PS0010 Week 12 PASI90 nonresponders in PS0011 contained no subjects, as that permutation was not possible.
Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS; n=number of subjects who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: Treatment-emergent AEs with a missing relationship to IMP were counted as 'Related'. Treatment-emergent AEs with a missing intensity were counted as 'Severe'.
PS0011 CSR Table 9.1.1.2

PS0010 試験及び PS0011 試験の両試験にわたる曝露期間を考慮した有害事象の評価も行った。BKZ を 64～480mg の用量範囲で最長 60 週間（PS0010 試験及び PS0011 試験）投与した時の有害事象発現率及び 100 人年あたりの発現率はそれぞれ 87.6%及び 256.62/100 人年であり、PBO 投与時（それぞれ 37.8%及び 227.57/100 人年）と比較して高かった。BKZ 160mg 及び 320mg 投与時の有害事象発現率はそれぞれ 87.2%及び 83.5%であり、同程度であった（PS0011 CSR Table 9.1.3）。

6.3.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

本試験で認められた有害事象のうち、治療期間に全 BKZ 群で発現率 5%以上の有害事象（SS）を SOC 及び PT 別に表 6.3-8 に示した。

全 BKZ 群で発現率 5%以上の有害事象（PT）は、口腔カンジダ症（13.4%）、鼻咽頭炎（12.9%）、上気道感染（9.2%）、高血圧（6.5%）、口腔咽頭痛及び乾癬（各 5.5%）であった。全 BKZ 群で発現したその他の有害事象はいずれも発現率が 5%未満であった。PT 別の発現率は、BKZ 160mg 群と 320mg 群で同程度であった。

表 6.3-8　治療期間に全 BKZ 群で発現率 5%以上の有害事象–SS

SOC PT	BKZ 64mg 群 N=15 100 人年=0.18	BKZ 160mg 群 N=111 100 人年=1.27	BKZ 320mg 群 N=91 100 人年=1.04	全 BKZ 群 N=217 100 人年=2.49
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	10 (66.7) [35] 110.68 (53.08, 203.55)	98 (88.3) [328] 225.26 (182.88, 274.53)	76 (83.5) [294] 206.82 (162.95, 258.86)	184 (84.8) [657] 206.08 (177.38, 238.10)
感染症および寄生虫症	8 (53.3) [17] 61.68 (26.63, 121.54)	61 (55.0) [118] 77.01 (58.90, 98.92)	50 (54.9) [106] 78.11 (57.97, 102.98)	119 (54.8) [241] 76.19 (63.11, 91.17)
口腔カンジダ症	1 (6.7) [2] 5.67 (0.14, 31.57)	13 (11.7) [17] 11.05 (5.88, 18.89)	15 (16.5) [19] 16.05 (8.98, 26.47)	29 (13.4) [38] 12.68 (8.49, 18.20)
鼻咽頭炎	2 (13.3) [4] 11.88 (1.44, 42.91)	15 (13.5) [20] 12.90 (7.22, 21.28)	11 (12.1) [14] 11.50 (5.74, 20.57)	28 (12.9) [38] 12.24 (8.13, 17.69)
上気道感染	1 (6.7) [1] 5.59 (0.14, 31.13)	10 (9.0) [12] 8.28 (3.97, 15.23)	9 (9.9) [12] 9.13 (4.17, 17.33)	20 (9.2) [25] 8.43 (5.15, 13.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	13 (11.7) [13] 10.98 (5.85, 18.78)	11 (12.1) [18] 11.57 (5.78, 20.71)	24 (11.1) [31] 10.35 (6.63, 15.40)
口腔咽頭痛	0	6 (5.4) [6] 4.85 (1.78, 10.56)	6 (6.6) [8] 6.04 (2.22, 13.14)	12 (5.5) [14] 4.97 (2.57, 8.68)
皮膚および皮下組織障害	4 (26.7) [5] 25.40 (6.92, 65.02)	23 (20.7) [35] 21.19 (13.43, 31.80)	18 (19.8) [29] 19.08 (11.31, 30.16)	45 (20.7) [69] 20.58 (15.01, 27.54)
乾癬	2 (13.3) [2] 10.88 (1.32, 39.29)	5 (4.5) [6] 3.94 (1.28, 9.20)	5 (5.5) [5] 4.87 (1.58, 11.36)	12 (5.5) [13] 4.84 (2.50, 8.45)
血管障害	2 (13.3) [2] 11.53 (1.40, 41.65)	9 (8.1) [11] 7.52 (3.44, 14.28)	6 (6.6) [6] 5.99 (2.20, 13.03)	17 (7.8) [19] 7.17 (4.18, 11.48)
高血圧	2 (13.3) [2] 11.53 (1.40, 41.65)	8 (7.2) [10] 6.64 (2.87, 13.08)	4 (4.4) [4] 3.99 (1.09, 10.22)	14 (6.5) [16] 5.88 (3.22, 9.87)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: The treatment group assigned to subjects in PS0011 was dependent on their PASI90 response at Week 12 in PS0010. Subjects who achieved PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to continue the same treatment (placebo or BKZ 64, 160, or 320mg, except for BKZ 480mg where all subjects were assigned to receive BKZ 320mg, regardless of PS0010 Week 12 PASI90 response) in PS0011. Subjects who did not achieve PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to receive BKZ 160 or 320mg Q4W at Baseline in PS0011.

Note: The PT of psoriasis includes those subjects who experienced an episode of worsening of plaque psoriasis during the study and 1 subject who experienced flexoral psoriasis.

Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.

Note: Based on subject-years at risk in PS0011 only.

PS0011 CSR Table 9.1.2.1

6.3.4.2.3　重症度別の有害事象

すべての投与群で、発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。発現した有害事象の重症度に BKZ 160mg 群と 320mg 群で大きな違いは認められなかった。全 BKZ 群 217 例中 22 例（10.1%）に高度の有害事象が発現した。投与群別では、BKZ 160mg 群で 111 例中 10 例（9.0%）、BKZ 320mg 群で 91 例中 10 例（11.0%）に高度の有害事象が発現した（PS0011 CSR Table 9.1.6）。

6.3.4.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

全 BKZ 群 217 例中 59 例（27.2%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。全 BKZ 群で発現率 5%以上であった治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT）は口腔カンジダ症であり、全 BKZ 群 217 例中 25 例（11.5%）に発現し、BKZ 160mg 群では 111 例中 10 例（9.0%）、BKZ 320mg 群では 91 例中 14 例（15.4%）に発現した（PS0011 CSR Table 9.1.7、Table 9.1.14）。

6.3.4.2.5　死亡

本試験で死亡及び死亡に至った有害事象の一覧（SS）を表 6.3-9 に示した。死亡及び死亡に至った有害事象の詳細は 6.3.9.1 項に示した。

本試験では 2 例の死亡が報告された。1 例は 3 件の有害事象（呼吸困難、呼吸不全、循環虚脱）により安全性追跡調査期間に死亡した。1 例は血液量減少性ショックにより治療期間に死亡した。いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

表 6.3-9　死亡及び死亡に至った有害事象の一覧–SS

被験者番号	性別 [a]/ 年齢 (歳) / 人種 [b]/体重 (kg)	BKZ 投与量	基本語	発現時期 (日) [c]	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]-01278	M/67/W/122	320mg	呼吸困難	+84	高度	該当せず	死亡	関連なし
			呼吸不全	+94	高度	該当せず	死亡	関連なし
			循環虚脱	+94	高度	該当せず	死亡	関連なし
[redacted]-01136	M/50/W/112.49	320mg	血液量減少性ショック	+31	高度	変更なし	死亡	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
a M：男性
b W：白人
c PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。
PS0011 CSR Listing 7.7

6.3.4.2.6　重篤な有害事象

PS0011 試験の治療期間の重篤な有害事象（死亡を含む）（SS）を表 6.3-10 に示した。重篤な有害事象の詳細は 6.3.9.2 項に示した。

治療期間に重篤な有害事象（死亡を含む）は全 BKZ 群で 15 例（6.9%）に 23 件認められ、重篤な有害事象発現率は BKZ 160mg 群（6.3%）と BKZ 320mg 群（7.7%）で同程度であった。BKZ

160mg 群の 1 例（0.9%）に発現した重篤な有害事象（肝酵素上昇）1 件は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。2 例以上に発現した重篤な有害事象（PT）はなかった。

表 6.3-10　PS0011 試験の治療期間の重篤な有害事象（死亡を含む）–SS

SOC PT	BKZ 64mg 群 N=15 100 人年=0.18	BKZ 160mg 群 N=111 100 人年=1.27	BKZ 320mg 群 N=91 100 人年=1.04	全 BKZ 群 N=217 100 人年=2.49
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての重篤な有害事象	1 (6.7) [1] 5.48 (0.14, 30.55)	7 (6.3) [10] 5.68 (2.28, 11.70)	7 (7.7) [12] 6.96 (2.80, 14.35)	15 (6.9) [23] 6.20 (3.47, 10.22)
心臓障害	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.39)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
心不全	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.39)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
眼障害	0	0	1 (1.1) [1] 0.97 (0.02, 5.40)	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
白内障	0	0	1 (1.1) [1] 0.97 (0.02, 5.40)	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7) [1] 5.48 (0.14, 30.55)	0	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
非心臓性胸痛	1 (6.7) [1] 5.48 (0.14, 30.55)	0	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.40)	1 (1.1) [1] 0.97 (0.02, 5.40)	2 (0.9) [2] 0.81 (0.10, 2.91)
細菌性外耳炎	0	0	1 (1.1) [1] 0.97 (0.02, 5.40)	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
ブドウ球菌性膿瘍	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.40)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.1) [2] 0.97 (0.02, 5.42)	1 (0.5) [2] 0.40 (0.01, 2.24)
上腕骨骨折	0	0	1 (1.1) [1] 0.97 (0.02, 5.42)	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
脛骨骨折	0	0	1 (1.1) [1] 0.97 (0.02, 5.42)	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
臨床検査	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.39)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
肝酵素上昇	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.39)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.39)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
急性骨髄性白血病	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.39)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)

表 6.3-10　PS0011 試験の治療期間の重篤な有害事象（死亡を含む）–SS（続き）

SOC PT	BKZ 64mg 群 N=15 100 人年=0.18	BKZ 160mg 群 N=111 100 人年=1.27	BKZ 320mg 群 N=91 100 人年=1.04	全 BKZ 群 N=217 100 人年=2.49
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
神経系障害	0	0	1 (1.1) [2] 0.97 (0.02, 5.41)	1 (0.5) [2] 0.40 (0.01, 2.24)
手根管症候群	0	0	1 (1.1) [2] 0.97 (0.02, 5.41)	1 (0.5) [2] 0.40 (0.01, 2.24)
腎および尿路障害	0	2 (1.8) [5] 1.59 (0.19, 5.73)	0	2 (0.9) [5] 0.81 (0.10, 2.91)
IgA 腎症	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.39)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
腎結石症	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.40)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
尿管結石症	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.41)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
腎仙痛	0	1 (0.9) [2] 0.79 (0.02, 4.41)	0	1 (0.5) [2] 0.40 (0.01, 2.24)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.42)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.25)
子宮頚管狭窄	0	1 (0.9) [1] 0.79 (0.02, 4.42)	0	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.25)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.1) [3] 0.97 (0.02, 5.38)	1 (0.5) [3] 0.40 (0.01, 2.24)
呼吸困難	0	0	1 (1.1) [2] 0.97 (0.02, 5.38)	1 (0.5) [2] 0.40 (0.01, 2.24)
呼吸不全	0	0	1 (1.1) [1] 0.96 (0.02, 5.37)	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.23)
外科および内科処置	0	0	1 (1.1) [1] 0.97 (0.02, 5.38)	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
人工流産	0	0	1 (1.1) [1] 0.97 (0.02, 5.38)	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.24)
血管障害	0	0	2 (2.2) [2] 1.93 (0.23, 6.97)	2 (0.9) [2] 0.80 (0.10, 2.90)
循環虚脱	0	0	1 (1.1) [1] 0.96 (0.02, 5.37)	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.23)

表 6.3-10　PS0011 試験の治療期間の重篤な有害事象（死亡を含む）–SS（続き）

	BKZ 64mg 群 N=15 100 人年=0.18	BKZ 160mg 群 N=111 100 人年=1.27	BKZ 320mg 群 N=91 100 人年=1.04	全 BKZ 群 N=217 100 人年=2.49
SOC PT	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
血液量減少性ショック	0	0	1 (1.1) [1] 0.96 (0.02, 5.37)	1 (0.5) [1] 0.40 (0.01, 2.23)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: The treatment group assigned to subjects in PS0011 was dependent on their PASI90 response at Week 12 in PS0010. Subjects who achieved PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to continue the same treatment (placebo or BKZ 64, 160, or 320mg, except for BKZ 480mg where all subjects were assigned to receive BKZ 320mg, regardless of PS0010 Week 12 PASI90 response) in PS0011. Subjects who did not achieve PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to receive BKZ 160 or 320mg Q4W at Baseline in PS0011.

Note: n=number of subjects reporting at least 1 serious TEAE within SOC/PT.

Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS.

Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.

Note: Based on subject-years at risk in PS0011 only.

PS0011 CSR Table 9.1.8.1

6.3.4.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（SS）を表 6.3-11 に示した。

全 BKZ 群で 14 例（6.5%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、BKZ 160mg 群 6.3%（7 例）、BKZ 320mg 群 7.7%（7 例）であり同程度であった。このうち 7 例は臨床検査値に関する中止基準（CTCAE グレード 2 の基準に該当する臨床検査値異常が継続する、又は CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値異常の場合は治験薬との関連性や発現時期を問わず中止）にも該当し、それが主な中止理由であった。

表 6.3-11　治験薬の投与中止に至った有害事象–SS

SOC PT	BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 160mg 群 N=111	BKZ 320mg 群 N=91	全 BKZ 群 N=217
	n (%) [#]			
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	0	7 (6.3) [8]	7 (7.7) [8]	14 (6.5) [16]
肝胆道系障害	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.5) [1]
非アルコール性脂肪肝	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.5) [1]
感染症および寄生虫症	0	1 (0.9) [2]	1 (1.1) [1]	2 (0.9) [3]
食道カンジダ症	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
膿疱性皮疹	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.5) [1]
鼻咽頭炎	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.5) [1]
臨床検査	0	2 (1.8) [2]	4 (4.4) [5]	6 (2.8) [7]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9) [1] [a]	2 (2.2) [2] [a]	3 (1.4) [3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.1) [1] [a]	1 (0.5) [1]
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.1) [1] [a]	1 (0.5) [1]
肝酵素上昇	0	1 (0.9) [1] [a]	0	1 (0.5) [1]
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (1.1) [1] [a]	1 (0.5) [1]
代謝および栄養障害	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.5) [1]
高マグネシウム血症	0	1 (0.9) [1] [a]	0	1 (0.5) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.5) [1]
急性骨髄性白血病	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.5) [1]
腎および尿路障害	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.5) [1]
IgA 腎症	0	1 (0.9) [1]	0	1 (0.5) [1]
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
紫斑	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
血管障害	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]
血液量減少性ショック	0	0	1 (1.1) [1]	1 (0.5) [1]

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

事象名：MedDRA ver. 19.0

Note: The treatment group assigned to subjects in PS0011 was dependent on their PASI90 response at Week 12 in PS0010. Subjects who achieved PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to continue the same treatment (placebo or BKZ 64, 160, or 320mg, except for BKZ 480mg where all subjects were assigned to receive BKZ 320mg, regardless of PS0010 Week 12 PASI90 response) in PS0011. Subjects who did not achieve PASI90 response at Week 12 in PS0010 were assigned to receive BKZ 160 or 320mg Q4W at Baseline in PS0011.

Note: n=number of subjects reporting at least 1 TEAE leading to discontinuation within SOC/PT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: Percentages were based on the number of subjects in the SS

a Withdrawal Criterion 9: Subject had a clinical laboratory value of CTCAE Grade 3 or above and was withdrawn regardless of relationship to IMP or duration of event, or subject had a consistent Grade 2 laboratory abnormality

PS0011 CSR Table 9.1.15

6.3.4.2.8 その他の注目すべき有害事象

6.3.4.2.8.1 重篤な感染症（結核及び日和見感染を含む）

潜状結核又は活動性結核は報告されなかった。治療期間に重篤な有害事象として、BKZ 160mg 群の 1 例にブドウ球菌性膿瘍が 1 件、BKZ 320mg 群の 1 例に細菌性外耳炎が 1 件報告された。いずれの事象も重症度は高度で、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であり、被験者が治験薬の投与を中止することはなかった（PS0011 CSR Listing 7.2）。

日和見感染を発現した被験者は全 BKZ 群で 3 例 3 件（食道カンジダ症、中咽頭カンジダ症、真菌性食道炎）であり、いずれも BKZ 320mg 群（3/91 例、3.3%）であった（PS0011 CSR Table 9.1.18）。

6.3.4.2.8.2 悪性腫瘍（リンパ腫を含む）

治療期間に悪性腫瘍が 2 件発現し、急性骨髄性白血病（BKZ 160mg 群）及び基底細胞癌（BKZ 320mg 群）であった。急性骨髄性白血病は、治験薬の最終投与時に報告された。いずれの事象も被験者が治験薬の投与を中止することはなく、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（PS0011 CSR Table 9.1.20、Table 9.1.21、Listing 7.9）。

6.3.4.2.8.3 重大な心血管系事象

治療期間にいずれの投与群でも重大な心血管系事象に関連する有害事象は認められなかった（PS0011 CSR Table 9.1.22）。

6.3.4.2.8.4 血球減少症

治療期間に重篤な血球減少症に関連する有害事象は認められなかった。治療期間に全 BKZ 群で非重篤な血球減少症の有害事象が 5 件発現し、内訳は白血球減少症（BKZ 160mg 群及び 320mg 群各 1 例）、リンパ球減少症（BKZ 160mg 群 1 例）、血小板数減少（BKZ 160mg 群 1 例）、及びリンパ球数減少（BKZ 320mg 群 1 例）であった（PS0011 CSR Table 9.1.23、Listing 7.2）。

6.3.4.2.8.5 神経精神系事象

治療期間に全 BKZ 群 217 例中 3 例（1.4%）に神経精神系事象が 3 件発現し、内訳は BKZ 320mg 群の過眠症（1 例）、BKZ 160mg 群の感情不安定及びうつ病（各 1 例）であった（PS0011 CSR Table 9.1.24）。

6.3.4.2.8.6 炎症性腸疾患

治療期間にいずれの投与群でも炎症性腸疾患の有害事象は認められなかった（PS0011 CSR Table 9.1.25）。

6.3.4.2.8.7 アナフィラキシー反応

治療期間にいずれの投与群でもアナフィラキシー反応の有害事象は認められなかった（PS0011 CSR Table 9.1.27）。

治療期間に BKZ 160mg 群 111 例中 1 例（0.9%）に過敏症（報告事象名：遅延型過敏反応）が認められた。当該被験者では先行する PS0010 試験中に 4 型過敏症（転帰は回復）が発現し、PS0010 試験 Week 4 に抗 BKZ 抗体陽性が確認された（PS0010 CSR Listing 5.3、Listing 7.10）。過敏症は PS0011 試験の治験薬初回投与後 1 日に発現し、非重篤で、重症度は中等度であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。本事象の転帰は回復であり、被験者が治験薬の投与を中止することはなかった（PS0011 CSR Table 9.1.27、Listing 7.2）。

6.3.4.2.8.8 肝臓系事象

治療期間の肝臓系事象の有害事象発現率は、全 BKZ 群で 10.1%（22/217 例）であった。最もよくみられた肝臓系事象（PT）はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（8/217 例、3.7%）であった。PT 別の発現率では、血中ビリルビン増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が、BKZ 160mg 群と比較して BKZ 320mg 群で高かった。BKZ 160mg 群の 1 例に重篤な有害事象（肝酵素上昇）が 1 件認められた。本事象は治験薬の最終投与後 28 日に発現したが、被験者が試験を中止することはなく、重症度は高度、転帰は軽快で、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。肝臓系事象の有害事象発現率に用量との明らかな相関は認められなかった（PS0011 CSR Table 9.1.26、Listing 7.9）。

6.3.4.2.9 その他の安全性評価項目

6.3.4.2.9.1 真菌感染症

真菌感染症の有害事象は全 BKZ 群 217 例中 39 例（18.0%）に認められた。全 BKZ 群 217 例中 29 例（13.4%）に口腔カンジダ症が発現し、多くの被験者が BKZ 320mg 群であった（15/91 例、16.5%）。2 例以上に報告されたその他の真菌感染症の有害事象は、口腔真菌感染、外陰腟真菌感染、外陰部腟カンジダ症、及び爪真菌症であった。真菌感染症の有害事象はいずれも限局性、表在性感染であり、非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。BKZ 320mg 群の 1 例が食道カンジダ症のため試験を中止した。口腔カンジダ症の発現率に用量との相関が認められた（PS0011 CSR Table 9.1.19.1、Listing 7.2）。

6.3.4.2.9.2 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査で臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0011 CSR Table 9.2.1、Table 9.2.5）。

ほとんどの血液学的検査項目において、検査値がベースラインに基準範囲内であった被験者のほとんどでベースライン後も基準範囲内であった。血液学的検査値が基準範囲外へ変動した被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であり、ほとんどの血液学的検査項目で 10%以下であった（PS0011 CSR Table 9.2.2、Table 9.2.3）。

治療期間の血液学的検査に関連する有害事象発現率は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0011 CSR Table 9.1.5）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査で臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0011 CSR Table 9.2.6、Table 9.2.10）。

ほとんどの血液生化学検査項目において、検査値がベースラインに基準範囲内であった被験者のほとんどでベースライン後も基準範囲内であった。血液生化学検査値が基準範囲外へ変動した被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であり、ほとんどの血液生化学検査項目で 10%以下であった（PS0011 CSR Table 9.2.7、Table 9.2.8）。

治療期間の血液生化学検査に関連する有害事象発現率は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0011 CSR Table 9.1.5）。

肝機能検査値の顕著な異常は、全 BKZ 群 217 例中 4 例（1.8%）に認められ、そのうち 3 例が肝機能検査値異常のため試験を中止した。3 例はいずれも CTCAE グレード 3 に該当する肝機能検査値異常のため試験を中止した。

Hy’s Law の基準（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する被験者はいなかった。潜在的薬剤誘発性肝障害の基準に該当する被験者の割合は小さく、投与群間で同程度であった（群間差 5%未満）。肝機能検査値の顕著な異常が認められた被験者の割合に、用量依存的傾向は認められなかった（PS0011 CSR Table 9.2.11、Table 9.2.12、Listing 8.2）。

6.3.4.2.9.3 バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0011 CSR Table 9.3.1、Table 9.3.2）。

治療期間のバイタルサインに関連する有害事象発現率は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0011 CSR Table 9.1.5）。

6.3.4.2.9.4 12 誘導心電図

心電図検査で臨床的に重要な変化及び用量依存的傾向は認められなかった（PS0011 CSR Table 9.4.1、Table 9.4.2）。

治療期間の心電図検査に関連する有害事象発現率は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0011 CSR Table 9.1.5）。

QTcF が 480ms 超に延長又はベースラインから 60ms 超に延長した被験者はいなかった。QTcF の 450ms 超の延長及びベースラインからの 30ms 超の延長のいずれか又は両方が認められた被験者の割合は、すべての投与群で同程度であった（PS0011 CSR Table 9.4.2）。

6.3.4.2.9.5 自殺評価

電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）で評価した具体的自殺念慮、又は HADS-D で評価したうつ病により試験を中止した被験者はいなかった。治療期間に自殺行為若しくは eC-SSRS に基づく自殺意図を伴わない自傷行為を報告した被験者、又は eC-SSRS に関する中止基準に該当する被験者はいなかった（PS0011 CSR Table 9.5）。

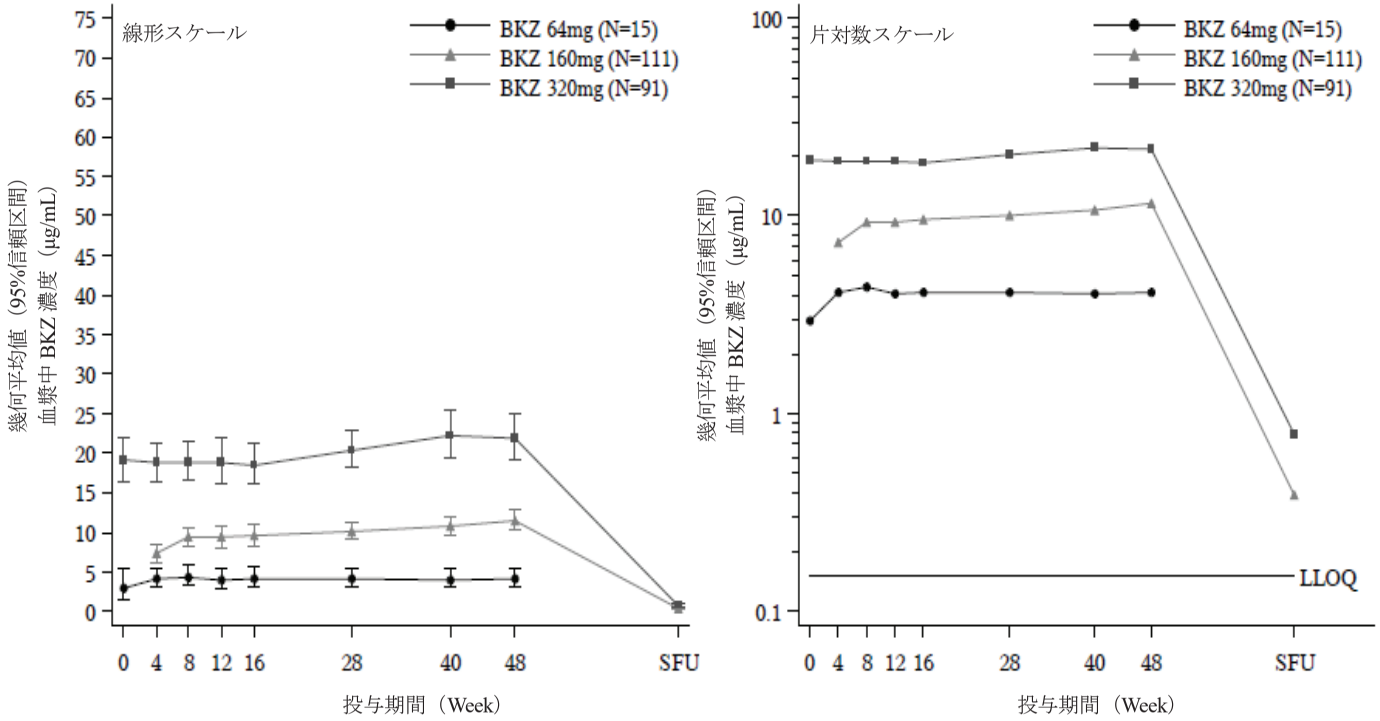
6.3.5 薬物動態

6.3.5.1 血漿中 BKZ 濃度

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 6.3-3 に示した。

血漿中 BKZ 濃度は、治療期間を通じて維持され、皮下投与時に予測された濃度範囲内であった。PS0010 試験及び PS0011 試験を通じて最長 60 週間の治療期間にわたり、抗 BKZ 抗体と BKZ の PK 又は PASI スコアとの間に一貫した関連は認められなかった（PS0011 CSR Figure 4.2a）。

図 6.3-3　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PK-PPS



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、SFU：安全性追跡調査
Note: Values BLQ are replaced by the value of LLOQ/2=0.075μg/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: The SFU Visit occurred 20 weeks after last dose.
Note: PS0011 Baseline assessments were obtained at the Week 12 Visit of PS0010.
PS0011 CSR Figure 4.1

6.3.6 免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（PK-PPS）を表 6.3-12 に示した。

最長 60 週間の BKZ 投与による抗 BKZ 抗体の発現率は低かった。安全性追跡調査来院時に 9 例に抗 BKZ 抗体陽性が認められ、内訳は PBO/BKZ 160mg 群の 2 例（5.4%）、BKZ 64mg/BKZ 160mg 群の 1 例（5.3%）、BKZ 160mg/BKZ 160mg 群の 2 例（3.6%）、BKZ 320mg/BKZ 320mg 群の 2 例（5.1%）、及び BKZ 480mg/BKZ 320mg 群の 2 例（5.3%）であった。PS0010 試験及び PS0011 試験を通じて最長 60 週間の治療期間にわたり、抗 BKZ 抗体と BKZ の PK 又は PASI スコアとの間に一貫した関連は認められなかった（PS0011 CSR Figure 4.2a）。

表 6.3-12 抗 BKZ 抗体の発現状況−PK-PPS

	PBO/ BKZ 160mg 群 N=37	BKZ 64mg/ BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 64mg/ BKZ 160mg 群 N=19	BKZ 160mg/ BKZ 160mg 群 N=55	BKZ 160mg/ BKZ 320mg 群 N=14	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=39	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=38
	n (%)						
全体 (安全性追跡調査期間を含む PS0010 試験及び PS0011 試験)							
抗体陰性	32 (86.5)	12 (80.0)	12 (63.2)	47 (85.5)	14 (100)	35 (89.7)	36 (94.7)
抗体陽性	5 (13.5)	3 (20.0)	7 (36.8)	8 (14.5)	0	4 (10.3)	2 (5.3)
全体 (PS0010 試験及び PS0011 試験) [a]							
抗体陰性	33 (89.2)	12 (80.0)	12 (63.2)	47 (85.5)	14 (100)	37 (94.9)	38 (100)
抗体陽性	4 (10.8)	3 (20.0)	7 (36.8)	8 (14.5)	0	2 (5.1)	0
全体 (PS0010 試験のみ) [b]							
抗体陰性	37 (100)	14 (93.3)	16 (84.2)	55 (100)	14 (100)	39 (100)	38 (100)
抗体陽性	0	1 (6.7)	3 (15.8)	0	0	0	0
PS0010 Week 4							
抗体陰性	36 (97.3)	14 (93.3)	17 (89.5)	54 (98.2)	13 (92.9)	39 (100)	38 (100)
抗体陽性	0	1 (6.7)	2 (10.5)	0	0	0	0
PS0010 Week 8							
抗体陰性	37 (100)	14 (93.3)	17 (89.5)	55 (100)	13 (92.9)	39 (100)	38 (100)
抗体陽性	0	1 (6.7)	2 (10.5)	0	0	0	0
PS0011 ベースライン							
抗体陰性	37 (100)	15 (100)	17 (89.5)	55 (100)	14 (100)	39 (100)	38 (100)
抗体陽性	0	0	2 (10.5)	0	0	0	0
PS0011 Week 4							
抗体陰性	37 (100)	14 (93.3)	17 (89.5)	53 (96.4)	14 (100)	37 (94.9)	38 (100)
抗体陽性	0	1 (6.7)	2 (10.5)	2 (3.6)	0	1 (2.6)	0
PS0011 Week 8							
抗体陰性	36 (97.3)	13 (86.7)	16 (84.2)	53 (96.4)	13 (92.9)	38 (97.4)	37 (97.4)
抗体陽性	1 (2.7)	2 (13.3)	3 (15.8)	1 (1.8)	0	1 (2.6)	0
PS0011 Week 12							
抗体陰性	36 (97.3)	14 (93.3)	17 (89.5)	48 (87.3)	13 (92.9)	38 (97.4)	37 (97.4)
抗体陽性	0	1 (6.7)	1 (5.3)	5 (9.1)	0	1 (2.6)	0
PS0011 Week 16							
抗体陰性	35 (94.6)	13 (86.7)	15 (78.9)	51 (92.7)	11 (78.6)	39 (100)	36 (94.7)
抗体陽性	0	1 (6.7)	1 (5.3)	1 (1.8)	0	0	0
PS0011 Week 28							
抗体陰性	36 (97.3)	15 (100)	15 (78.9)	47 (85.5)	11 (78.6)	38 (97.4)	34 (89.5)
抗体陽性	0	0	2 (10.5)	3 (5.5)	0	0	0
PS0011 Week 40							
抗体陰性	34 (91.9)	14 (93.3)	14 (73.7)	46 (83.6)	10 (71.4)	34 (87.2)	34 (89.5)
抗体陽性	2 (5.4)	1 (6.7)	2 (10.5)	1 (1.8)	0	2 (5.1)	0

表 6.3-12　抗 BKZ 抗体の発現状況−PK-PPS（続き）

	PBO/BKZ 160mg 群 N=37	BKZ 64mg/BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 64mg/BKZ 160mg 群 N=19	BKZ 160mg/BKZ 160mg 群 N=55	BKZ 160mg/BKZ 320mg 群 N=14	BKZ 320mg/BKZ 320mg 群 N=39	BKZ 480mg/BKZ 320mg 群 N=38
	n (%)						
PS0011 Week 48							
抗体陰性	33 (89.2)	14 (93.3)	12 (63.2)	44 (80.0)	10 (71.4)	34 (87.2)	32 (84.2)
抗体陽性	1 (2.7)	1 (6.7)	3 (15.8)	2 (3.6)	0	0	0
安全性追跡調査来院							
抗体陰性	35 (94.6)	14 (93.3)	16 (84.2)	48 (87.3)	12 (85.7)	33 (84.6)	34 (89.5)
抗体陽性	2 (5.4)	0	1 (5.3)	2 (3.6)	0	2 (5.1)	2 (5.3)

BKZ：ビメキズマブ、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: Antibody positive: antibody level >28.5%; antibody negative: antibody level ≤28.5%
Note: The PS0010 BKZ 160mg treatment group includes subjects on BKZ 160mg + loading dose. The PS0010 BKZ 320mg treatment group includes subjects on BKZ 480mg.
a Overall antibody positive was defined as having a value of >28.5% at any time during the Treatment Period in PS0010 or PS0011. Overall antibody negative was defined as having no values >28.5% at any time during the Treatment Period in PS0010 or PS0011. The Treatment Period did not include PS0010 Baseline/pretreatment samples.
b Overall antibody positive was defined as having a value of >28.5% at any time during the Treatment Period in PS0010. Overall antibody negative was defined as having no values >28.5% at any time during the Treatment Period in PS0010. The Treatment Period did not include PS0010 Baseline/pretreatment samples.
PS0011 CSR Table 7.1

6.3.7　有効性

6.3.7.1　副次評価項目

6.3.7.1.1　PASI90 改善率の経時的推移

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーにおける PS0010 試験及び PS0011 試験の PASI90 改善率（FAS−NRI）を表 6.3-13 に示した。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーにおける PS0010 試験及び PS0011 試験の PASI90 改善率（FAS−NRI）を表 6.3-14 に示した。これらの PASI 改善率の経時的推移（FAS−NRI）を図 6.3-4 に示した。なお、各投与群の被験者数が少ないため、各有効性評価項目における投与群間の差の解釈には注意が必要である。

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーでは、PASI90 改善率が速やかかつ持続的に上昇し、PS0011 試験 Week 12 にほとんどの投与群で PASI90 改善が達成された（範囲：62.5%～100%）。PASI90 改善率は PS0011 試験 Week 48 まで維持された（範囲：50.0%～91.9%）。

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーでは、PS0011 試験 Week 48 まで PASI90 改善率が維持された（範囲：80.0%～100%）。実測値のみを対象とした欠測値の補完を行わないデータ（OC）による解析では、PS0011 試験 Week 48 にすべての投与群で PASI90 改善が達成された（PS0011 CSR Table 5.1.2.2）。

表 6.3-13　PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーにおける PS0010 試験及び PS0011 試験の PASI90 改善率–FAS（NRI）

	PBO/BKZ 160mg 群 N=37 n (%)		BKZ 64mg/BKZ 160mg 群 N=19 n (%)		BKZ 160mg/BKZ 320mg 群 N=14 n (%)		BKZ 320mg/BKZ 320mg 群 N=6 n (%)		BKZ 480mg/BKZ 320mg 群 N=8 n (%)	
評価時点	PS0010 試験 BL と比較	PS0011 試験 BL と比較	PS0010 試験 BL と比較	PS0011 試験 BL と比較	PS0010 試験 BL と比較	PS0011 試験 BL と比較	PS0010 試験 BL と比較	PS0011 試験 BL と比較	PS0010 試験 BL と比較	PS0011 試験 BL と比較
PS0010 Week 4	0	—	0	—	0	—	1 (16.7)	—	2 (25.0)	—
PS0010 Week 8	0	—	2 (10.5)	—	0	—	4 (66.7)	—	2 (25.0)	—
PS0011 BL	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—
PS0011 Week 4	17 (45.9)	15 (40.5)	8 (42.1)	6 (31.6)	6 (42.9)	1 (7.1)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (50.0)	1 (12.5)
PS0011 Week 8	25 (67.6)	24 (64.9)	14 (73.7)	9 (47.4)	8 (57.1)	3 (21.4)	5 (83.3)	2 (33.3)	4 (50.0)	3 (37.5)
PS0011 Week 12	30 (81.1)	29 (78.4)	15 (78.9)	12 (63.2)	9 (64.3)	4 (28.6)	6 (100)	5 (83.3)	5 (62.5)	3 (37.5)
PS0011 Week 16	31 (83.8)	30 (81.1)	15 (78.9)	14 (73.7)	9 (64.3)	4 (28.6)	6 (100)	4 (66.7)	5 (62.5)	5 (62.5)
PS0011 Week 24	31 (83.8)	31 (83.8)	15 (78.9)	13 (68.4)	10 (71.4)	8 (57.1)	5 (83.3)	2 (33.3)	6 (75.0)	6 (75.0)
PS0011 Week 32	34 (91.9)	33 (89.2)	14 (73.7)	11 (57.9)	10 (71.4)	8 (57.1)	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)
PS0011 Week 40	33 (89.2)	31 (83.8)	15 (78.9)	11 (57.9)	10 (71.4)	8 (57.1)	5 (83.3)	2 (33.3)	4 (50.0)	4 (50.0)
PS0011 Week 48	34 (91.9)	33 (89.2)	13 (68.4)	11 (57.9)	10 (71.4)	8 (57.1)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (50.0)	4 (50.0)

BKZ：ビメキズマブ、BL：ベースライン、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: The PS0010 BKZ 160mg treatment group includes subjects on BKZ 160mg + loading dose.

Note: Subjects with missing data at the visit or who discontinue double blind study treatment prior to the visit will be counted as non-responders.

Note: Percentages are based on the number of subjects with data in the Full Analysis Set.

Note: A PASI90 response is defined as a percent improvement from baseline in PASI score of 90% or greater.

PS0011 CSR Table 5.1.2.1

表 6.3-14　PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーにおける PS0010 試験及び PS0011 試験の PASI90 改善率–FAS（NRI）

	BKZ 64mg/ BKZ 64mg 群 N=15 n (%)	BKZ 160mg/ BKZ 160mg 群 N=55 n (%)	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=33 n (%)	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=30 n (%)
評価時点	PS0010 試験ベースラインと比較			
PS0010 Week 4	4 (26.7)	21 (38.2)	16 (48.5)	14 (46.7)
PS0010 Week 8	11 (73.3)	46 (83.6)	32 (97.0)	26 (86.7)
PS0011 ベースライン	15 (100)	55 (100)	33 (100)	30 (100)
PS0011 Week 4	15 (100)	55 (100)	32 (97.0)	30 (100)
PS0011 Week 8	15 (100)	53 (96.4)	33 (100)	30 (100)
PS0011 Week 12	15 (100)	53 (96.4)	33 (100)	29 (96.7)
PS0011 Week 16	15 (100)	51 (92.7)	33 (100)	29 (96.7)
PS0011 Week 24	15 (100)	47 (85.5)	32 (97.0)	29 (96.7)
PS0011 Week 32	15 (100)	49 (89.1)	32 (97.0)	28 (93.3)
PS0011 Week 40	15 (100)	46 (83.6)	29 (87.9)	26 (86.7)
PS0011 Week 48	15 (100)	44 (80.0)	29 (87.9)	26 (86.7)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation

Note: The PS0010 BKZ 160mg treatment group includes subjects on BKZ 160mg + loading dose.

Note: Subjects with missing data at the visit or who discontinue double blind study treatment prior to the visit will be counted as non-responders.

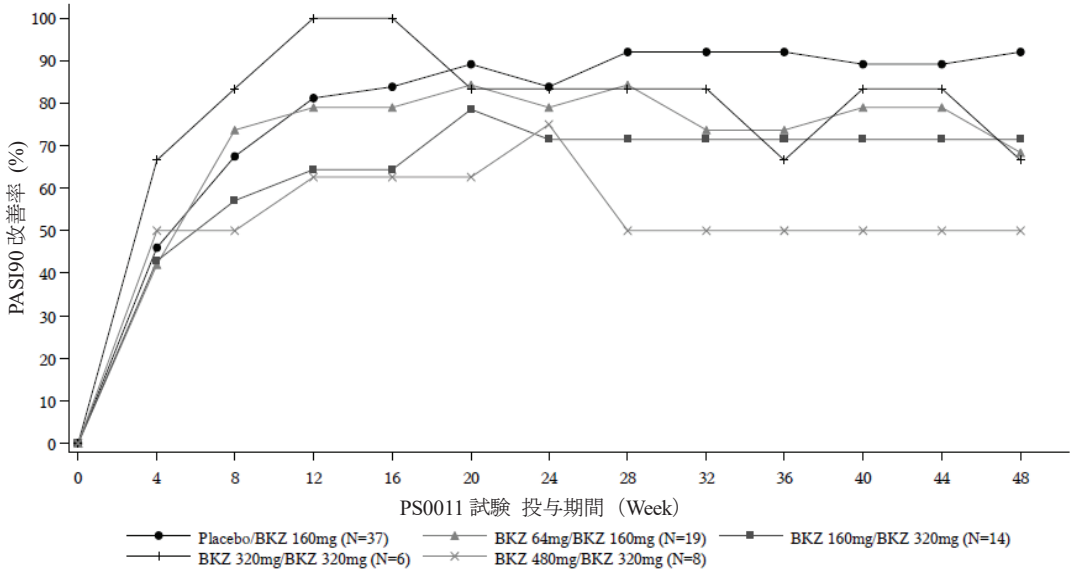
Note: Percentages are based on the number of subjects with data in the Full Analysis Set.

Note: A PASI90 response is defined as a percent improvement from baseline in PASI score of 90% or greater.

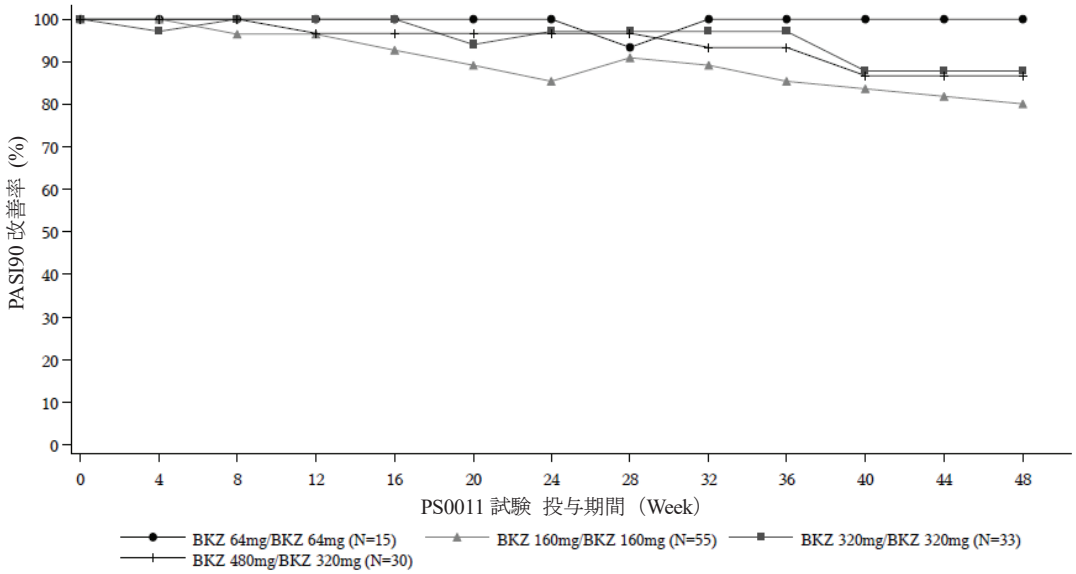
PS0011 CSR Table 5.1.2.1

図 6.3-4　PASI90 改善率の経時的推移−FAS（NRI）

【PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー】



【PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダー】



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: The PS0010 BKZ 160mg treatment group includes subjects on BKZ 160mg + loading dose.
PS0011 CSR Figure 1.1

6.3.7.1.2　IGA 改善率の経時的推移

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に PS0010 試験及び PS0011 試験の IGA 改善率（FAS−NRI）を表 6.3-15 に示した。IGA 改善率の経時的推移（FAS−NRI）を図 6.3-5 に示した。

PASI90 改善率と同様に、PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーでは、PS0011 試験 Week 12 までに IGA 改善率が速やかに上昇し、PS0011 試験 Week 48 まで維持された（範囲：62.5%～89.2%）。

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーでは、PS0011 試験 Week 48 まで IGA 改善率が維持された（範囲：78.2%～100%）。PASI90 改善率と同様に、OC 解析では、PS0011 試験 Week 48 の IGA 改善率が各投与群で 97%以上であった（PS0011 CSR Table 5.3.1.2）。

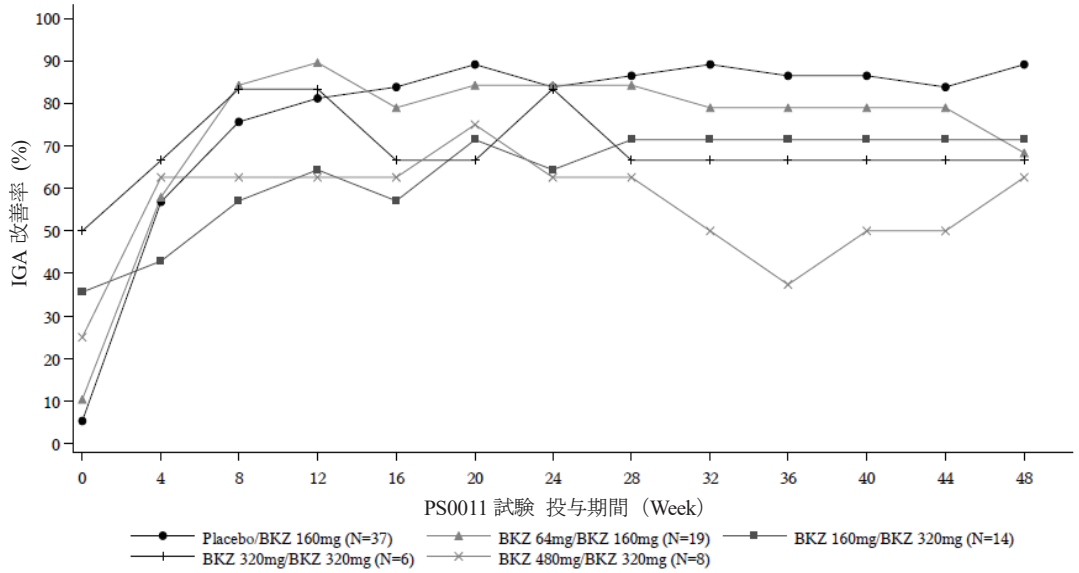
表 6.3-15　PS0010 試験及び PS0011 試験の IGA 改善率−FAS（NRI）

	PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー					PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダー			
	PBO/ BKZ 160mg 群 N=37	BKZ 64mg/ BKZ 160mg 群 N=19	BKZ 160mg/ BKZ 320mg 群 N=14	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=6	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=8	BKZ 64mg/ BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 160mg/ BKZ 160mg 群 N=55	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=33	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=30
評価時点	n (%)					n (%)			
PS0010 Week 4	0	1 (5.3)	1 (7.1)	2 (33.3)	2 (25.0)	8 (53.3)	33 (60.0)	23 (69.7)	21 (70.0)
PS0010 Week 8	2 (5.4)	2 (10.5)	3 (21.4)	4 (66.7)	3 (37.5)	13 (86.7)	50 (90.9)	32 (97.0)	26 (86.7)
PS0011 BL	2 (5.4)	2 (10.5)	5 (35.7)	3 (50.0)	2 (25.0)	15 (100)	53 (96.4)	33 (100)	30 (100)
PS0011 Week 4	21 (56.8)	11 (57.9)	6 (42.9)	4 (66.7)	5 (62.5)	15 (100)	54 (98.2)	32 (97.0)	30 (100)
PS0011 Week 8	28 (75.7)	16 (84.2)	8 (57.1)	5 (83.3)	5 (62.5)	15 (100)	53 (96.4)	32 (97.0)	30 (100)
PS0011 Week 12	30 (81.1)	17 (89.5)	9 (64.3)	5 (83.3)	5 (62.5)	15 (100)	51 (92.7)	32 (97.0)	29 (96.7)
PS0011 Week 16	31 (83.8)	15 (78.9)	8 (57.1)	4 (66.7)	5 (62.5)	15 (100)	50 (90.9)	32 (97.0)	29 (96.7)
PS0011 Week 24	31 (83.8)	16 (84.2)	9 (64.3)	5 (83.3)	5 (62.5)	15 (100)	45 (81.8)	32 (97.0)	28 (93.3)
PS0011 Week 32	33 (89.2)	15 (78.9)	10 (71.4)	4 (66.7)	4 (50.0)	15 (100)	47 (85.5)	31 (93.9)	28 (93.3)
PS0011 Week 40	32 (86.5)	15 (78.9)	10 (71.4)	4 (66.7)	4 (50.0)	15 (100)	46 (83.6)	29 (87.9)	26 (86.7)
PS0011 Week 48	33 (89.2)	13 (68.4)	10 (71.4)	4 (66.7)	5 (62.5)	15 (100)	43 (78.2)	29 (87.9)	26 (86.7)

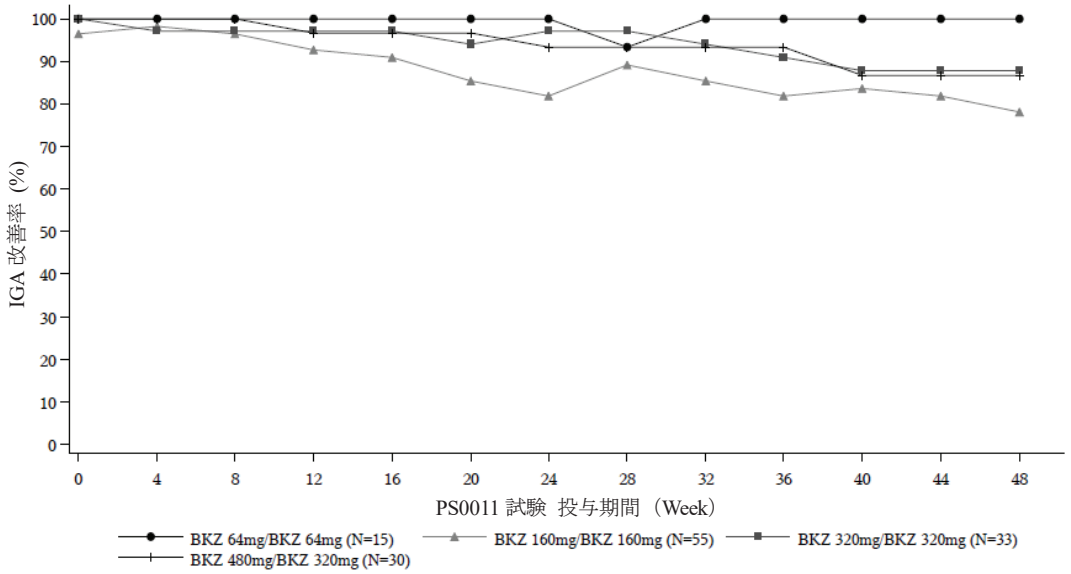
BKZ：ビメキズマブ、BL：ベースライン、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: An IGA response is defined as a result of clear [0] or almost clear [1] with at least a two category improvement from Baseline.
Note: Percentages relative to PS0010 Baseline are based on the number of subjects with data in the Full Analysis Set.
Note: Subjects with missing data at the visit or who discontinue double blind study treatment prior to the visit will be counted as non-responders.
Note: The PS0010 BKZ 160mg treatment group includes subjects on BKZ 160mg + loading dose.
PS0011 CSR Table 5.3.1.1

図 6.3-5　IGA 改善率の経時的推移–FAS（NRI）

【PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー】



【PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダー】



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: The PS0010 BKZ 160mg treatment group includes subjects on BKZ 160mg + loading dose.
PS0011 CSR Figure 1.3

6.3.7.2　その他の評価項目

6.3.7.2.1　PASI100 改善率の経時的推移

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に PS0010 試験及び PS0011 試験の PASI100 改善率（FAS–NRI）を評価した。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーでは、PS0011 試験ベースライン～Week 8 までに PASI100 改善率が速やかに上昇し、PS0011 試験 Week 48 まで維持された（範囲：33.3%～75.7%）（PS0011 CSR Table 5.1.3.1、Figure 1.2）。

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーでは、PS0011 試験 Week 16 まで PASI100 改善率がおおむね上昇し、PS0011 試験 Week 48 まで維持された（範囲：69.1%～83.3%）（PS0011 CSR Table 5.1.3.1、Figure 1.2）。

6.3.7.2.2 PASI75 改善率の経時的推移

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に PS0010 試験及び PS0011 試験の PASI75 改善率（FAS−NRI）を評価した。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーでは、PBO/BKZ 160mg 群及び BKZ 64mg/BKZ 160mg 群で PS0011 試験 Week 16 までに PASI75 改善率が速やかに上昇し、PS0011 試験 Week 48 まで維持された（PS0011 CSR Table 5.1.1.1）。

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーでは、PS0011 試験 Week 48 まですべての投与群で高い PASI75 改善率が維持された（範囲：80.0%～100%）（PS0011 CSR Table 5.1.1.1）。

6.3.7.2.3 PASI スコア

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に PS0010 試験及び PS0011 試験に PASI スコアが 1 以下を達成した被験者の割合（FAS−NRI）を評価した。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーでは、PS0011 試験 Week 48 に PASI スコアが 1 以下を達成した被験者の割合は、各投与群で 50.0%～86.5%であった（PS0011 CSR Table 5.2.3.1）。

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーでは、PS0011 試験 Week 48 に PASI スコアが 1 以下を達成した被験者の割合は、各投与群で 78.2%～93.3%であった（PS0011 CSR Table 5.2.3.1）。

6.3.7.2.4 IGA スコア

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に PS0010 試験及び PS0011 試験の IGA スコアの推移（FAS−OC）を評価した。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー及びレスポンダー共に、PS0010 試験ベースラインに IGA スコアが「中等度」又は「重度」であったほとんどの被験者が、すべての投与群で PS0011 試験 Week 48 までに「消失」又は「ほぼ消失」に変化した（PS0011 CSR Table 5.3.2）。

6.3.7.2.5 病変 BSA

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に PS0010 試験及び PS0011 試験に病変 BSA が 1%以下を達成した被験者の割合（FAS−NRI）を評価した。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーでは、PS0011 試験 Week 48 に病変 BSA が 1%以下を達成した被験者の割合は、各投与群で 50.0%～83.8%であった（PS0011 CSR Table 5.4.3.1）。

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーでは、PS0011 試験 Week 48 に病変 BSA が 1%以下を達成した被験者の割合は、各投与群で 76.4%～86.7%であった（PS0011 CSR Table 5.4.3.1）。

6.3.7.2.6 PSSI

FAS のうち、PS0010 試験ベースラインに頭皮病変を有していた被験者（PSSI スコアが 0 超）203/217 例（93.5%）を対象として、PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダ

一別に PSSI スコアのベースラインからの変化量（FAS−LOCF）を算出した。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーでは、すべての投与群で PS0011 試験 Week 12 までに PSSI の平均スコアが 90%超改善し、PS0011 試験 Week 48 まで維持された（PS0011 CSR Table 5.8.1.1、Table 5.9.1.1、Figure 2.3）。

6.3.7.2.7 mNAPSI

FAS のうち、PS0010 試験ベースラインに爪病変を有していた被験者（mNAPSI スコアが 0 超）125/217 例（57.6%）を対象として、PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に mNAPSI スコアのベースラインからの変化量（FAS−LOCF）を算出した。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー及びレスポンダー共に、PBO/BKZ 160mg 群を含むすべての投与群で、PS0011 試験ベースライン～Week 12 に mNAPSI の平均スコアが改善し、PS0011 試験 Week 48 まで維持された（PS0011 CSR Table 5.6.1.1）。

6.3.7.2.8 DLQI 改善率

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に、PS0010 試験及び PS0011 試験に DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合（FAS−NRI）、及び DLQI スコアのベースラインからの変化量（FAS−LOCF）を評価した。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー及びレスポンダー共に、PBO/BKZ 160mg 群を含むすべての投与群で、PS0011 試験ベースライン～Week 12 に DLQI スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合が増加し、DLQI の平均スコアが改善して PS0011 試験 Week 48 まで維持された（PS0011 CSR Table 5.5.1.1、Table 5.5.2.1）。

6.3.7.2.9 PGADA VAS スコア

FAS のうち、PS0010 試験ベースラインに関節炎を有していた被験者 148/217 例（68.2%）を対象として、PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に PGADA VAS スコアのベースラインからの変化量（FAS−LOCF）を算出した。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーでは、PBO/BKZ 160mg 群及び BKZ 64mg/BKZ 160mg 群で PS0011 試験ベースライン～Week 12 に、BKZ 320mg/BKZ 320mg 群で PS0011 試験ベースライン～Week 24 に PGADA VAS の平均スコアが改善し、いずれも PS0011 試験 Week 48 まで維持された（PS0011 CSR Table 5.7.1.1）。

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーでは、BKZ 64mg/BKZ 64mg 群及び BKZ 320mg/BKZ 320mg 群で、PS0011 試験ベースライン～Week 12 に PGADA VAS の平均スコアが改善し、PS0011 試験 Week 48 まで維持された（PS0011 CSR Table 5.7.1.1）。

6.3.7.2.10 SF-36

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に、SF-36 のサマリースコア及び領域別スコアのベースラインからの変化量（FAS−LOCF）を算出した。本試験の被験者は中等度～重度の疾患を有しているにも関わらず、PS0011 試験ベースラインの精神的健康サマリースコアはおおむね高く、いずれの投与群でも同程度であった（範囲：52.588～59.486 ポイント）。SF-36

の領域別スコアはすべての投与群で高値であり、PS0011 試験を通じておおむね維持された（PS0011 CSR Table 5.10.1.1）。

6.3.7.2.11　HADS

PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に、HADS-A 及び HADS-D スコアのベースラインからの変化量（FAS−LOCF）を算出した。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー及びレスポンダー共に、PS0011 試験を通じて HADS-A 及び HADS-D スコアの改善が維持された（PS0011 CSR Table 5.11.2.1、Table 5.11.4.1）。

6.3.7.3　部分集団解析

多くの部分集団では被験者数が少なかったため、部分集団解析の結果の解釈には注意が必要である。年齢、性別、乾癬の罹病期間、過去の全身療法（光線療法又は光化学療法、生物学的製剤、TNF 阻害薬及び非生物学的全身療法を含む）、PS0010 試験又は PS0011 試験のいずれかの評価時点における抗 BKZ 抗体陽性、PS0010 試験ベースライン時の PASI スコア、並びに PS0010 試験ベースライン時の病変 BSA に基づく各部分集団の PS0011 試験 Week 48 の PASI90 改善率に投与群間で一貫した差は認められなかった。地域、体重、及び BMI に基づく部分集団では、PS0011 試験 Week 48 の PASI90 改善率に投与群間で数値的にわずかな差が認められた（PS0011 CSR Table 5.1.2.3）。

6.3.8　結論

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ を 64～320mg の用量範囲で 4 週に 1 回、最長 60 週間（PS0010 試験及び PS0011 試験）投与した時の忍容性は良好であった。想定外の安全性に関する懸念は認められず、真菌感染症の有害事象発現率に数値的な差が認められた以外は有害事象の頻度及び種類に用量との明らかな相関はなかった。全 BKZ 群で 29 例に口腔カンジダ症が発現したが、いずれも限局性、表在性感染であり、非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。

PS0011 試験では、BKZ を 64～320mg の用量範囲で 4 週に 1 回投与した結果、最長 60 週間（PS0010 試験及び PS0011 試験）にわたって皮膚症状の改善が維持された。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーでは、PS0011 試験で PASI 改善率（PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率）、疾患重症度（IGA 改善率）、疾患症状（mNAPSI 及び PSSI スコア）並びに患者の健康関連 QOL（DLQI）に速やかかつ持続的な改善が認められた。PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーでは、PS0010 試験でこれらの有効性評価項目に改善が認められ、PS0011 試験を通じて維持された。

血漿中 BKZ 濃度は治療期間を通じて維持され、BKZ 投与時に想定される濃度範囲内であった。最長 60 週間の治療期間にわたり、抗 BKZ 抗体と BKZ の PK 又は PASI 改善率との間に一貫した関連は認められなかった。

本試験で BKZ を投与された被験者の免疫原性は低かった。PS0010 試験又は PS0011 試験の安全性追跡調査来院を除くいずれかの来院時に抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者の割合は、全投与群で 0%～36.8%であった。安全性追跡調査来院時には、全被験者で 9 例に抗 BKZ 抗体が認められた。

6.3.9　重篤な有害事象の詳細

6.3.9.1　死亡の詳細

【被験者番号：[redacted]-01278（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg/BKZ 320mg 群、有害事象名：呼吸困難（1 回目）、呼吸困難（2 回目）、呼吸不全、循環虚脱】

被験者番号：[redacted]-01278	性別：男性	年齢：67 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
心筋梗塞、胆嚢摘出術		うつ病、糖尿病、高血圧、肥満、良性前立腺肥大症、喘息	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
原因不明の呼吸困難（呼吸困難） 原因不明の呼吸困難の悪化（呼吸困難） 呼吸不全（呼吸不全） 循環不全（循環虚脱）	呼吸困難（1 回目）：+13 日 呼吸困難（2 回目）：+84 日 呼吸不全：+94 日 循環虚脱：+94 日	呼吸困難（1 回目）：BKZ 320mg 呼吸困難（2 回目）：BKZ 320mg 呼吸不全：BKZ 320mg 循環虚脱：BKZ 320mg	呼吸困難（1 回目）：7 日 呼吸困難（2 回目）：11 日 呼吸不全：1 日 循環虚脱：1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
呼吸困難（1 回目）：軽度 呼吸困難（2 回目）：高度 呼吸不全：高度 循環虚脱：高度	呼吸困難（1 回目）：変更なし 呼吸困難（2 回目）：該当せず 呼吸不全：該当せず 循環虚脱：該当せず	呼吸困難（1 回目）：回復 呼吸困難（2 回目）：死亡 呼吸不全：死亡 循環虚脱：死亡	呼吸困難（1 回目）：関連なし 呼吸困難（2 回目）：関連なし 呼吸不全：関連なし 循環虚脱：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
消化性潰瘍、口腔カンジダ症（2 回）、過眠症、呼吸困難（2 回、重篤）、呼吸不全（重篤）、全身性そう痒症、循環虚脱（重篤）		呼吸困難（1 回目）： metformin、nystatin、acetylsalicylic acid、telmisartan、simvastatin、indapamide、diltiazem、isoconazole、doxazosin、finasteride、sertraline、budesonide 呼吸困難（2 回目）： metformin、pantoprazole、nystatin、acetylsalicylic acid、telmisartan、simvastatin、indapamide、diltiazem、isoconazole、doxazosin、finasteride、escitalopram、sertraline、quetiapine、budesonide 呼吸不全、循環虚脱： ascorbic acid、metformin、lactulose、pantoprazole、metoclopramide、nystatin、oseltamivir、ceftriaxone、levofloxacin、acetylsalicylic acid、enoxaparin、sodium bicarbonate、ferric hydroxide、mannitol、ramipril、telmisartan、amiodarone、metoprolol、dobutamine、furosemide、simvastatin、indapamide、hydrochlorothiazide、spironolactone、diltiazem、isoconazole、doxazosin、finasteride、fentanyl、escitalopram、sertraline、quetiapine、midazolam、metamizole、epinephrine、acetylcysteine、budesonide、methylprednisolone、insulin、Levonor	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			
処置及び経過			
2016 年 11 月 16 日	PS0010 試験に組み入れられた。		
2016 年 12 月 8 日	BKZ 320mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。		
2017 年 2 月 2 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。		
2017 年 3 月 2 日	PS0011 試験に組み入れられた。PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善は未達成であり、PS0011 試験の治験薬（BKZ 320mg）の初回投与を受けた。		
2017 年 5 月 25 日	PS0011 試験の治験薬最終投与。		

2017 年 6 月 7 日	安静時呼吸困難のため被験者は入院した。労作時呼吸困難が 3 ヵ月継続していた。心電図検査の結果は、心拍数が 62 拍/分で正常洞調律であり、他に注目すべき所見は認められなかった。腹背方向の胸部 X 線検査の結果、右横隔膜の上昇が認められ、肺実質の陰影増加及び右下肺野に無気肺を伴っていた。しかし、左肺野は明瞭であり、肺うっ血の若干の徴候及び心拡大が認められた。心エコー検査の結果、左室心筋の弛緩障害が認められ、左室拡張期血圧の上昇（57mm）を伴っており、駆出率は 55%であった。側壁の基部及び中部の運動低下も認められた。β 遮断薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、ループ利尿薬、acetylsalicylic acid、抗アルドステロン薬、及びスタチン系薬剤による治療並びに酸素吸入が行われ、糖尿病治療薬、escitalopram、及び quetiapine の投与が継続された。
2017 年 6 月 8 日	入院中に精神科医の診察を受け、複数年にわたり安定しているうつ病と診断された。統合失調症又は双極性障害の徴候は認められなかった。入院中の血液学的検査及び血液生化学検査の結果は、グリコヘモグロビンを除き基準範囲内であった。グリコヘモグロビン値は 7.2%（基準範囲：4.8%～6.0%）であり、トロポニン検査の結果は陰性であった。
2017 年 6 月 13 日	心臓が原因の呼吸困難ではないと判断され、被験者は退院した。被験者の状態は安定しており、肺の専門医による詳細な診察を受けるよう勧められた。呼吸困難（1 回目）の転帰は「回復」であった。
2017 年 6 月 22 日	最終来院。同意撤回により治験薬の投与が中止された。
2017 年 8 月 16 日	慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺炎及び心不全の増悪のため、被験者は心療内科に再入院した。酸素飽和度は 91%～94%であった。治療薬として theophylline、furosemide、atorvastatin、magnesium、及び Duovent が投与され、Berodual 噴霧療法及び酸素補充療法が行われた結果、呼吸状態は著しく改善した。被験者は、同日退院し、慢性閉塞性肺疾患及び心不全の精査並びに治療のため内科を受診した。
2017 年 8 月 17 日	呼吸困難（2 回目）が発現した。心不全及び慢性閉塞性肺疾患のため、被験者は緊急入院した。急性呼吸不全及びうっ血性心不全と診断された。臨床検査の結果は、腎不全及び呼吸不全（低酸素症を伴うアシドーシスで、高炭酸ガス血症が認められ、酸素濃度は 32.7mmHg、二酸化炭素濃度は 119mmHg）の診断と一致していた。治療薬として spironolactone、telmisartan、doxazosin、bisoprolol、fenoterol、formoterol、budesonide、theophylline、及び hydrocortisone が投与された。被験者は集中治療室に移され、鎮静及び気管挿管、並びに経験に基づく広域抗生物質療法が行われた。dobutamine 及び Levonor の静脈内投与により血行動態は安定し、電解質異常及び酸塩基異常は正常化したが、被験者の状態は依然として重篤であった。
2017 年 8 月 27 日	積極的な治療にも関わらず、多臓器不全の症状が発現し、心停止した。蘇生措置は奏功しなかった。退院要約に死因は心不全合併による心突然死と記載され、二次的な死因は慢性閉塞性肺疾患であった。治療薬として ascorbic acid、lactulose、pantoprazole、metoclopramide、oseltamivir、ceftriaxone、levofloxacin、enoxaparin、sodium bicarbonate、ferric hydroxide、mannitol、ramipril、amiodarone、metoprolol、dobutamine、hydrochlorothiazide、acetylsalicylic acid、metamizole、epinephrine、acetylcysteine、及び methylprednisolone が投与された。呼吸困難（2 回目）、呼吸不全及び循環虚脱の転帰は「死亡」であった。

【被験者番号：[redacted]-01136（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 480mg/BKZ 320mg 群、有害事象名：血液量減少性ショック】

被験者番号：[redacted]-01136	性別：男性	年齢：50 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
アルコール症、喘息		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
血液量減少性ショック	+31 日	BKZ 320mg	2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	死亡	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
関節腫脹、血液量減少性ショック（重篤）		ibuprofen、salbutamol	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			
処置及び経過			
2016 年 9 月 19 日	PS0010 試験に組み入れられた。		
2016 年 10 月 10 日	BKZ 480mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。		
2016 年 12 月 5 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。		

2017 年 1 月 9 日	PS0011 試験に組み入れられた。PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を達成し、PS0011 試験の治験薬（BKZ 320mg）の初回投与を受けた。
2017 年 7 月 26 日	治験薬最終投与及び最終来院。
2017 年 8 月 25 日	被験者は不安感及び激越感が 2 日間継続していると訴えた。被験者の妻は受診を勧めたが、被験者は拒否した。
2017 年 8 月 26 日	被験者は散歩中に倒れ、脈拍のない状態で倒れているところを居合わせた人達に発見された。病院に救急搬送された。被験者の家族によると、被験者は慢性的に過度の飲酒をしており、過去 2 週間は適切な食事をせずに絶えず飲酒を続けていた。被験者の妻は、被験者が本事象発現前に腹痛を訴えていたと述べた。病院到着前に、気管挿管及び心肺蘇生措置が行われた（38 分間）。病院到着時、被験者は無反応（固定瞳孔及び散瞳、Glasgow Coma Score：3）で、心停止状態であった。左膝及び左大腿に第 2 度熱傷、口腔内に出血が認められた。複数の昇圧剤が投与された結果、血圧及び脈拍（105bpm）が回復した。その後、被験者はコーヒー残渣様吐物を嘔吐し、緊急の上部消化管内視鏡検査が行われた。その結果、重度のびらん性胃炎を伴う上部消化管出血（胃内には新鮮な血液と過去に出血した血液の両方が認められた）及び食道全体に及ぶグレード D の食道炎が認められた。毛細血管からの出血を伴う重度の十二指腸炎も確認されたが、食道静脈瘤は認められなかった。上部消化管内視鏡下で出血のコントロールを試みたが奏功せず、緊急手術が行われた。経口胃管が留置され、被験者は人工呼吸器下で集中治療室に移された。深部体温は 39°C に上昇しており、冷却措置が行われた後、36°C に低下した。濃厚赤血球、新鮮凍結血漿、クリオ製剤及び血小板が輸血され、プロトンポンプ阻害剤及び octreotide が投与された。敗血症及び誤嚥性肺炎［胸部コンピュータ断層撮影（CT）画像で広範囲な肺底部の無気肺及び肺硬化が認められた）が疑われたため、経験に基づく広域抗生物質療法が開始された。予備的な 24 時間血液培養の結果、グラム陽性球菌が確認された。集中治療室で被験者は低血圧のままであり、尿量も少なかった。頭部 CT 画像（造影剤なし）では、無酸素性脳障害によるものと考えられるヘルニアを伴う重度の脳浮腫が認められた。血液量減少性ショックの治療薬として phytomenadione、dopamine、octreotide、meropenem、sodium bicarbonate、dextrose、thiamine、vancomycin、dopamine、midazolam、norepinephrine、pantoprazole 及び vecuronium が投与された。入院中に関連する検査が行われ、結果は次のとおりであった；心電図に問題はなく右脚ブロックを伴う正常洞調律であり、心拍数 79bpm、白血球数高値（27.8×10^3/μL、基準範囲：4.8～10.0×10^3/μL）、血小板数低値（113×10^3/μL）、プロトロンビン時間延長（19.6 秒、基準範囲：9.8～11.9 秒）、国際標準比増加（1.80、基準範囲：0.86～1.13）、血清中ナトリウム低値（116mmol/L、基準範囲：136～145mmol/L）、血中カリウム値の若干の増加（5.3mmol/L、基準範囲：3.6～5.1mmol/L）、血清中クロール低値（78mmol/L、基準範囲：98～107mmol/L）、血中グルコース高値（277mg/dL、基準範囲：74～106mg/dL）、血中クレアチニン高値（1.8mg/dL、基準範囲：0.8～1.3mg/dL）、総蛋白低値（4.6g/dL、基準範囲：6.4～8.2g/dL）、AST 高値（333IU/L、基準範囲：15～37IU/L）、ALT 高値（141IU/L、基準範囲：12～78IU/L）、トロポニン T 高値（心停止後の測定値：0.595ng/mL、基準範囲：0.000～0.056ng/mL）。トロポニン値の上昇は、心停止後の状態に続発した可能性が考えられた。重度の血小板減少症及び凝固障害を伴う多臓器不全が発現した。家族（妻と娘）には、被験者の予後が深刻で、有意義な回復のない脳死の可能性が伝えられた。更なる蘇生措置は行わないことが決定された。
2017 年 8 月 27 日	被験者は心停止し、死亡が宣告された。死因は、上部消化管出血に続発した血液量減少性ショックと記載された。死亡する直前、追加の臨床検査結果から凝固異常の悪化が認められた（血小板数：90×10^3/μL、プロトロンビン時間：33.1 秒、国際標準比 3.08）。剖検は行われなかった。 病歴として乾癬、喘息、胃腸出血、腹痛、食道静脈瘤、慢性アルコール依存、アルコール乱用、及び認知障害を有し、喫煙歴があった。家族歴として胃癌（母親）及び急性心筋梗塞（姉又は妹）を有していた。被験者の妻は、低血圧及び糖尿病の既往を否定した。

6.3.9.2　その他の重篤な有害事象の詳細

【被験者番号：[redacted]-01375（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 160mg 群、有害事象名：肝酵素上昇】

被験者番号：[redacted]-01375	性別：女性	年齢：33 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
肝酵素上昇、関節腫脹（右手首の腫脹）		肥満、乾癬性関節症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 a	発現時の投与	持続期間
原因不明の肝酵素上昇（肝酵素上昇）	+28 日	BKZ 160mg	—
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	軽快	関連あり
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
注射部位紅斑（2 回）、ウイルス性上気道感染、肝酵素上昇（重篤）、乾癬性関節症		diclofenac	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			

処置及び経過

2016 年 12 月 5 日	PS0010 試験に組み入れられた。
2016 年 12 月 28 日	PBO 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。
2017 年 2 月 22 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。
2017 年 3 月 22 日	PS0011 試験に組み入れられた。PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善は未達成であり、PS0011 試験の治験薬（BKZ 160mg）の初回投与を受けた。
2018 年 1 月 24 日	治験薬最終投与。
2018 年 2 月 21 日	被験者は局面型乾癬及び乾癬性関節炎の既往歴を有していた。乾癬性関節炎のため以前セルトリズマブ ペゴルを投与していたが、肝酵素上昇が発現し、セルトリズマブ ペゴルの投与を中止した。AST 及び ALT の異常値が認められた。急性の検査値上昇であり、原因は不明で、肝炎又は過敏症の症状は認められなかった。
2018 年 2 月 26 日	抗核抗体価は 1:320 であり、染色パターンは均一型で乾癬性関節炎の診断と一致していた（基準範囲：0～39）。C 反応性蛋白の上昇も認められたが（4.4mg/dL、基準範囲：1 未満～1mg/dL）、その他の生化学検査値に問題はなかった。潜在的薬剤誘導性肝障害の可能性を示唆する徴候は認められなかった。潜在的薬剤誘導性肝障害は、以下のパラメータを用いて評価したが、いずれも陰性又は基準範囲内であった；好酸球数（%）、好酸球数、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ、A 型肝炎免疫グロブリン（Ig）M 抗体、B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎 IgM コア抗体、C 型肝炎ウイルスリボ核酸、E 型肝炎 IgM 抗体、サイトメガロウイルス抗体、エプスタイン・バール・ウイルスカプシド抗原 IgM 抗体、定性抗肝腎ミクロソーム抗体 1 型、国際標準比、プロトロンビン時間、抗平滑筋抗体、定性妊娠検査、尿中薬物スクリーニング検査［amphetamines、barbiturates、benzodiazepines、cannabinoids（tetrahydrocannabinol）、cocaine 代謝物、3,4-methylenedioxymethamphetamine、methaqualone、opiates、oxycodone、phencyclidine、propoxyphene 及び tricyclic antidepressant］。肝臓専門医は、肝酵素上昇は治験薬が原因となった可能性があると結論付けた。治験薬の投与中止後、ALT 及び AST は徐々に低下した。

臨床検査値を下表に示した。

日付	検査項目	単位	結果	基準範囲
2018/3/8	抗核抗体	該当せず	640 超で陽性（均一型）	0～39
2018/6/13	抗核抗体	該当せず	160（斑紋型）	0～39
	C 反応性蛋白	mg/dL	4.4	1 未満～1

CIOMS#: 2018008369

肝機能検査値を下表に示した。

日付	ALT (0～33U/L)	AST (14～34U/L)	ビリルビン (5.1～20.5μmol/L)	GGT (0～37U/L)	LDH (120～246U/L)	ALP (42～98U/L)
2017/3/22 ベースライン	25	17	5.1	14	157	99
2017/4/19 Week 4	31	25	6.4	11	182	80
2017/5/17 Week 8	25	20	8.5	14	180	89
2017/6/12 Week 12	25	23	5.4	14	179	83
2017/7/10 Week 16	17	19	7.6	15	167	90
2017/8/9 Week 20	24	23	10.1	6	191	66
2017/9/6 Week 24	27	21	12.9	9	183	63
2017/10/4 Week 28	25	22	6.7	12	165	74
2017/10/30 Week 32	33	23	8.2	14	163	79
2017/11/29 Week 36	26	22	9.7	13	160	78
2017/12/29 Week 40	31	21	9.9	11	139	74
2018/1/24 Week 44	55	41	6.1	14	170	77
2018/2/21 Week 48	257	140	5.2	34	275	111
2018/2/26 規定外 Week 48-1	229	112	9.1	34	228	120
2018/2/28 規定外 Week 48-2	207	112	10.3	28	239	107
2018/3/5 規定外 Week 48-3	176	95	6.6	26	185	110
2018/3/8 規定外 Week 48-4	150	89	9.9	24	212	93
2018/3/15 規定外 Week 48-5	NAV	NAV	NAV	20	167	87
2018/3/28 規定外 Week 48-6	99	63	10.1	21	185	89
2018/4/5 規定外 Week 48-7	98	60	4.3	20	218	95
2018/4/11 規定外 Week 48-8	87	50	7.9	22	168	83
2018/4/25 規定外 Week 48-9	70	48	8.5	18	175	84
2018/6/13 安全性追跡調査	69	61	7.0	26	192	117

NAV：該当せず
PS0011 CSR Listing 8.1

2018 年 6 月 13 日　最終来院。被験者は試験を完了した。
2018 年 10 月 29 日　本報告時点で、肝酵素上昇の転帰は「軽快」であった。

【被験者番号：[redacted]-01308（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 64mg/BKZ 64mg 群、有害事象名：非心臓性胸痛】

被験者番号：[redacted]-01308	性別：女性	年齢：59 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
びらんによる婦人科手術		変形性脊椎症（腰椎変性疾患）、変形性脊椎症（脊椎変性疾患）、甲状腺腫、高血圧、骨粗鬆症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
胸のしめつけ、非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）	+73 日	BKZ 64mg	1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
非心臓性胸痛（重篤）、皮膚カンジダ、口角口唇炎、尿路感染（2 回）、脂漏性皮膚炎		Multilac (antidiarrheal microorganisms)、B-Cal-DM、colecalciferol、cefuroxime、Pritorplus、ibandronate	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			
処置及び経過			
2016 年 11 月 21 日	PS0010 試験に組み入れられた。		
2016 年 12 月 14 日	BKZ 64mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。		
2017 年 2 月 6 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。		
2017 年 3 月 6 日	PS0011 試験に組み入れられた。PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を達成し、PS0011 試験の治験薬（BKZ 64mg）の初回投与を受けた。		
2018 年 1 月 8 日	治験薬最終投与。		
2018 年 3 月 22 日	非心臓性胸痛が発現し、被験者は入院した。心疾患の既往歴はなかったが、高血圧及び高コレステロール血症の既往歴を有していた。非喫煙者であった。胸のしめつけを訴えて受診したが、他に併発した症状はなく、心血管系及び呼吸器系パラメータは安定していて、状態はおおむね良好であった。身体所見に問題は認められなかった。治療薬として magnesium、ketoprofen、paracetamol 及び hydroxyzine が投与された。同日、被験者は退院し、臨床状態は良好であった。非心臓性胸痛の転帰は「回復」であった。		
2018 年 5 月 28 日	最終来院。被験者は試験を完了した。		

【被験者番号：[redacted]-01466（実施国：チェコ共和国、人種：白人）、投与群：BKZ 64mg/BKZ 160mg 群、有害事象名：子宮頚管狭窄】

被験者番号：[redacted]-01466	性別：女性	年齢：37 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
虫垂切除、子宮頚部手術		乾癬（掌蹠膿疱症、尋常性乾癬）、季節性アレルギー	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
子宮頚管の狭窄（子宮頚管狭窄）	14 日	BKZ 160mg	3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
適用部位皮膚炎、上気道感染、子宮頚管狭窄（重篤）、口腔咽頭痛		Marvelon	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			
処置及び経過			
2017 年 2 月 14 日	PS0010 試験に組み入れられた。		
2017 年 2 月 28 日	BKZ 64mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。		
2017 年 4 月 27 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。		
2017 年 5 月 25 日	PS0011 試験に組み入れられた。PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を未達成であり、PS0011 試験の治験薬（BKZ 160mg）の初回投与を受けた。		
2017 年 6 月 7 日	不規則月経の症状があり、精密検査を受けた結果、子宮頚管狭窄と診断され、被験者は入院した。子宮頚部拡張術及び掻爬術が行われた。		
2017 年 6 月 9 日	子宮頚管狭窄の転帰は「回復」であった。		
2018 年 3 月 27 日	治験薬最終投与。		
2018 年 8 月 13 日	最終来院。被験者は試験を完了した。		

【被験者番号：[redacted]-01349（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 64mg/BKZ 160mg 群、有害事象名：IgA 腎症】

被験者番号：[redacted]-01349	性別：女性	年齢：22 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
—		牛乳不耐容（乳製品アレルギー）、不安、うつ病、薬物過敏症（norethindrone アレルギー）、不眠症、強迫性障害	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
IgA 腎症（IgA 腎症）	+2 日	BKZ 160mg	—
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中止	未回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
IgA 腎症（重篤）		propranolol、salmon oil、lisinopril、drospirenone with ethinylestradiol、amitriptyline、fluvoxamine、buspirone	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			
処置及び経過			
2016 年 11 月 29 日	PS0010 試験に組み入れられた。		
2016 年 12 月 20 日	BKZ 64mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。		
2017 年 1 月 17 日	非重篤な蛋白尿が発現した。治療薬として lisinopril が投与された。		
2017 年 2 月 20 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。PS0011 試験に組み入れられた。		
2017 年 3 月 15 日	PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を未達成であり、PS0011 試験の治験薬（BKZ 160mg）の初回投与を受けた。		
2017 年 6 月（日付不明）	蛋白尿が認められた。		
2017 年 6 月 9 日	24 時間蓄尿検査の結果、尿中総蛋白が 120mg/dL（基準範囲：0～12mg/dL）に増加していた。24 時間蓄尿検査の詳細は次のとおり；クレアチニンクリアランス 161mL/分（基準範囲：75～115mL/分）、蛋白 120mg/dL（基準範囲は未報告）に対する蛋白／クレアチニン比 2.21（基準範囲：0.21 未満、単位は未報告）、尿クレアチニン 54.3mg（基準範囲は未報告）。		
2017 年 7 月 26 日	24 時間蓄尿検査の追跡調査が行われた結果、尿中総蛋白 327mg/dL、尿中クレアチニン 171.5mg/dL 及び蛋白／クレアチニン比 1.87 であった。		
2017 年 8 月 2 日	治験薬最終投与。		
2017 年 8 月 4 日	腎生検の結果、IgA 腎症と確定診断され、治療薬として prednisone 及び cyclophosphamide の投与が検討された。		
2017 年 12 月 20 日	最終来院。被験者は IgA 腎症のため試験を中止した。		
2018 年 10 月 29 日	本報告時点で、非重篤な有害事象（蛋白尿）及び重篤な有害事象（IgA 腎症）の転帰はいずれも「未回復」で治験薬と関連なしと報告された。		

【被験者番号：[redacted]-01416（実施国：チェコ共和国、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg/BKZ 160mg 群、有害事象名：急性骨髄性白血病】

被験者番号：[redacted]-01416	性別：女性	年齢：60 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
右半月板手術、静脈血栓症、子宮頚部癌、子宮頚部癌に対する放射線治療		うつ病、関節痛、足部白癬	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
急性骨髄性白血病（急性骨髄性白血病）	281 日	BKZ 160mg	149 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中止	回復（後遺症あり）	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
眼瞼紅斑、眼瞼そう痒症、インフルエンザ（2 回）、白血球数増加、急性骨髄性白血病（重篤）、そう痒症		olanzapine	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			
処置及び経過			
2016 年 12 月 18 日	PS0010 試験に組み入れられた。		

2016 年 12 月 21 日	BKZ 160mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。
2017 年 2 月 15 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。PS0011 試験に組み入れられた。
2017 年 3 月 15 日	PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を達成し、PS0011 試験の治験薬（BKZ 160mg）の初回投与を受けた。被験者は乳癌の家族性リスク因子（母方の祖母）及び子宮頚癌の既往歴を有しており、子宮頚癌に対して小線源療法を受けていた。過去に使用した薬物療法は、子宮頚癌治療薬として cisplatin 及び 5-fluorouracil であった。過去に TNF 阻害薬を投与されたことはなかった。
2017 年 12 月 20 日	治験薬最終投与。
2018 年 4 月 4 日	有害事象（好中球減少症）が発現した。最初の好中球減少症の発現後、更に複数回の無症候性好中球減少症が発現した。
2018 年 4 月 18 日	被験者は急性骨髄性白血病と診断され、入院した。関連する血液学的検査の結果、白血球数 2.84×10^9/L（基準範囲：4～10×10^9/L）、ヘモグロビン 105g/L（基準範囲：135～175g/L）、血小板数 52×10^9/L（基準範囲：150～400×10^9/L）、好中球数 29%（基準範囲：45%～70%）及び芽細胞 3%（基準範囲は未報告）であった。胸骨骨髄吸引検体で芽細胞は 36%（基準範囲は未報告）であり、フローサイトメトリーの結果は芽細胞が 3%（基準範囲は未報告）であった。免疫表現型検査及び細胞遺伝学的分析の結果、遺伝子（CBFA2T3）形質転換を伴う（16;21）（q24;q22）転座が確認された。最終的に急性骨髄性白血病（FAB-M2）と診断され、過去に子宮頚癌に対して投与された化学療法（cisplatin 及び 5-fluorouracil）と関連ありと判断された。急性骨髄性白血病に対する第一選択治療は化学療法であり、granisetron、loperamide、lactulose、pantoprazole、metoclopramide、amikacin、fluconazole、posaconazole、Disulone、linezolid、cefepime、meropenem、ciprofloxacin、Bactrim、cytarabine、daunorubicin with cytosine arabinoside、sodium chloride、captopril、perindopril、amlodipine、benzydamine、diclofenac、nimesulide、escitalopram、alprazolam、nitrazepam、zolpidem、Ataralgin、metamizole、paracetamol、levocetirizine、hydrocortisone 及び codeine が投与された。詳細不明の注入療法及び輸血も行われた。
2018 年 5 月 17 日	被験者は退院した。血液腫瘍内科で治療を継続した。急性骨髄性白血病の転帰は「回復（後遺症あり）」であった。
2018 年 5 月 23 日	最終来院。

【被験者番号：[redacted]-01405（実施国：チェコ共和国、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg/BKZ 160mg 群、有害事象名：腎結石症、腎仙痛（1 回目）、腎仙痛（2 回目）、尿管結石症】

被験者番号：[redacted]-01405	性別：男性	年齢：26 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
腎結石症		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
腎結石症（腎結石症） 左側の腎仙痛（腎仙痛） 左側の腎仙痛（腎仙痛） 左尿管結石症（尿管結石症）	腎結石症：247 日 腎仙痛（1 回目）：170 日 腎仙痛（2 回目）：247 日 尿管結石症：173 日	腎結石症：BKZ 160mg 腎仙痛（1 回目）：BKZ 160mg 腎仙痛（2 回目）：BKZ 160mg 尿管結石症：BKZ 160mg	腎結石症：5 日 腎仙痛（1 回目）：6 日 腎仙痛（2 回目）：5 日 尿管結石症：3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
腎結石症：高度 腎仙痛（1 回目）：中等度 腎仙痛（2 回目）：高度 尿管結石症：高度	腎結石症：変更なし 腎仙痛（1 回目）：投与中断 腎仙痛（2 回目）：変更なし 尿管結石症：投与中断	腎結石症：回復 腎仙痛（1 回目）：回復 腎仙痛（2 回目）：回復 尿管結石症：回復	腎結石症：関連なし 腎仙痛（1 回目）：関連なし 腎仙痛（2 回目）：関連なし 尿管結石症：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
口腔カンジダ症、上気道感染、動物咬傷、腎結石症（重篤）、腎仙痛（2 回、重篤）、尿管結石症（重篤）、尿管結石症、ざ瘡、乾癬（2 回）		腎結石症：linoleic acid 腎仙痛（1 回目）：linoleic acid、herbal preparation 腎仙痛（2 回目）：linoleic acid 尿管結石症：linoleic acid、herbal preparation	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			

処置及び経過	
2014 年（月日不明）	被験者には腎結石症の既往歴があった。体外衝撃波結石破砕術が行われ、尿管結石症に対して右尿管ステントが留置された。しかし、断続的な軽度の背部痛及び血尿が継続していた。
2016 年 12 月 7 日	PS0010 試験に組み入れられた。
2016 年 12 月 29 日	BKZ 160mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。
2017 年 2 月 23 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。
2017 年 3 月 23 日	PS0011 試験に組み入れられた。PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を達成し、PS0011 試験の治験薬（BKZ 160mg）の初回投与を受けた。
2017 年 8 月 10 日	治験薬が 1 回投与されたが、その後投与中断された。
2017 年 9 月 8 日	腎仙痛（左鼠径部に放散する左腰部の疼痛）が発現し、断続的な血尿を伴っていたが、発熱は認められなかった。
2017 年 9 月 11 日	被験者は泌尿器科を受診し、入院した。超音波スキャンの結果、左集合管の膨張が認められ、CT 画像で左尿管腎盂移行部に大きさ 10×7×6mm の結石が確認された。
2017 年 9 月 12 日	左側の尿管結石症に対して体外衝撃波結石破砕術が行われた。合併症は認められなかった。治療薬として Espumisan、Amoksiklav 及び fraxiparine が投与された。
2017 年 9 月 13 日	被験者は退院した。腎仙痛（1 回目）及び尿管結石症の転帰はいずれも「回復」であった。
2017 年 9 月 29 日	追跡検査の結果、無症候性の尿路結石の残りが認められ、体外衝撃波結石破砕術の再実施が推奨された。
2017 年 10 月 5 日	治験薬の投与が再開された。
2017 年 11 月 24 日	腎仙痛（2 回目）及び腎石症が発現し、被験者は再入院した。体外衝撃波結石破砕術が行われ、合併症は認められなかった。治療薬として escin、tamsulosin、diclofenac、piritramide、metamizole 及び paracetamol が投与された。追加の超音波検査で尿路結石の残りは認められなかった。
2017 年 11 月（日付不明）	超音波画像で左集合管の膨張が認められた。
2017 年 11 月（日付不明）	再度実施された超音波画像で、集合管の膨張の消失が確認された。
2017 年 11 月 28 日	被験者は退院した。腎仙痛（2 回目）及び腎結石症の転帰はいずれも「回復」であった。
2018 年 1 月 26 日	治験薬最終投与。
2018 年 6 月 12 日	最終来院。

【被験者番号：[redacted]-01205（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg/BKZ 160mg 群、有害事象名：心不全】

被験者番号：[redacted]-01205	性別：男性	年齢：67 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
十二指腸潰瘍、心筋梗塞、心筋虚血［虚血性心疾患、カナダ心臓血管学会（CCS）分類 III］、冠動脈造影（5 回）、縁枝のベアメタルステント留置を伴う経皮的冠動脈形成術、左前下行枝の薬剤溶出性ステント留置を伴う経皮的冠動脈形成術、耐糖能障害		白子症、椎間板障害（腰椎椎間板症）、椎間板障害（頚椎椎間板症）、高血圧、高トリグリセリド血症、心筋虚血（虚血性心疾患、CCS 分類 II）、慢性心不全［心不全、ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 II］、肥満	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
心不全の進行（心不全）	+99 日	BKZ 160mg	—
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	未回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
心不全（重篤）、変形性関節症、高血圧		magnesium with potassium、acetylsalicylic acid、Naprix A、metoprolol、simvastatin、trimetazidine、dexketoprofen、diclofenac	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			
処置及び経過			
2016 年 11 月 7 日	PS0010 試験に組み入れられた。		
2016 年 12 月 1 日	BKZ 160mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。		
2017 年 1 月 26 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。		

2017 年 1 月 27 日	非重篤な有害事象（胃食道逆流疾患）が発現した。治療薬として Gastrotuss が投与された。
2017 年 2 月 23 日	PS0011 試験に組み入れられた。PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を達成し、PS0011 試験の治験薬（BKZ 160mg）の初回投与を受けた。 非重篤な有害事象（高血圧、報告事象名：高血圧の悪化）が発現した。治療薬として trimetazidine が投与された。治験薬最終投与。
2017 年 3 月 2 日	高血圧は消失し、治験薬との関連ありと判断された。
2017 年 3 月 6 日	非重篤な有害事象（変形性関節症）が発現した。治療薬として diclofenac が投与された。
2017 年 3 月 23 日	同意撤回により試験中止。
2017 年 6 月 2 日	心不全（心不全の悪化）が発現した。同日行われた心エコー検査の結果、左心室の拡張が認められ、壁厚は正常であったが、駆出率は 34%で低かった。僧帽弁及び三尖弁のグレード II の逆流も認められた。
日付不明	心エコー検査で駆出率が 32%であった。
2017 年 9 月 6 日	心筋症と診断され、心臓病病棟に入院した。駆出率は 34%に低下しており、VVI（単腔）ペースメーカーが移植された。
2017 年 9 月 11 日	最終来院。
2018 年 10 月 29 日	本報告時点で、非重篤な有害事象（胃食道逆流疾患、変形性関節症）及び重篤な有害事象（心不全）の転帰はいずれも「未回復」で治験薬と関連なしと報告された。

【被験者番号：[redacted]-01134（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg/BKZ 160mg 群、有害事象名：ブドウ球菌性膿瘍】

被験者番号：[redacted]-01134	性別：女性	年齢：46 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
—		潰瘍性大腸炎、高脂血症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
右足膿瘍（MRSA）（ブドウ球菌性膿瘍）	238 日	BKZ 160mg	7 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
限局性感染、ブドウ球菌性膿瘍（重篤）		Bactrim	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			

処置及び経過	
2016 年 9 月 15 日	PS0010 試験に組み入れられた。
2016 年 10 月 7 日	BKZ 160mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。
2016 年 12 月 5 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。
2017 年 1 月 3 日	PS0011 試験に組み入れられた。PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を達成し、PS0011 試験の治験薬（BKZ 160mg）の初回投与を受けた。
2017 年 8 月 23 日	非重篤な有害事象（限局性感染、報告事象名：原因不明の右足感染）が発現し、被験者は救急救命室を受診した。治療薬として Bactrim が投与された。
2017 年 8 月 28 日	限局性感染が悪化し、被験者は再び救急救命室を受診した。本事象は治験薬との関連なしと判断された。右足膿瘍（2cm の開口部がある排膿性膿瘍）と診断された。血液培養の結果、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が確認された。治療薬として clindamycin が投与され、創傷培養の結果、clindamycin は MRSA 感染に対し感受性ありと確認された。
2017 年 8 月 30 日	創傷部の切開及び排膿が行われた。
2017 年 9 月 1 日	再度、創傷部の切開及び排膿が行われた。
2017 年 9 月 2 日	臨床検査（基準範囲及び単位は未報告）の結果、血中ナトリウム 140、血中カリウム 4.3、血中クロール 101、二酸化炭素 28、アニオンギャップ 11、血中尿素 16、血中クレアチニン 0.90、及び血中グルコース 95 であった。
2017 年 9 月 3 日	臨床検査（基準範囲及び単位は未報告）の結果、白血球数 7.98、ヘモグロビン 12.6、ヘマトクリット 38.6、平均赤血球容積 89.6、及び血小板数 374 であった。治療薬として ondansetron、docusate、pantoprazole、clindamycin、enoxaparin、morphine、Vicodin、paracetamol 及び Senna alexandrina が投与された。被験者は退院し、状態は安定していた。ブドウ球菌性膿瘍の転帰は「回復」であった。
2017 年 11 月 9 日	治験薬最終投与。
2018 年 4 月 2 日	最終来院。

【被験者番号：[redacted]-01393（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 160mg/BKZ 320mg 群、有害事象名：人工流産】

被験者番号：[redacted]-01393	性別：男性	年齢：38 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
虫垂炎、虫垂切除		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 a	発現時の投与	持続期間
パートナーの人工流産（人工流産）	+78 日	BKZ 320mg	1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
脂肪肝、人工流産（重篤）		—	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			
処置及び経過			
2016 年 12 月 6 日	PS0010 試験に組み入れられた。		
2016 年 12 月 20 日	BKZ 160mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。		
2017 年 2 月 13 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。		
2017 年 3 月 13 日	PS0011 試験に組み入れられた。PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善が未達成であり、PS0011 試験の治験薬（BKZ 320mg）の初回投与（最終投与）を受けた。		
2017 年（月日不明）	被験者は妻の妊娠を治験責任医師に伝えた（精液を介した治験薬曝露）。パートナーの同意は得られず、妊娠の詳細は提供されなかった。		
2017 年 5 月 30 日	超音波検査で胎児心音が確認されなかったため、被験者のパートナーは病院で人工流産した。更なる情報は得られなかった。人工流産の転帰は「回復」であった。		
2017 年 8 月 9 日	最終来院。中止基準（CTCAE グレード 2 の基準に該当する臨床検査値異常が継続する、又は CTCAE グレード 3 以上の臨床検査値異常）に該当したため、被験者は試験を中止した。		

【被験者番号：[redacted]-01459（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg/BKZ 320mg 群、有害事象名：白内障】

被験者番号：[redacted]-01459	性別：男性	年齢：42 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
右膝の関節鏡検査、白内障		乾癬性関節症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 a	発現時の投与	持続期間
白内障の悪化（白内障）	231 日	BKZ 320mg	1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
白内障（重篤）、口腔咽頭痛（3 回）		—	
a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。			
処置及び経過			
2017 年 2 月 8 日	PS0010 試験に組み入れられた。		
2017 年 3 月 1 日	BKZ 320mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。		
2017 年 4 月 25 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。PS0011 試験に組み入れられた。		
2017 年 5 月 23 日	PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を達成し、PS0011 試験の治験薬（BKZ 320mg）の初回投与を受けた。		
2018 年 1 月 8 日	2014 年（月日不明）に罹患した白内障が悪化し、被験者は入院した。同日、白内障の手術を受け、その後退院した。治療薬として levofloxacin、Tobradex、diclofenac、tropicamide、phenylephrine、oxybuprocaine 及び dexpanthenol が投与された。白内障の転帰は「回復」であった。		
2018 年 3 月 28 日	治験薬最終投与。		
2018 年 8 月 15 日	最終来院。被験者は試験を完了した。		

【被験者番号：[redacted]-01293（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg/BKZ 320mg 群、有害事象名：細菌性外耳炎】

被験者番号：[redacted]-01293	性別：女性	年齢：23 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
前腕骨折、関節脱臼、失神		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
黄色ブドウ球菌による両耳の細菌性外耳炎（細菌性外耳炎）	257 日	BKZ 320mg	25 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
細菌性外耳炎（重篤）		Yasminelle、Lactobacillus（有害事象発現日に投与開始）	

a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。

処置及び経過	
2016 年 11 月 21 日	PS0010 試験に組み入れられた。
2016 年 12 月 13 日	BKZ 320mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。
2017 年 2 月 7 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。
2017 年 3 月 6 日	PS0011 試験に組み入れられた。PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を達成し、PS0011 試験の治験薬（BKZ 320mg）の初回投与を受けた。
2017 年 11 月 17 日	両耳の外耳炎のため被験者は救急救命室を受診した。両耳の耳漏が 2 日間続いていると報告した。治療薬として Cipronex、Triderm 及び Cetraxal Plus が投与された。被験者は退院した。
2017 年 11 月 18 日	十分に回復しなかったため、被験者は感染症疾患及び神経感染症病棟に再入院した。一次診断は甲介及び外耳道の過度の炎症症状であり、同時に尋常性乾癬と診断された。身体検査の結果、両甲介に炎症性病変が認められ、Octenisept で消毒された。両外耳道が腫れて鼓膜の視覚化は不可能であった。聴覚検査の結果は右耳偏向で、音叉聴力検査の結果は両側陽性であった。眼振は認められず、顔面神経活動は対称的であった。鼓動に対して側頭骨に圧痛はなく、ささやき声による検査の結果は 6m であった。両耳の外耳道に Dexen setons with Cipronex が挿入された。同日の耳ドレナージ培養の結果、MRSA 陽性が確認された。治療薬として Bidocain、vernix with Vaseline、Dicoflor 及び paracetamol が投与された。
2017 年 11 月 29 日	被験者は退院した。
2017 年 12 月 11 日	細菌性外耳炎の転帰は「回復」であった。
2018 年 1 月 8 日	治験薬最終投与。
2018 年 5 月 28 日	最終来院。被験者は試験を完了した。

【被験者番号：[redacted]-01467（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：BKZ 480mg/BKZ 320mg 群、有害事象名：手根管症候群（2 回目）、手根管症候群（3 回目）】

被験者番号：[redacted]-01467	性別：女性	年齢：52 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
神経損傷による手の手術		乾癬性関節症、高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [a]	発現時の投与	持続期間
左手の手根管症候群（手根管症候群） 右手の手根管症候群（手根管症候群）	手根管症候群（2 回目）：160 日 手根管症候群（3 回目）：188 日	手根管症候群（2 回目）：BKZ 320mg 手根管症候群（3 回目）：BKZ 320mg	手根管症候群（2 回目）：1 日 手根管症候群（3 回目）：1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
手根管症候群（2 回目）：軽度 手根管症候群（3 回目）：軽度	手根管症候群（2 回目）：変更なし 手根管症候群（3 回目）：変更なし	手根管症候群（2 回目）：回復 手根管症候群（3 回目）：回復	手根管症候群（2 回目）：関連なし 手根管症候群（3 回目）：関連なし

被験者に発現したすべての有害事象	併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）
口腔内痛、手根管症候群（1 回目）、手根管症候群（2 回目、重篤）、手根管症候群（3 回目、重篤）、発声障害、口腔咽頭痛	Anaftin、Karvea、rosuvastatin、amlodipine

a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。

処置及び経過	
2017 年 2 月 15 日	PS0010 試験に組み入れられた。
2017 年 3 月 1 日	BKZ 480mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。
2017 年 4 月 26 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。PS0011 試験に組み入れられた。
2017 年 5 月 24 日	PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を達成し、PS0011 試験の治験薬（BKZ 320mg）の初回投与を受けた。
2017 年 9 月 27 日	非重篤な有害事象（両手の手根管症候群）が発現した。
2017 年 10 月 30 日	左手の手根管症候群が発現し、左正中神経の減圧のための手術が行われた。左手の手根管症候群の転帰は「回復」であった。
2017 年 11 月 27 日	非重篤な有害事象（両手の手根管症候群）は消失し、治験薬との関連なしと判断された。右手の手根管症候群が発現し、右正中神経の減圧のための手術が行われた。右手の手根管症候群の転帰は「回復」であった。
2018 年 3 月 28 日	治験薬最終投与。
2018 年 8 月 15 日	最終来院。被験者は試験を完了した。

【被験者番号：[redacted]-01474（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 480mg/BKZ 320mg 群、有害事象名：上腕骨骨折、脛骨骨折】

被験者番号：[redacted]-01474	性別：女性	年齢：69 歳	罹病期間：—年
既往歴		合併症	
—		季節性アレルギー、高脂血症、白内障	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 a	発現時の投与	持続期間
左上腕骨折（上腕骨骨折） 左脛骨骨折（脛骨骨折）	上腕骨骨折：142 日 脛骨骨折：142 日	上腕骨骨折：BKZ 320mg 脛骨骨折：BKZ 320mg	上腕骨骨折：114 日 脛骨骨折：114 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
上腕骨骨折：高度 脛骨骨折：高度	上腕骨骨折：変更なし 脛骨骨折：変更なし	上腕骨骨折：回復 脛骨骨折：回復	上腕骨骨折：関連なし 脛骨骨折：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
眼精疲労、上腕骨骨折（重篤）、脛骨骨折（重篤）、関節痛、蕁麻疹（3 回）		levofloxacin、Myopin、nepafenac、dexamethasone	

a PS0011 試験の治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、PS0011 試験の治験薬最終投与日からの日数。

処置及び経過	
2017 年 2 月 22 日	PS0010 試験に組み入れられた。
2017 年 3 月 8 日	BKZ 480mg 群に割り付けられ、PS0010 試験の治験薬初回投与を受けた。
2017 年 5 月 2 日	PS0010 試験の治験薬最終投与を受け、試験を完了した。
2017 年 5 月 31 日	PS0011 試験に組み入れられた。PS0010 試験 Week 12 に PASI90 改善を達成し、PS0011 試験の治験薬（BKZ 320mg）の初回投与を受けた。
2017 年 10 月 19 日	被験者は自転車事故に遭い、左上腕骨及び左脛骨を骨折した。
2017 年 10 月 23 日	被験者は入院し、左脛骨骨折に対しプレートによる固定が行われた。
2017 年 12 月 16 日	リハビリテーションに紹介され、被験者は退院した。
2018 年 1 月 31 日	脛骨を固定していたプレートを除去するため、被験者は再入院した。
2018 年 2 月 2 日	被験者は退院した。治療薬として famotidine、rebamipide、flomoxef、edoxaban、hetastarch、Bicanate、Amiparen、電解質、ephedrine、furosemide、loxoprofen、felbinac 及び paracetamol が投与された。
2018 年 2 月 9 日	上腕骨骨折及び脛骨骨折の転帰は「回復」であった。
2018 年 4 月 5 日	治験薬最終投与。
2018 年 8 月 22 日	最終来院。被験者は試験を完了した。

6.3.10　日本人集団での結果

本試験は日本も参加した国際共同試験であり、日本人集団での試験成績を以下に要約した。

（1）　被験者の内訳

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（FAS）を表 6.3-16 に示した。

本試験の全登録例 217 例のうち、11 例が日本人であった。日本人集団では、1 例が BKZ 64mg、6 例が BKZ 160mg、及び 4 例が BKZ 320mg を投与された。全 11 例が治療期間を完了した。

表 6.3-16　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳−FAS

	PBO 群 n (%)	BKZ 64mg 群 n (%)	BKZ 160mg 群 n (%)	BKZ 320mg 群 n (%)	全 BKZ 群 n (%)
全体集団	N=0	N=15	N=111	N=91	N=217
登録例	0	15 (100)	111 (100)	91 (100)	217 (100)
完了例	0	15 (100)	92 (82.9)	75 (82.4)	182 (83.9)
中止例	0	0	19 (17.1)	16 (17.6)	35 (16.1)
日本人集団	N=0	N=1	N=6	N=4	N=11
登録例	0	1 (100)	6 (100)	4 (100)	11 (100)
完了例	0	1 (100)	6 (100)	4 (100)	11 (100)
中止例	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、PBO：プラセボ
Note: Completed study is defined as completed the 48-week double-blind treatment period.
PS0011 CSR Table 1.2.1、日本人集団データ Table 1.2.1

（2）　被験者背景

全体集団及び日本人集団の主な被験者背景（SS）を表 6.3-17 に示した。

日本人集団の全 BKZ 群 11 例の平均年齢は 47.3 歳、性別は男性が 6 例（54.5%）、平均体重は 77.64kg、平均罹病期間は 10.403 年であった。全体集団と比較すると、日本人集団では体重が約 10kg 程度低く、罹病期間が全体集団（17.582 年）より短い傾向があり、また全体集団では生物学的製剤の使用経験を有する被験者が 23.0%であったのに対し、日本人集団で生物学的製剤の使用経験を有する被験者はいなかった。日本人集団の全 BKZ 群のベースライン時の PASI スコア（平均値）は 21.96、IGA スコアは 3（中等度）が 9 例（81.8%）及び 4（重度）が 2 例（18.2%）、病変 BSA（平均値）は 30.4%であった。これらの疾患特性には、全体集団と比較して特筆すべき差はなかった。

表 6.3-17　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−SS

	BKZ 64mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 320mg 群	全 BKZ 群
全体集団	N=15	N=111	N=91	N=217
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	44.5 (14.7)	44.5 (12.8)	43.5 (14.7)	44.1 (13.7)
性別 (男性)、n (%)	9 (60.0)	71 (64.0)	60 (65.9)	140 (64.5)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	85.19 (16.75)	88.39 (19.14)	90.26 (23.47)	88.95 (20.88)
罹病期間 (年)、 平均値 (標準偏差)	22.179 (15.472)	17.696 (12.585)	16.686 (11.778)	17.582 (12.482)

表 6.3-17　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−SS（続き）

	BKZ 64mg 群	BKZ 160mg 群	BKZ 320mg 群	全 BKZ 群
過去の生物学的製剤の使用あり、n (%)	6 (40.0)	23 (20.7)	21 (23.1)	50 (23.0)
PASI スコア、平均値 (標準偏差)	17.10 (4.48)	19.75 (7.02)	19.32 (6.59)	19.39 (6.71)
IGA スコア、n (%)				
3 (中等度)	11 (73.3)	84 (75.7)	71 (78.0)	166 (76.5)
4 (重度)	4 (26.7)	27 (24.3)	20 (22.0)	51 (23.5)
病変 BSA (%)、平均値 (標準偏差)	21.8 (9.5)	26.5 (14.8)	24.8 (12.7)	25.4 (13.6)
日本人集団	N=1	N=6	N=4	N=11
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	24.0	53.5 (11.9)	43.8 (17.0)	47.3 (15.5)
性別 (男性)、n (%)	1 (100)	2 (33.3)	3 (75.0)	6 (54.5)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	72.40	68.40 (4.54)	92.80 (29.87)	77.64 (20.59)
罹病期間 (年)、平均値 (標準偏差)	8.104	9.188 (6.619)	12.799 (9.956)	10.403 (7.440)
過去の生物学的製剤の使用あり、n (%)	0	0	0	0
PASI スコア、平均値 (標準偏差)	12.30	25.68 (15.23)	18.80 (4.05)	21.96 (11.94)
IGA スコア、n (%)				
3 (中等度)	1 (100)	5 (83.3)	3 (75.0)	9 (81.8)
4 (重度)	0	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (18.2)
病変 BSA (%)、平均値 (標準偏差)	11.0	37.0 (27.1)	25.3 (10.7)	30.4 (21.8)

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団
Note: Data is collected at PS0010 Baseline.
PS0011 CSR Table 2.1、Table 2.2、日本人集団データ Table 2.1、Table 2.2

（3）　安全性

全体集団及び日本人集団の治療期間に発現した有害事象の概要（SS）を表 6.3-18 に示した。

日本人集団ではすべての被験者に 1 件以上の有害事象が認められ、BKZ 64mg 群の 1 例に 2 件、160mg 群の 6 例に 25 件、及び 320mg 群の 4 例に 15 件の有害事象が発現した。重篤な有害事象は、BKZ 320mg 群の 1 例に発現した 2 件（上腕骨骨折及び脛骨骨折）であった（PS0011 CSR 日本人集団データ Table 9.1.8.1）。重篤な有害事象の詳細は 6.3.9.2 項に示した。

表 6.3-18　全体集団及び日本人集団の治療期間に発現した有害事象の概要−SS

	BKZ 64mg 群 n (%) [#]	BKZ 160mg 群 n (%) [#]	BKZ 320mg 群 n (%) [#]	全 BKZ 群 n (%) [#]
全体集団	N=15	N=111	N=91	N=217
すべての有害事象	10 (66.7) [35]	98 (88.3) [328]	76 (83.5) [294]	184 (84.8) [657]
重篤な有害事象	1 (6.7) [1]	7 (6.3) [10]	7 (7.7) [12]	15 (6.9) [23]
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	7 (6.3) [8]	7 (7.7) [8]	14 (6.5) [16]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	3 (20.0) [5]	29 (26.1) [62]	27 (29.7) [48]	59 (27.2) [115]
高度の有害事象	2 (13.3) [2]	10 (9.0) [14]	10 (11.0) [13]	22 (10.1) [29]
死亡	0	0	2 (2.2) [4]	2 (0.9) [4]
死亡に至った有害事象	0	0	2 (2.2) [4]	2 (0.9) [4]

表 6.3-18　全体集団及び日本人集団の治療期間に発現した有害事象の概要−SS（続き）

	BKZ 64mg 群 n (%) [#]	BKZ 160mg 群 n (%) [#]	BKZ 320mg 群 n (%) [#]	全 BKZ 群 n (%) [#]
日本人集団	N=1	N=6	N=4	N=11
すべての有害事象	1 (100) [2]	6 (100) [25]	4 (100) [15]	11 (100) [42]
重篤な有害事象	0	0	1 (25.0) [2]	1 (9.1) [2]
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	0	4 (66.7) [11]	1 (25.0) [1]	5 (45.5) [12]
高度の有害事象	0	0	1 (25.0) [2]	1 (9.1) [2]
死亡	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE in that category.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set.
Note: [#] is the number of individual occurrences in that category.
Note: TEAEs with a missing relationship to study drug are counted as 'Related'. TEAEs with a missing intensity are counted as 'Severe'.
PS0011 CSR Table 9.1.1.1、日本人集団データ Table 9.1.1.1

日本人集団で治療期間に発現したすべての有害事象（SS）を表 6.3-19 に示した。

治療期間に全 BKZ 群で 2 件以上発現した有害事象（PT）は鼻咽頭炎が 7 件、接触性皮膚炎及び乾癬が各 4 件、皮膚乳頭腫及び蕁麻疹が各 3 件、円形脱毛症が 2 件であり、その他の有害事象はいずれも 1 件のみ発現した。2 件以上発現した有害事象は全体集団でも認められ、いずれも重症度は軽度又は中等度であった（PS0011 CSR 日本人集団データ Table 9.1.6）。注目すべき有害事象として、非重篤な血球減少症の有害事象（血小板数減少）及び過敏症が治療期間に BKZ 160mg 群の各 1 例に認められた（PS0011 CSR Table 9.1.23、Table 9.1.27、Listing 7.2）。

血液学的検査項目及び血液生化学検査項目において、顕著な異常が認められた被験者はいなかった（PS0011 CSR 日本人集団データ Table 9.2.5、Table 9.2.10）。また、肝機能検査値の顕著な異常及び Hy's Law の基準（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する被験者はいなかった（PS0011 CSR 日本人集団データ Table 9.2.11、Table 9.2.12）。肝機能検査に関連する有害事象は、治療期間に BKZ 320mg 群の 1 例に 1 件（肝機能異常）認められた。

バイタルサインにおいて、治験薬投与開始後に顕著な異常が認められた被験者はいなかった（PS0011 CSR 日本人集団データ Table 9.3.2）。また、心電図検査において、QTcF が 480ms 超に延長又はベースラインから 60ms 超に延長した被験者はいなかった（PS0011 CSR 日本人集団データ Table 9.4.2）。バイタルサインに関連する有害事象は、治療期間に BKZ 320mg 群の 1 例に 1 件（高血圧）認められ、心電図検査に関連する有害事象は認められなかった。

表 6.3-19　日本人集団で治療期間に発現したすべての有害事象–SS

SOC PT	BKZ 64mg 群 N=1 100 人年=0.01	BKZ 160mg 群 N=6 100 人年=0.07	BKZ 320mg 群 N=4 100 人年=0.05	全 BKZ 群 N=11 100 人年=0.14
	n (%) [#] 100 人年あたり発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	1 (100) [2] 424.71 (10.75, 2366.33)	6 (100) [25] 1857.20 (681.56, 4042.35)	4 (100) [15] 364.34 (99.27, 932.85)	11 (100) [42] 664.09 (331.51, 1188.24)
眼障害	0	1 (16.7) [1] 16.10 (0.41, 89.69)	1 (25.0) [1] 25.22 (0.64, 140.54)	2 (18.2) [2] 17.53 (2.12, 63.34)
アレルギー性眼瞼炎	0	1 (16.7) [1] 16.10 (0.41, 89.69)	0	1 (9.1) [1] 8.10 (0.21, 45.13)
眼精疲労	0	0	1 (25.0) [1] 25.22 (0.64, 140.54)	1 (9.1) [1] 7.96 (0.20, 44.36)
胃腸障害	0	1 (16.7) [1] 15.92 (0.40, 88.71)	0	1 (9.1) [1] 8.06 (0.20, 44.88)
歯痛	0	1 (16.7) [1] 15.92 (0.40, 88.71)	0	1 (9.1) [1] 8.06 (0.20, 44.88)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7) [1] 15.70 (0.40, 87.49)	0	1 (9.1) [1] 8.00 (0.20, 44.57)
発熱	0	1 (16.7) [1] 15.70 (0.40, 87.49)	0	1 (9.1) [1] 8.00 (0.20, 44.57)
肝胆道系障害	0	0	1 (25.0) [1] 20.42 (0.52, 113.75)	1 (9.1) [1] 7.41 (0.19, 41.29)
肝機能異常	0	0	1 (25.0) [1] 20.42 (0.52, 113.75)	1 (9.1) [1] 7.41 (0.19, 41.29)
免疫系障害	0	1 (16.7) [1] 16.28 (0.41, 90.73)	0	1 (9.1) [1] 8.15 (0.21, 45.39)
過敏症	0	1 (16.7) [1] 16.28 (0.41, 90.73)	0	1 (9.1) [1] 8.15 (0.21, 45.39)
感染症および寄生虫症	0	6 (100) [11] 243.50 (89.36, 530.00)	1 (25.0) [1] 26.78 (0.68, 149.20)	7 (63.6) [12] 94.24 (37.89, 194.17)
蜂巣炎	0	1 (16.7) [1] 14.21 (0.36, 79.15)	0	1 (9.1) [1] 7.59 (0.19, 42.30)
結膜炎	0	1 (16.7) [1] 16.21 (0.41, 90.33)	0	1 (9.1) [1] 8.13 (0.21, 45.29)
インフルエンザ	0	1 (16.7) [1] 14.82 (0.38, 82.59)	0	1 (9.1) [1] 7.76 (0.20, 43.26)
爪囲炎	0	1 (16.7) [1] 15.03 (0.38, 83.75)	0	1 (9.1) [1] 7.82 (0.20, 43.58)

表 6.3-19　日本人集団で治療期間に発現したすべての有害事象–SS（続き）

SOC PT	BKZ 64mg 群 N=1 100 人年=0.01	BKZ 160mg 群 N=6 100 人年=0.07	BKZ 320mg 群 N=4 100 人年=0.05	全 BKZ 群 N=11 100 人年=0.14
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
足部白癬	0	1 (16.7) [1] 16.30 (0.41, 90.81)	0	1 (9.1) [1] 8.15 (0.21, 45.41)
鼻咽頭炎	0	3 (50.0) [6] 59.13 (12.19, 172.81)	1 (25.0) [1] 26.78 (0.68, 149.20)	4 (36.4) [7] 39.85 (10.86, 102.04)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (25.0) [2] 24.61 (0.62, 137.13)	1 (9.1) [2] 7.90 (0.20, 44.01)
上腕骨骨折	0	0	1 (25.0) [1] 24.61 (0.62, 137.13)	1 (9.1) [1] 7.90 (0.20, 44.01)
脛骨骨折	0	0	1 (25.0) [1] 24.61 (0.62, 137.13)	1 (9.1) [1] 7.90 (0.20, 44.01)
臨床検査	0	1 (16.7) [1] 16.07 (0.41, 89.53)	0	1 (9.1) [1] 8.09 (0.20, 45.09)
血小板数減少	0	1 (16.7) [1] 16.07 (0.41, 89.53)	0	1 (9.1) [1] 8.09 (0.20, 45.09)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (25.0) [1] 25.70 (0.65, 143.21)	1 (9.1) [1] 8.01 (0.20, 44.62)
関節痛	0	0	1 (25.0) [1] 25.70 (0.65, 143.21)	1 (9.1) [1] 8.01 (0.20, 44.62)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (25.0) [3] 25.58 (0.65, 142.51)	1 (9.1) [3] 8.00 (0.20, 44.55)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (25.0) [3] 25.58 (0.65, 142.51)	1 (9.1) [3] 8.00 (0.20, 44.55)
皮膚および皮下組織障害	1 (100) [2] 424.71 (10.75, 2366.33)	4 (66.7) [9] 127.26 (34.68, 325.85)	3 (75.0) [5] 80.16 (16.53, 234.25)	8 (72.7) [16] 112.34 (48.50, 221.36)
円形脱毛症	0	1 (16.7) [2] 16.18 (0.41, 90.13)	0	1 (9.1) [2] 8.12 (0.21, 45.24)
接触性皮膚炎	1 (100) [1] 424.71 (10.75, 2366.33)	3 (50.0) [3] 66.85 (13.79, 195.38)	0	4 (36.4) [4] 41.55 (11.32, 106.39)
皮膚炎	0	1 (16.7) [1] 15.52 (0.39, 86.45)	0	1 (9.1) [1] 7.95 (0.20, 44.30)
脂漏性皮膚炎	0	1 (16.7) [1] 14.48 (0.37, 80.69)	0	1 (9.1) [1] 7.67 (0.19, 42.74)
過角化	0	1 (16.7) [1] 15.31 (0.39, 85.29)	0	1 (9.1) [1] 7.90 (0.20, 43.99)

表 6.3-19　日本人集団で治療期間に発現したすべての有害事象–SS（続き）

SOC PT	BKZ 64mg 群 N=1 100 人年=0.01	BKZ 160mg 群 N=6 100 人年=0.07	BKZ 320mg 群 N=4 100 人年=0.05	全 BKZ 群 N=11 100 人年=0.14
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
乾癬	1 (100) [1] 82.45 (2.09, 459.38)	1 (16.7) [1] 13.57 (0.34, 75.60)	2 (50.0) [2] 43.10 (5.22, 155.68)	4 (36.4) [4] 30.25 (8.24, 77.45)
蕁麻疹	0	0	1 (25.0) [3] 24.97 (0.63, 139.10)	1 (9.1) [3] 7.94 (0.20, 44.21)
血管障害	0	0	1 (25.0) [1] 23.40 (0.59, 130.37)	1 (9.1) [1] 7.77 (0.20, 43.29)
高血圧	0	0	1 (25.0) [1] 23.40 (0.59, 130.37)	1 (9.1) [1] 7.77 (0.20, 43.29)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the Safety Set.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: Based on subject-years at risk in PS0011 only.
PS0011 CSR 日本人集団データ Table 9.1.2.1

（4） 薬物動態

血漿中 BKZ 濃度を日本人集団（PS0011 CSR 日本人集団データ Table 6.1）と全体集団（PS0011 CSR Table 6.1）で比較した結果、本試験で検討した BKZ 64～320mg の用量範囲において、いずれの用量群でも日本人集団の血漿中 BKZ 濃度は全体集団のばらつきの範囲内で分布していることから、日本人乾癬患者の PK は白人を含む全体集団の PK と大きな差はないと考えられた。

抗 BKZ 抗体は、日本人集団の BKZ 64mg/BKZ 160mg 群の 1 例で PS0010 試験 Week 4 から PS0011 試験 Week 48 までのすべての評価時点で陽性であり、BKZ 160mg/BKZ 160mg 群の 3 例中 2 例では PS0011 試験 Week 4 に初めて陽性が確認された後、複数の評価時点で陽性であった。他の BKZ 群ではすべての評価時点で陰性であった（PS0011 CSR 日本人集団データ Table 7.1）。

（5） 有効性

全体集団及び日本人集団の PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー／レスポンダー別に PS0010 試験及び PS0011 試験の PASI90 改善率（FAS−NRI）を表 6.3-20 に、IGA 改善率（FAS−NRI）を表 6.3-21 に示した。

日本人集団の PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダーでは、PS0011 試験で PBO 又は BKZ 64mg から BKZ 160mg へ切替え後、PASI90 改善率及び IGA 改善率が速やかに上昇した。PBO/BKZ 160mg 群の 2 例は PS0011 試験 Week 4 に PASI90 改善及び IGA 改善を達成し、BKZ 64mg/BKZ 160mg 群の 1 例は PS0011 試験 Week 8 に PASI90 改善、Week 12 に IGA 改善を達成した。いずれの被験者も PS0011 試験 Week 48 まで改善が維持された。

日本人集団の PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダーでは、いずれの投与群でも PS0010 試験で認められた PASI90 改善及び IGA 改善が PS0011 試験 Week 48 まで維持された。

各投与群の被験者数が極めて限られてはいるものの、日本人集団では全体集団と同様に PASI90 改善及び IGA 改善が維持された。

表 6.3-20　全体集団及び日本人集団の PS0010 試験及び PS0011 試験の PASI90 改善率–FAS（NRI）

全体集団	PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー					PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダー			
	PBO/ BKZ 160mg 群 N=37	BKZ 64mg/ BKZ 160mg 群 N=19	BKZ 160mg/ BKZ 320mg 群 N=14	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=6	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=8	BKZ 64mg/ BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 160mg/ BKZ 160mg 群 N=55	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=33	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=30
評価時点	n (%)					n (%)			
PS0010 Week 4	0	0	0	1 (16.7)	2 (25.0)	4 (26.7)	21 (38.2)	16 (48.5)	14 (46.7)
PS0010 Week 8	0	2 (10.5)	0	4 (66.7)	2 (25.0)	11 (73.3)	46 (83.6)	32 (97.0)	26 (86.7)
PS0011 BL	0	0	0	0	0	15 (100)	55 (100)	33 (100)	30 (100)
PS0011 Week 4	17 (45.9)	8 (42.1)	6 (42.9)	4 (66.7)	4 (50.0)	15 (100)	55 (100)	32 (97.0)	30 (100)
PS0011 Week 8	25 (67.6)	14 (73.7)	8 (57.1)	5 (83.3)	4 (50.0)	15 (100)	53 (96.4)	33 (100)	30 (100)
PS0011 Week 12	30 (81.1)	15 (78.9)	9 (64.3)	6 (100)	5 (62.5)	15 (100)	53 (96.4)	33 (100)	29 (96.7)
PS0011 Week 16	31 (83.8)	15 (78.9)	9 (64.3)	6 (100)	5 (62.5)	15 (100)	51 (92.7)	33 (100)	29 (96.7)
PS0011 Week 24	31 (83.8)	15 (78.9)	10 (71.4)	5 (83.3)	6 (75.0)	15 (100)	47 (85.5)	32 (97.0)	29 (96.7)
PS0011 Week 32	34 (91.9)	14 (73.7)	10 (71.4)	5 (83.3)	4 (50.0)	15 (100)	49 (89.1)	32 (97.0)	28 (93.3)
PS0011 Week 40	33 (89.2)	15 (78.9)	10 (71.4)	5 (83.3)	4 (50.0)	15 (100)	46 (83.6)	29 (87.9)	26 (86.7)
PS0011 Week 48	34 (91.9)	13 (68.4)	10 (71.4)	4 (66.7)	4 (50.0)	15 (100)	44 (80.0)	29 (87.9)	26 (86.7)
日本人集団	PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー					PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダー			
	PBO/ BKZ 160mg 群 N=2	BKZ 64mg/ BKZ 160mg 群 N=1	BKZ 160mg/ BKZ 320mg 群 N=0	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=0	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=0	BKZ 64mg/ BKZ 64mg 群 N=1	BKZ 160mg/ BKZ 160mg 群 N=3	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=2	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=2
評価時点	n (%)					n (%)			
PS0010 Week 4	0	0	—	—	—	0	0	0	1 (50.0)
PS0010 Week 8	0	0	—	—	—	0	3 (100)	2 (100)	1 (50.0)
PS0011 BL	0	0	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 4	2 (100)	0	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 8	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 12	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 16	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 24	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 32	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 40	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 48	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)

BKZ：ビメキズマブ、BL：ベースライン、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: The PS0010 BKZ 160mg treatment group includes subjects on BKZ 160mg + loading dose.
Note: Subjects with missing data at the visit or who discontinue double blind study treatment prior to the visit will be counted as non-responders.
Note: Percentages are based on the number of subjects with data in the Full Analysis Set.
Note: A PASI90 response is defined as a percent improvement from baseline in PASI score of 90% or greater.
PS0011 CSR Table 5.1.2.1、日本人集団データ Table 5.1.2.1

表 6.3-21　全体集団及び日本人集団の PS0010 試験及び PS0011 試験の IGA 改善率−FAS（NRI）

全体集団	PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー					PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダー			
	PBO/ BKZ 160mg 群 N=37	BKZ 64mg/ BKZ 160mg 群 N=19	BKZ 160mg/ BKZ 320mg 群 N=14	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=6	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=8	BKZ 64mg/ BKZ 64mg 群 N=15	BKZ 160mg/ BKZ 160mg 群 N=55	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=33	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=30
評価時点	n (%)					n (%)			
PS0010 Week 4	0	1 (5.3)	1 (7.1)	2 (33.3)	2 (25.0)	8 (53.3)	33 (60.0)	23 (69.7)	21 (70.0)
PS0010 Week 8	2 (5.4)	2 (10.5)	3 (21.4)	4 (66.7)	3 (37.5)	13 (86.7)	50 (90.9)	32 (97.0)	26 (86.7)
PS0011 BL	2 (5.4)	2 (10.5)	5 (35.7)	3 (50.0)	2 (25.0)	15 (100)	53 (96.4)	33 (100)	30 (100)
PS0011 Week 4	21 (56.8)	11 (57.9)	6 (42.9)	4 (66.7)	5 (62.5)	15 (100)	54 (98.2)	32 (97.0)	30 (100)
PS0011 Week 8	28 (75.7)	16 (84.2)	8 (57.1)	5 (83.3)	5 (62.5)	15 (100)	53 (96.4)	32 (97.0)	30 (100)
PS0011 Week 12	30 (81.1)	17 (89.5)	9 (64.3)	5 (83.3)	5 (62.5)	15 (100)	51 (92.7)	32 (97.0)	29 (96.7)
PS0011 Week 16	31 (83.8)	15 (78.9)	8 (57.1)	4 (66.7)	5 (62.5)	15 (100)	50 (90.9)	32 (97.0)	29 (96.7)
PS0011 Week 24	31 (83.8)	16 (84.2)	9 (64.3)	5 (83.3)	5 (62.5)	15 (100)	45 (81.8)	32 (97.0)	28 (93.3)
PS0011 Week 32	33 (89.2)	15 (78.9)	10 (71.4)	4 (66.7)	4 (50.0)	15 (100)	47 (85.5)	31 (93.9)	28 (93.3)
PS0011 Week 40	32 (86.5)	15 (78.9)	10 (71.4)	4 (66.7)	4 (50.0)	15 (100)	46 (83.6)	29 (87.9)	26 (86.7)
PS0011 Week 48	33 (89.2)	13 (68.4)	10 (71.4)	4 (66.7)	5 (62.5)	15 (100)	43 (78.2)	29 (87.9)	26 (86.7)
日本人集団	PS0010 試験 Week 12 の PASI90 非レスポンダー					PS0010 試験 Week 12 の PASI90 レスポンダー			
	PBO/ BKZ 160mg 群 N=2	BKZ 64mg/ BKZ 160mg 群 N=1	BKZ 160mg/ BKZ 320mg 群 N=0	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=0	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=0	BKZ 64mg/ BKZ 64mg 群 N=1	BKZ 160mg/ BKZ 160mg 群 N=3	BKZ 320mg/ BKZ 320mg 群 N=2	BKZ 480mg/ BKZ 320mg 群 N=2
評価時点	n (%)					n (%)			
PS0010 Week 4	0	0	—	—	—	0	1 (33.3)	1 (50.0)	1 (50.0)
PS0010 Week 8	0	0	—	—	—	0	2 (66.7)	2 (100)	1 (50.0)
PS0011 BL	0	0	—	—	—	1 (100)	2 (66.7)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 4	2 (100)	0	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 8	2 (100)	0	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 12	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 16	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 24	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 32	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 40	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
PS0011 Week 48	2 (100)	1 (100)	—	—	—	1 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)

BKZ：ビメキズマブ、BL：ベースライン、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: An IGA response is defined as a result of clear [0] or almost clear [1] with at least a two category improvement from Baseline.
Note: Percentages relative to PS0010 Baseline are based on the number of subjects with data in the Full Analysis Set.
Note: Subjects with missing data at the visit or who discontinue double blind study treatment prior to the visit will be counted as non-responders.
Note: The PS0010 BKZ 160mg treatment group includes subjects on BKZ 160mg + loading dose.
PS0011 CSR Table 5.3.1.1、日本人集団データ Table 5.3.1.1

（6） まとめ

以上の結果から、本試験における日本人集団は被験者数が少なかったため結果の解釈は限定的であるものの、日本人集団の被験者背景は全体集団と大きく異なるものではなかった。本剤を長期投与した時の安全性に関して、日本人集団で特に注意が必要となるような所見は認められなかった。有効性に関して、日本人集団では全体集団と同様に皮膚症状の改善が維持された。PK に関して、日本人集団と全体集団との間に大きな差は認められなかった。