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）

6.4.1　試験方法

試験方法の概略を表 6.4-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 6.4-2 に示した。

本試験は継続中の試験であり、本文書には Week 56 までの解析結果を要約した。

表 6.4-1　試験方法の概略：PS0008 試験

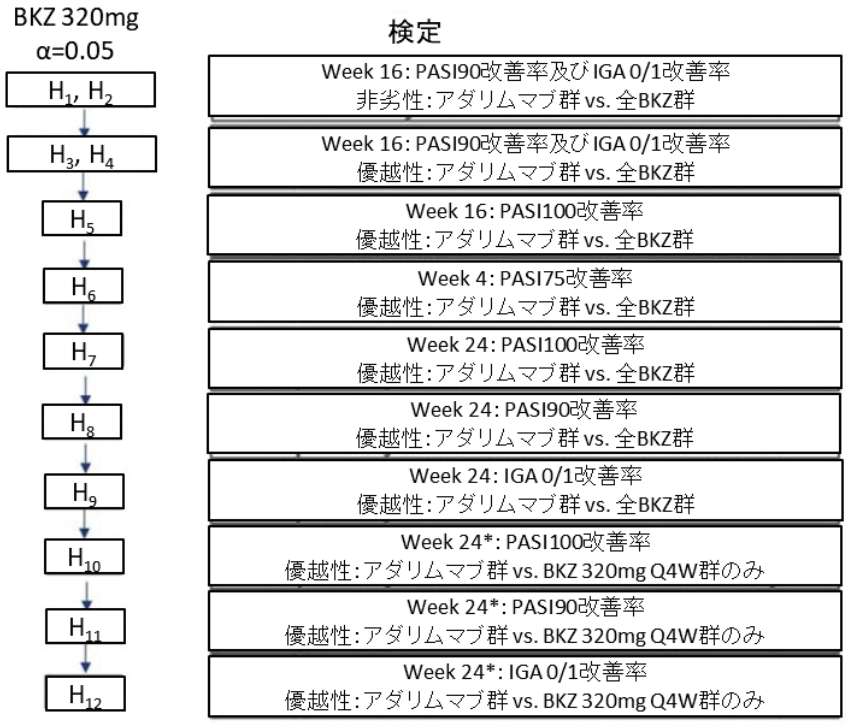
項目	内容
標題	中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に実薬対照導入期間及び二重盲検維持期間のビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象にビメキズマブ（BKZ）を 16 週間皮下投与した時の有効性をアダリムマブと比較する 副次目的： ・ BKZ を 4、16 及び 24 週間投与した時の有効性をアダリムマブと比較する ・ BKZ を 16 及び 24 週間投与した時の有効性（PASI100 改善率）をアダリムマブと比較する ・ BKZ を 4 週間隔（Q4W）又は 8 週間隔（Q8W）で投与した時の有効性の持続を Week 56 に評価する ・ 被験者の曝露期間で補正した、治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を評価する その他の目的： ・ BKZ を維持期間に Q4W 又は Q8W で投与した時の有効性の持続を評価する ・ BKZ の有効性を経時的に評価する ・ 皮膚関連の QOL の変化を評価する ・ 全般的な健康関連 QOL の変化を評価する ・ 爪乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに爪病変を有する被験者のみ） ・ 頭皮乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） ・ 掌蹠乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ） ・ 乾癬性関節炎のスクリーニング及び評価（PASE）質問票を用いて、関節症性乾癬の症状を評価する ・ 被験者の自発報告による関節症状の変化を評価する（ベースラインに関節症性乾癬を有する被験者のみ） ・ 患者症状日誌（全項目）を用いて、被験者の自発報告による乾癬症状の変化を Week 24 まで評価する ・ うつについて評価する ・ BKZ の PK を評価する

項目	内容
目的 (続き)	· BKZ の免疫原性を評価する · 仕事の生産性を評価する · 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（バイオマーカーサブスタディへの参加に同意した被験者のみ） · BKZ の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照
試験方法	試験デザインの概要を図 6.4-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（2～5 週間）、導入期間（16 週間）、維持期間（40 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。 本試験への参加が適格と判断された被験者は、盲検下で以下のいずれかの群に 1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。 · BKZ 320mg Q4W 群：導入期間及び維持期間を通して BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 · BKZ 320mg Q4W/Q8W 群：BKZ 320mg を導入期間は Q4W、維持期間は Q8W で皮下投与 · アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群：Week 0 にアダリムマブ 80mg、Week 1～23 にアダリムマブ 40mg を皮下投与し、Week 24～52 に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 維持期間終了後、適格と判断された被験者は非盲検試験（PS0014 試験）への参加を可とした。PS0014 試験に参加する被験者は、PS0008 試験の安全性追跡調査来院は不要とした。
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：約 450 例 登録解析対象集団（ES）：614 例 無作為化解析対象集団（RS）：478 例（BKZ 320mg Q4W 群 158 例、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 161 例、アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群 159 例） 安全性解析対象集団（SS）：478 例（各投与群の例数は RS と同じ） 最大の解析対象集団（FAS）：478 例（各投与群の例数は RS と同じ） BKZ 解析対象集団：468 例（BKZ 320mg Q4W 群 158 例、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 161 例、アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群 149 例） BKZ-Week 24 解析対象集団：450 例（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） 維持期間解析対象集団（MS）：456 例（BKZ 320mg Q4W 群 153 例、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 154 例、アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群 149 例） 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：469 例（BKZ 320mg Q4W 群 157 例、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 156 例、アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群 156 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）：465 例（BKZ 320mg Q4W 群 158 例、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 161 例、アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群 146 例）

項目		内容
主な選択基準		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)　乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法の対象となり得る者
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： アダリムマブ：バッチ番号[redacted] プラセボ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： ・　BKZ 320mg Q4W 群：Week 0～52 に BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で皮下投与 ・　BKZ 320mg Q4W/Q8W 群：BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を、導入期間は Q4W（Week 0、4、8、12 及び 16）、維持期間は Q8W（Week 24、32、40 及び 48）で皮下投与 ・　アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群：Week 0 にアダリムマブ 80mg（40mg 用量で 2 本）、Week 1～23 にアダリムマブ 40mg（40mg 用量で 1 本）を 2 週間隔で皮下投与し、Week 24～52 に BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で皮下投与
試験期間		最長試験期間 77 週間 ・　スクリーニング期間：2～5 週間 ・　実薬対照導入期間：16 週間 ・　二重盲検維持期間：40 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（PS0014 試験に移行しない被験者のみ）
評価項目	有効性	複合主要評価項目： ・　Week 16 の PASI90 改善率（PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合） ・　Week 16 の 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］ 副次評価項目： ・　Week 24 の PASI90 改善率 ・　Week 24 の IGA 0/1 改善率 ・　Week 4 の PASI75 改善率 ・　Week 16 及び 24 の PASI100 改善率 ・　Week 56 の PASI90 改善率 ・　Week 56 の IGA 0/1 改善率

項目		内容
評価項目(続き)	有効性(続き)	その他の評価項目： ・ PASI50、PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率 ・ 導入期間に PASI50、PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間 ・ PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 ・ PASI スコアが 1 以下、2 以下、3 以下及び 5 以下の被験者の割合 ・ 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］ ・ IGA 0/1 改善率 ・ IGA スコアのベースラインからの推移 ・ 病変 BSA のベースラインからの変化量及び変化率 ・ 病変 BSA が 0%、1%以下、3%以下及び 5%以下の被験者の割合 ・ IGA×BSA のベースラインからの変化量及び変化率 ・ 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）スコア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 スコアで臨床的に意味のある最小の差（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 ・ 関節炎の視覚的アナログ尺度（VAS）スコアを用いた患者による疾患活動性の全般的評価スコアのベースラインからの変化（ベースラインの PASE スコアにより関節症性乾癬を有する被験者のみ） ・ 患者による乾癬症状重症度スコアの全般的評価のベースラインからの変化 ・ 患者症状日誌の各項目スコアのベースラインからの変化 ・ 患者症状日誌（patient symptom diary：PSD）改善率（以下、PSD 改善率） ・ 医師による頭皮乾癬の全般的評価（scalp-IGA）0/1 改善率（ベースラインに頭皮病変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） ・ mNAPSI75、mNAPSI90 及び mNAPSI100 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） ・ 医師による掌蹠乾癬の全般的評価（pp-IGA）0/1 改善率（ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ） ・ PASE 質問票スコア（機能スコア、症状スコア及び合計スコア）のベースラインからの変化 ・ PASE スコアのベースラインからの変動（スコアが 47 以上の場合、活動性関節症性乾癬であることを示す） ・ 簡易型 36 項目健康調査票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 ・ EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票の VAS スコア及びベースラインからの変化量 ・ 乾癬症状重症度スコアに用いられた、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）（第 2.0 版）スコア及びベースラインからの変化
	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）

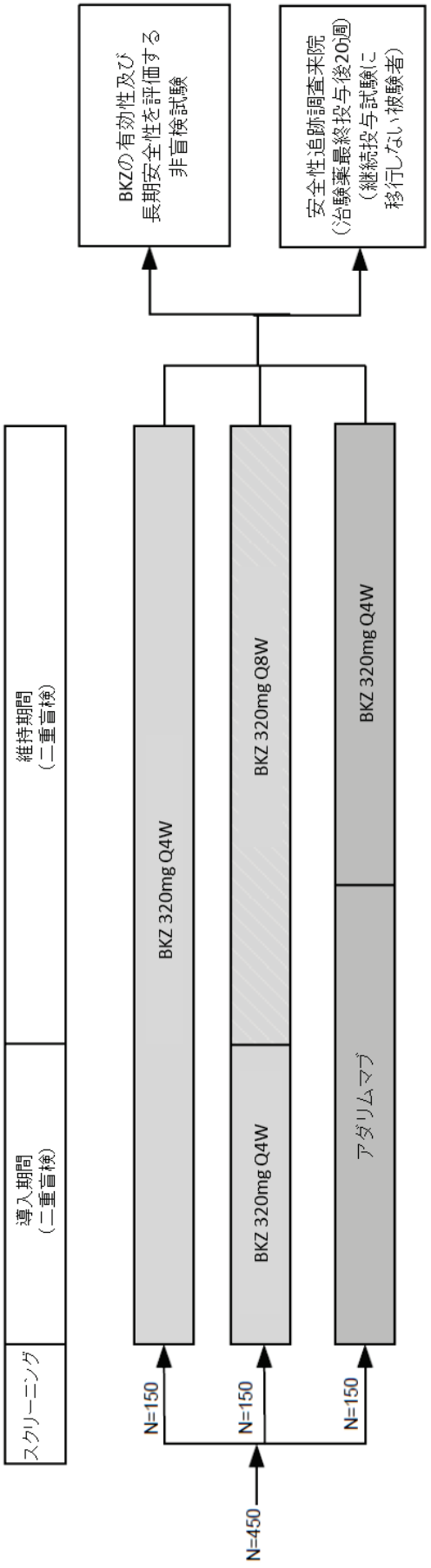
項目		内容
評価項目 (続き)	安全性	副次評価項目： · 曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象 · 曝露期間で補正した重篤な有害事象 · 曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象 その他の評価項目： · 有害事象の重症度及び頻度 · バイタルサイン · 12 誘導心電図 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · こころとからだの質問票（PHQ-9）
統計解析方法		本文書は 20■ 年■ 月■ 日でカットオフした中間報告書のデータに基づき、Week 56 までの結果がすべて含まれる。 解析対象集団の定義： ES：同意を取得した被験者 RS：無作為に割り付けられた被験者 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、ベースラインの複合主要有効性評価項目の各データを有する被験者 BKZ 解析対象集団：BKZ を 1 回以上投与された被験者 BKZ-Week 24 解析対象集団：Week 24 以降に BKZ を 1 回以上投与された被験者 MS：維持期間（Week 16 以降）に治験薬（BKZ 又はアダリムマブ）を 1 回以上投与された被験者 PPS : RS のうち、複合主要有効性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、薬物濃度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、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 解析方法： 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（スクリーニング時の測定値を含む）と定義した。Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切り替えた被験者では、BKZ 投与のベースライン値（Week 24 の測定値）も用いた。Week 24 の測定値が欠測の場合は、BKZ 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： 複合主要評価項目及び特定の副次評価項目の統計解析は、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールし、多重性を考慮した。 BKZ とアダリムマブを比較する仮説（H_1、H_2、H_3、H_4、H_5、H_6、H_7、H_8、H_9、H_{10}、H_{11} 及び H_{12}）を、両側有意水準 0.05 で検定した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	最初の 2 つの仮説（H_1 及び H_2）では、複合主要評価項目に対応する仮説検定として、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関してアダリムマブに対する BKZ の非劣性をそれぞれ検定した。非劣性について片側有意水準 0.025 で検定を行い、片側 97.5%信頼区間及び非劣性マージン 10%に基づき評価した。非劣性が確認された場合には検定の続行が可能となり、α 値を次の順序の検定に引き続き用いた。次の検定では、複合主要評価項目である Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関して、両側有意水準 0.05 でアダリムマブに対する BKZ の優越性を評価し、両方の評価項目に関して優越性が確認された場合に限り、以降の検定を続行した。 以降の検定は副次評価項目に関する仮説検定であり、アダリムマブに対する BKZ の優越性を検定した。検定順序の詳細を下図に示した。  BKZ：ビメキズマブ Note: Calculations for H_1 through H_9 were based on the combined bimekizumab arms with the sample size of 300. * indicates that in H_{10} through H_{12}, calculations were based on the bimekizumab Q4W/Q4W arm only, with a sample size of 150.

項目	内容
統計解析方法 (続き)	複合主要評価項目： 本試験の複合主要評価項目は、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率であり、RS を対象に同じ解析を行った。Week 16 の PASI スコアがベースラインと比較して 90%以上改善した被験者を PASI90 レスポンダーとし、Week 16 の IGA スコアがベースラインと比較して 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者を IGA 0/1 レスポンダーとした。主要解析は、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づき実施した。Wald 検定に基づくオッズ比及びその信頼区間を示した。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。具体的には、Week 16 より前に治験薬の投与を中止した被験者及び Week 16 時点で複合主要評価項目のデータが欠測であった被験者は、非レスポンダーとして取り扱った。 副次評価項目： 2 値変数（レスポンダー及び非レスポンダー）は、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。副次評価項目の主要解析では、特に記載がない限り欠測値の補完に NRI 法を用いた。 Week 16 及び 24 の PASI100 改善率、Week 4 の PASI75 改善率、Week 24 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率について、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いてアダリムマブに対する BKZ の優越性を検定した。 その他の評価項目： 2 値変数（レスポンダー及び非レスポンダー）は、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。連続変数は、各来院日の投与群別に記述統計量を用いて要約した。すべての評価項目に関して、欠測値の補完は、特に記載がない限り 2 値変数には NRI 法、連続変数には多重代入（MI）のマルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）／単調回帰法を用いた。順序検定の手順に含まれる評価項目に関しては、欠測値の補完を行わないデータ（OC）に基づき要約した。MI モデルが収束しない場合には、欠測値の補完に last observation carried forward（LOCF）法を用いた。 その他の評価項目のうち、特定の項目に関して、統計学的検定の実施及び推測統計量の算出を検討した。これらの検定は、多重性を考慮した検定手順に含まれていないため、算出された p 値は名目上の値であり、多重性は考慮されなかった。レスポンダーの評価項目に関しては、主要解析に従って解析した。具体的には、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 CMH 検定を用いた。CMH 検定の一般連関統計量に基づき p 値を算出し、欠測値の補完には NRI 法を用いた。 連続変数に関しては、他の連続変数に用いた MI-MCMC／単調回帰法を用いて欠測値を補完した。解析モデルは、投与群、地域及び過去の生物学的製剤の曝露の有無を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析に基づき解析した。 薬物動態： PK 評価項目は、PK-PPS を対象に解析した。血漿中 BKZ 濃度はすべて実測値に基づき投与群別及び評価時点別に要約し、欠測値の補完は行わなかった。 また、幾何平均、幾何変動係数及び幾何平均の 95%信頼区間を含む記述統計量を算出した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	免疫原性： 免疫原性は、BKZ 解析対象集団を対象に解析した。抗 BKZ 抗体の発現状況を被験者数及びその割合を用いて投与群別及び評価時点別に要約した。 安全性： 安全性評価項目は、SS を対象に要約した。また、BKZ 解析対象集団、BKZ-Week 24 解析対象集団及び MS も対象に要約した。 治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日まで（安全性追跡調査期間 20 週間を含む）に発現した有害事象を、治験薬投与後に発現した有害事象と定義した。スクリーニング評価以降に臨床的に重要な変化と判断された身体所見は有害事象として記録した。
治験責任医師	77 名
治験実施医療機関	77 医療機関（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）
公表文献	なし
治験実施期間	2018 年 1 月～継続中

図 6.4-1 試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬
Note: Refer to CSR Section 3.2.2 for treatments during the Initial Treatment Period and to CSR Section 3.2.3 for treatments during the Maintenance Treatment Period.
Note: At Week 36 and all following visits, study participants on continuous treatment with the same IMP for at least 12 weeks with a persistent IGA score ≥3 over at least a 4-week period were defined as nonresponders and should have discontinued IMP.
PS0008 Interim CSR Figure 3-1

表 6.4-2　観察・検査実施スケジュール

来院 [a]/Week 実施項目	SCR	二重盲検導入期間										二重盲検維持期間												SFU [b]
		BL	1	3	4	5, 7	8	9, 11	12	13, 15	16	17, 19	20	21, 23	24	28	32	36	40	44	48	52	56/ PEOT	
文書同意取得 [c]	X																					X [d]		
選択/除外基準の確認	X	X																						
尿中薬物検査	X																						X	
被験者背景	X																							
乾癬の既往歴	X																							
重要な既往歴及び合併症	X	X [e]																						
身体所見 [f,g]	X	X							X						X			X			X		X	X
身長		X																						
体重		X							X						X			X			X		X	
バイタルサイン [h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査/血液生化学検査	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	X		X		X		X	X
尿検査	X	X									X				X		X		X		X		X	X
12 誘導心電図	X								X						X			X			X		X	
妊娠検査 [i]	X	X			X		X		X		X		X		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 [k]	X																							
胸部 X 線検査 [l]	X																							
IGRA 結核検査	X																					X		
結核質問票	X	X							X						X			X			X		X	X
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [m]		X	X	X	X		X		X		X		X		X			X			X		X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [m]		X			X		X		X		X		X		X			X			X		X	X

表 6.4-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

来院 [a]/Week 実施項目	SCR	二重盲検導入期間										二重盲検維持期間											SFU [b]
		BL	1	3	4	5, 7	8	9, 11	12	13, 15	16	17, 19	20	21, 23	24	28	32	36	40	44	48	52	56/ PEOT	
ゲノム、プロテオミクス及びメタボロミクスバイオマーカ並びにバイオマーカー候補解析用採血 [c, m]		X	X				X		X		X											X		
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [c, m]		X																					X	
PASI	X	X	X	X	X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IGA	X	X	X	X	X		X		X		X		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	X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI		X	X	X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
PHQ-9	X	X			X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
eC-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者症状日誌	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X									
scalp-IGA		X	X [n]	X [n]	X [n]		X [n]		X [n]		X [n]		X [n]		X [n]		X [n]		X [n]		X [n]		X [n]	
mNAPSI		X			X [o]		X [o]		X [o]		X [o]		X [o]		X [o]		X [o]		X [o]		X [o]		X [o]	
pp-IGA		X			X [p]		X [p]		X [p]		X [p]		X [p]		X [p]		X [p]		X [p]		X [p]		X [p]	
EQ-5D-3L		X			X		X		X		X				X				X				X	
SF-36		X			X		X		X		X				X				X				X	
患者による乾癬の全般的評価 [q]															X		X		X		X		X	
PASE		X																					X	
PGADA [r]		X			X				X		X				X		X		X		X		X	
WPAI-SHP V2.0		X									X				X				X				X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IRT [s]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 [s]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

BKZ：ビメキズマブ、BL：ベースライン、HBcAb：B 型肝炎コア抗体、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HCV：C 型肝炎ウイルス、HCV Ab：C 型肝炎ウイルス抗体、IMP：治験薬、PEOT：早期中止、PsA：関節症性乾癬、PSO：乾癬、SCR：スクリーニング、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows of ±3 days from the first dose to the Week 24 visit. Visit windows of ±7 days from the Week 28 visit to the Week 52 visit. The SFU Visit window was ±7 days from final dose.

b The SFU Visit will occur 20 weeks after the final dose for study participants who did not enroll in the open-label study.

c All genomic, proteomic, and metabolomics samples will be stored at -80°C at the central biorepository for up to 20 years.

d A separate ICF was required to be completed for the open-label study.
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 The physical examination was performed as per CSR Section 4.8.4.5.
h Vital signs (sitting systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and body temperature) were measured prior to blood sampling, and prior to dosing, where applicable.
i Pregnancy testing consisted of serum testing at the Screening. The pregnancy test was urine at all other visits.
j Study participants 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+) were 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.
Study participants were also tested for anti-hepatitis B surface antibody.
k The HIV test results were not recorded in the eCRF.
l Screening chest x-ray occurred within 3 months prior to Screening Visit.
m All blood samples taken prior to dosing.
n The scalp-IGA was only assessed for those study participants with scalp involvement (scalp IGA score>0) at Baseline.
o The mNAPSI was assessed only in study participants with nail involvement (mNAPSI score>0) at Baseline.
p The pp-IGA was only assessed in study participants with palmoplantar involvement (pp-IGA score>0) at Baseline.
q The Patient Global Assessment of PSO was performed as part of the patient symptoms diary on a weekly basis from Screening through the Initial Treatment Period at the specified clinic visits. During the Maintenance Treatment Period this assessment was completed at the specified clinic visits.
r The PGADA was assessed for all study participants at Baseline. At all subsequent visits, the PGADA was only for study participants with PsA at Baseline (defined as a past medical history of PsA or PASE≥47).
s IMP administration was based on randomization. The dosing window was ±3 days relative to the scheduled dosing visit through Week 24. The dosing window was ±7 days from Week 28 through the end of the study.
PS0008 Interim CSR Table 3-3

6.4.2　被験者の構成

6.4.2.1　被験者の内訳

導入期間及び Week 24 までの被験者の内訳を表 6.4-3（RS）に、Week 24～56 の被験者の内訳を表 6.4-4（BKZ-Week 24 解析対象集団）に示した。

試験参加の文書同意が得られた 614 例についてスクリーニング検査を実施した。このうち、スクリーニング脱落となった 136 例を除く 478 例［全 BKZ 群 319 例（BKZ 320mg Q4W 群 158 例、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 161 例）、アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群 159 例］が無作為に割り付けられた（PS0008 Interim CSR Table 1.1.1.1、Table 1.1.1.3）。

無作為化された被験者のうち導入期間を完了した被験者は合計 457 例（95.6%）であった。いずれの投与群も導入期間を完了した被験者の割合は大きく、投与群別の割合は、全 BKZ 群 96.2%（307 例）及びアダリムマブ群 94.3%（150 例）で同程度であった。導入期間の全被験者で最も多く報告された中止理由は、有害事象（8 例、1.7%）であった。

無作為化された被験者のうち Week 24 まで完了した被験者は合計 450 例（94.1%）であった。いずれの投与群も Week 24 まで完了した被験者の割合は大きく、投与群別の割合は、全 BKZ 群 94.4%（301 例）及びアダリムマブ群 93.7%（149 例）で同程度であった。Week 16～24 の全被験者で最も多く報告された中止理由は、有害事象（4 例、0.8%）であった。

Week 24 以降に BKZ の投与を受けた 450 例のうち Week 56 まで完了した被験者は合計 419 例（93.1%）であった。いずれの投与群も Week 56 まで完了した被験者の割合は大きく、投与群別の割合は、アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群（133 例、89.3%）と比較して、BKZ 320mg Q4W 群（143 例、94.1%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（143 例、96.0%）でわずかに大きかった。Week 24～56 の全被験者で最も多く報告された中止理由は、有害事象（13 例、2.9%）であった。

表 6.4-3　導入期間及び Week 24 までの被験者の内訳–RS

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=158 n (%)	全 BKZ 群 N=319 n (%)	アダリムマブ群 N=159 n (%)	全被験者 N=478 n (%)
無作為化例	161 (100)	158 (100)	319 (100)	159 (100)	478 (100)
導入期間完了例	154 (95.7)	153 (96.8)	307 (96.2)	150 (94.3)	457 (95.6)
導入期間中止例	7 (4.3)	5 (3.2)	12 (3.8)	9 (5.7)	21 (4.4)
導入期間の中止理由					
有害事象	2 (1.2)	2 (1.3)	4 (1.3)	4 (2.5)	8 (1.7)
効果不十分	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.4)
追跡不能	0	2 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
同意撤回	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.6)	1 (0.6)	6 (1.3)
その他	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Week 24 完了例	149 (92.5)	152 (96.2)	301 (94.4)	149 (93.7)	450 (94.1)
Week 16～24 の中止例	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.9)	1 (0.6)	7 (1.5)

表 6.4-3　導入期間及び Week 24 までの被験者の内訳−RS（続き）

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=158 n (%)	全 BKZ 群 N=319 n (%)	アダリムマブ群 N=159 n (%)	全被験者 N=478 n (%)
Week 16～24 の中止理由					
有害事象	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.3)	0	4 (0.8)
効果不十分	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	(0.6)	1 (0.2)
同意撤回	1 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
その他	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、RS：無作為化解析対象集団
Note: BKZ Total includes subjects randomized to BKZ in the initial treatment period.
PS0008 Interim CSR Table 1.1.2.1

表 6.4-4　Week 24～56 の被験者の内訳−BKZ-Week 24 解析対象集団

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=149 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=152 n (%)	アダリムマブ/ BKZ 320mg Q4W 群 N=149 n (%)	全 BKZ 投与 N=450 n (%)
Week 24 投与例	149 (100)	152 (100)	149 (100)	450 (100)
Week 56 完了例	143 (96.0)	143 (94.1)	133 (89.3)	419 (93.1)
Week 24～56 の中止例	6 (4.0)	9 (5.9)	16 (10.7)	31 (6.9)
Week 24～56 の中止理由				
有害事象	3 (2.0)	4 (2.6)	6 (4.0)	13 (2.9)
効果不十分	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
追跡不能	0	2 (1.3)	5 (3.4)	7 (1.6)
同意撤回	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.7)	8 (1.8)
その他	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ
Note: BKZ Q4W/Q8W subjects switch from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
Note: ADA/BKZ subjects switch from ADA to BKZ at Week 24.
PS0008 Interim CSR Table 1.1.2.2

6.4.3　被験者背景

6.4.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（SS）を表 6.4-5 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 44.9 歳（範囲：18～83 歳）であった。被験者は男性（68.6%）、白人（88.1%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（90.4%）が多かった。全被験者の体重の平均値は 91.109kg、BMI の平均値は 30.47kg/m^2 であった。

表 6.4-5　人口統計学的特性−SS

		BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ /BKZ 320mg Q4W 群 N=159	全被験者 N=478
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	44.0 (13.5)	45.3 (13.2)	44.6 (13.3)	45.5 (14.3)	44.9 (13.6)
	中央値	43.0	45.5	44.0	44.0	44.0
	最小値, 最大値	18, 83	19, 76	18, 83	18, 72	18, 83
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18～65 歳未満	148 (91.9)	147 (93.0)	295 (92.5)	139 (87.4)	434 (90.8)
	65～85 歳未満	13 (8.1)	11 (7.0)	24 (7.5)	20 (12.6)	44 (9.2)
	85 歳以上	0	0	0	0	0
年齢グループ、n (%)	40 歳未満	65 (40.4)	58 (36.7)	123 (38.6)	59 (37.1)	182 (38.1)
	40～65 歳未満	83 (51.6)	89 (56.3)	172 (53.9)	80 (50.3)	252 (52.7)
	65 歳以上	13 (8.1)	11 (7.0)	24 (7.5)	20 (12.6)	44 (9.2)
性別、n (%)	男性	112 (69.6)	102 (64.6)	214 (67.1)	114 (71.7)	328 (68.6)
	女性	49 (30.4)	56 (35.4)	105 (32.9)	45 (28.3)	150 (31.4)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	93.155 (24.381)	89.630 (21.363)	91.409 (22.968)	90.508 (22.144)	91.109 (22.678)
	中央値	91.000	85.000	87.800	86.360	87.000
	最小値, 最大値	45.00, 237.00	47.60, 152.00	45.00, 237.00	45.60, 181.00	45.00, 237.00
体重カテゴリー、n (%)	100kg 以下	108 (67.1)	113 (71.5)	221 (69.3)	114 (71.7)	335 (70.1)
	100kg 超	53 (32.9)	45 (28.5)	98 (30.7)	45 (28.3)	143 (29.9)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	173.26 (9.32)	172.32 (9.65)	172.79 (9.48)	173.06 (10.07)	172.88 (9.67)
	中央値	174.00	173.00	174.00	175.00	174.00
	最小値, 最大値	152.0, 195.0	149.9, 192.0	149.9, 195.0	151.0, 202.0	149.9, 202.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	31.04 (7.66)	30.18 (6.86)	30.61 (7.28)	30.20 (7.02)	30.47 (7.19)
	中央値	29.85	28.99	29.54	28.73	29.40
	最小値, 最大値	18.5, 73.2	17.9, 50.4	17.9, 73.2	18.3, 59.5	17.9, 73.2
人種、n (%)	白人	140 (87.0)	140 (88.6)	280 (87.8)	141 (88.7)	421 (88.1)
	アジア人	13 (8.1)	10 (6.3)	23 (7.2)	11 (6.9)	34 (7.1)
	黒人	2 (1.2)	2 (1.3)	4 (1.3)	2 (1.3)	6 (1.3)
	その他/混血	4 (2.5)	5 (3.2)	9 (2.8)	5 (3.1)	14 (2.9)
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)	0	3 (0.6)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	18 (11.2)	12 (7.6)	30 (9.4)	16 (10.1)	46 (9.6)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	143 (88.8)	146 (92.4)	289 (90.6)	143 (89.9)	432 (90.4)
地域、n (%)	北米	74 (46.0)	73 (46.2)	147 (46.1)	71 (44.7)	218 (45.6)
	中欧/東欧	60 (37.3)	59 (37.3)	119 (37.3)	59 (37.1)	178 (37.2)
	西欧	16 (9.9)	16 (10.1)	32 (10.0)	18 (11.3)	50 (10.5)
	アジア/オーストラリア	11 (6.8)	10 (6.3)	21 (6.6)	11 (6.9)	32 (6.7)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、SS：安全性解析対象集団
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
Note: No subjects were younger than 18 years at time of informed consent.
a EudraCT age categories.
PS0008 Interim CSR Table 3.1.1.2

6.4.3.2　疾患特性

本試験のベースラインの疾患特性（SS）を表 6.4-6 に示した。

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。全被験者の病変 BSA 及び PASI スコアの平均値はそれぞれ 25.6%及び 19.81 であった。すべての被験者で IGA スコアが 3 以上であり、選択基準の要件に合致していた。

表 6.4-6　ベースラインの疾患特性−SS

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ/ BKZ 320mg Q4W 群 N=159	全被験者 N=478
病変 BSA (%)					
n	161	158	319	159	478
平均値 (標準偏差)	25.2 (12.4)	26.5 (15.9)	25.9 (14.2)	25.0 (14.4)	25.6 (14.3)
中央値	22.0	20.0	20.0	20.0	20.0
最小値, 最大値	10, 80	10, 81	10, 81	10, 76	10, 81
PASI スコア					
n	161	158	319	159	478
平均値 (標準偏差)	19.93 (6.08)	20.46 (6.93)	20.19 (6.51)	19.05 (5.94)	19.81 (6.34)
中央値	19.00	18.10	18.50	17.40	18.00
最小値, 最大値	12.0, 42.6	12.0, 44.1	12.0, 44.1	12.0, 38.0	12.0, 44.1
mNAPSI スコア [a]					
n	90	91	181	95	276
平均値 (標準偏差)	20.3 (19.9)	23.7 (23.7)	22.0 (21.9)	18.3 (18.1)	20.7 (20.7)
中央値	12.5	17.0	14.0	13.0	13.0
最小値, 最大値	1, 100	1, 128	1, 128	1, 91	1, 128
PGADA スコア [b]					
n	161	158	319	159	478
平均値 (標準偏差)	24.7 (27.9)	24.6 (28.4)	24.7 (28.1)	27.6 (30.4)	25.6 (28.9)
中央値	11.0	13.0	11.0	14.0	12.5
最小値, 最大値	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100
DLQI スコア					
n	161	158	319	159	478
平均値 (標準偏差)	10.8 (6.2)	11.1 (6.5)	10.9 (6.3)	10.5 (7.4)	10.8 (6.7)
中央値	10.0	10.0	10.0	9.0	10.0
最小値, 最大値	0, 28	1, 29	0, 29	0, 30	0, 30
罹病期間 (年)					
n	161	158	319	159	478
平均値 (標準偏差)	17.300 (10.862)	20.372 (13.247)	18.821 (12.180)	16.159 (11.942)	17.936 (12.154)
中央値	15.640	19.510	16.690	14.320	15.875
最小値, 最大値	0.57, 53.53	0.45, 56.70	0.45, 56.70	0.57, 56.55	0.45, 56.70
罹病期間、n (%)					
中央値 (15.88 年) 未満	84 (52.2)	68 (43.0)	152 (47.6)	87 (54.7)	239 (50.0)
中央値 (15.88 年) 以上	77 (47.8)	90 (57.0)	167 (52.4)	72 (45.3)	239 (50.0)
IGA スコア、n (%)					
3 (中等度)	111 (68.9)	102 (64.6)	213 (66.8)	114 (71.7)	327 (68.4)
4 (重度)	50 (31.1)	56 (35.4)	106 (33.2)	45 (28.3)	151 (31.6)
PASI スコアカテゴリー、n (%)					
20 未満	95 (59.0)	94 (59.5)	189 (59.2)	108 (67.9)	297 (62.1)
20 以上	66 (41.0)	64 (40.5)	130 (40.8)	51 (32.1)	181 (37.9)
爪病変、n (%)					
あり	90 (55.9)	91 (57.6)	181 (56.7)	95 (59.7)	276 (57.7)
なし	71 (44.1)	67 (42.4)	138 (43.3)	64 (40.3)	202 (42.3)

表 6.4-6　ベースラインの疾患特性–SS（続き）

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ/ BKZ 320mg Q4W 群 N=159	全被験者 N=478
頭皮病変、n (%)					
あり	156 (96.9)	148 (93.7)	304 (95.3)	143 (89.9)	447 (93.5)
なし	5 (3.1)	10 (6.3)	15 (4.7)	16 (10.1)	31 (6.5)
掌蹠病変、n (%)					
あり	60 (37.3)	60 (38.0)	120 (37.6)	46 (28.9)	166 (34.7)
なし	101 (62.7)	98 (62.0)	199 (62.4)	113 (71.1)	312 (65.3)
過去の生物学的製剤の使用、n (%)					
あり	50 (31.1)	50 (31.6)	100 (31.3)	53 (33.3)	153 (32.0)
なし	111 (68.9)	108 (68.4)	219 (68.7)	106 (66.7)	325 (68.0)
過去の TNF 阻害薬の使用、n (%)					
あり	10 (6.2)	14 (8.9)	24 (7.5)	14 (8.8)	38 (7.9)
なし	151 (93.8)	144 (91.1)	295 (92.5)	145 (91.2)	440 (92.1)
光線療法又は光化学療法の経験、n (%)					
あり	52 (32.3)	59 (37.3)	111 (34.8)	62 (39.0)	173 (36.2)
なし	109 (67.7)	99 (62.7)	208 (65.2)	97 (61.0)	305 (63.8)
乾癬に対する全身療法の経験、n (%)					
あり	116 (72.0)	112 (70.9)	228 (71.5)	110 (69.2)	338 (70.7)
なし	45 (28.0)	46 (29.1)	91 (28.5)	49 (30.8)	140 (29.3)
患者症状日誌：掻痒					
n	141	130	271	125	396
平均値 (標準偏差)	6.894 (2.153)	7.365 (2.039)	7.120 (2.108)	6.628 (2.495)	6.965 (2.246)
中央値	7.167	7.536	7.429	7.000	7.286
最小値, 最大値	0.00, 10.00	1.17, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
患者症状日誌：疼痛					
n	141	130	271	125	396
平均値 (標準偏差)	6.115 (2.426)	6.445 (2.686)	6.273 (2.555)	5.685 (2.913)	6.088 (2.683)
中央値	6.333	7.000	6.500	6.143	6.429
最小値, 最大値	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
患者症状日誌：落屑					
n	141	130	271	125	396
平均値 (標準偏差)	7.087 (2.049)	7.508 (2.080)	7.289 (2.071)	6.696 (2.304)	7.102 (2.162)
中央値	7.286	7.657	7.500	7.000	7.286
最小値, 最大値	0.80, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00

BKZ：ビメキズマブ、PSD：患者症状日誌、SS：安全性解析対象集団
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
Note: Duration of disease (years)=(Date of randomization−date of onset of plaque psoriasis)/365.25.
Note: Baseline nail, scalp, and palmoplantar involvement are based on the number of subjects with mNAPSI>0, scalp-IGA>0, and pp-IGA>0, respectively.
Note: PSD: In cases where there is more than one diary record completed on a particular day, all available records within the 7-day window (including any double entries on one day) are used in the calculation of weekly average scores. If this results in having more than 7 available scores to calculate the weekly average, the 7 records closest to the visit are used.
a Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI) total score for subjects with nail involvement (i.e. mNAPSI>0).
b PGADA for arthritis visual analogue scale (VAS) score.
PS0008 Interim CSR Table 3.1.2.2

6.4.4　有効性

固定順序検定に基づく複合主要評価項目及び副次評価項目の解析結果（RS）を表 6.4-7 に示した。

複合主要評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）及びすべての副次評価項目に関して、BKZ 320mg を Q4W で投与した時にアダリムマブに対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある優越性が示された（p<0.001）。また、感度分析の結果、複合主要評価項目の結果の頑健性が確認された（PS0008 Interim CSR Table 6.1.2.1、Table 6.1.2.2、Table 6.1.2.3、Table 6.1.2.4、Table 6.1.2.5、Table 6.1.2.6、Table 6.1.2.7）。

表 6.4-7　固定順序検定に基づく複合主要評価項目及び副次評価項目の解析結果–RS

検定順序	評価項目 (改善率)	来院	改善率		p 値/ 信頼区間	有意差
			全 BKZ 群 N=319 n (%)	アダリムマブ群 N=159 n (%)		
複合主要評価項目						
#1：全 BKZ vs.アダリムマブ [a]	PASI90	Week 16	275 (86.2)	75 (47.2)	(30.9, 47.7) [b]	あり
#2：全 BKZ vs.アダリムマブ [a]	IGA 0/1	Week 16	272 (85.3)	91 (57.2)	(19.7, 36.7) [b]	あり
#3：全 BKZ vs.アダリムマブ	PASI90	Week 16	275 (86.2)	75 (47.2)	<0.001	あり
#4：全 BKZ vs.アダリムマブ	IGA 0/1	Week 16	272 (85.3)	91 (57.2)	<0.001	あり
副次評価項目						
#5：全 BKZ vs.アダリムマブ	PASI100	Week 16	194 (60.8)	38 (23.9)	<0.001	あり
#6：全 BKZ vs.アダリムマブ	PASI75	Week 4	244 (76.5)	50 (31.4)	<0.001	あり
#7：全 BKZ vs.アダリムマブ	PASI100	Week 24	213 (66.8)	47 (29.6)	<0.001	あり
#8：全 BKZ vs.アダリムマブ	PASI90	Week 24	273 (85.6)	82 (51.6)	<0.001	あり
#9：全 BKZ vs.アダリムマブ	IGA 0/1	Week 24	276 (86.5)	92 (57.9)	<0.001	あり
#10：BKZ Q4W vs.アダリムマブ	PASI100	Week 24	107 (67.7)	47 (29.6)	<0.001	あり
#11：BKZ Q4W vs.アダリムマブ	PASI90	Week 24	136 (86.1)	82 (51.6)	<0.001	あり
#12：BKZ Q4W vs.アダリムマブ	IGA 0/1	Week 24	136 (86.1)	92 (57.9)	<0.001	あり

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: All tests are performed at a 2-sided alpha level of 0.05.
Note: Note: p-values/CIs are based on using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, where region and prior biologic exposure (yes/no) are used as Stratification variables.
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as nonresponders (NRI).
a Tests #1 and #2 in the sequential procedure assess noninferiority with a margin of 10%. All subsequent tests are for superiority.
b 95% CI for risk difference.
PS0008 Interim CSR Table 6.1.1.1、Table 6.1.1.2、Table 6.2.1.1、Table 6.2.2.1、Table 6.2.3.1、Table 6.2.5.1

6.4.4.1　複合主要評価項目

6.4.4.1.1　Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率

Week 16 の PASI90 改善率（RS-NRI）を表 6.4-8 に、Week 16 の IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 6.4-9 に示した。

Week 16 の PASI90 改善率は全 BKZ 群（BKZ 320mg Q4W 投与）86.2%及びアダリムマブ群 47.2%であり、Week 16 の IGA 0/1 改善率はそれぞれ 85.3%及び 57.2%であった。いずれの評価項目でも投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり、アダリムマブ群に対する全 BKZ 群の優越性が認められ（p<0.001）、本試験の主要目的は達成された。

表 6.4-8　Week 16 の PASI90 改善率−RS（NRI）

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

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders in the n (%) row (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI or IGA at the given week, and percentages are calculated accordingly (Observed Case).
Note: The evaluation of noninferiority is tested at a 1-sided alpha level of 0.025 and based on a 1-sided 97.5% CI and a noninferiority margin of 10%.
a Odds ratio: BKZ/ADA calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
c Risk Difference: BKZ/ADA calculated using stratified CMH.
PS0008 Interim CSR Table 6.1.1.2

表 6.4-9　Week 16 の IGA 0/1 改善率−RS（NRI）

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

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders in the n (%) row (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI or IGA at the given week, and percentages are calculated accordingly (Observed Case).
Note: The evaluation of noninferiority is tested at a 1-sided alpha level of 0.025 and based on a 1-sided 97.5% CI and a noninferiority margin of 10%.
a Odds ratio: BKZ/ADA calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
c Risk Difference: BKZ/ADA calculated using stratified CMH.
PS0008 Interim CSR Table 6.1.1.2

6.4.4.2　副次評価項目

6.4.4.2.1　Week 16 及び 24 の PASI100 改善率

Week 16 及び 24 の PASI100 改善率（RS-NRI）を表 6.4-10 に示した。

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

表 6.4-10 Week 16 及び 24 の PASI100 改善率−RS（NRI）

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ群 N=159
Week 16				
PASI100 改善率				
n (%)	—	—	194 (60.8)	38 (23.9)
n/Nsub (%)	—	—	194/303 (64.0)	38/148 (25.7)
アダリムマブ群に対するオッズ比 [a]	—	—	4.974	—
95%信頼区間	—	—	3.230, 7.661	—
p 値 [b]	—	—	<0.001	—
Week 24				
PASI100 改善率				
n (%)	106 (65.8)	107 (67.7)	213 (66.8)	47 (29.6)
n/Nsub (%)	106/149 (71.1)	107/149 (71.8)	213/298 (71.5)	47/147 (32.0)
アダリムマブ群に対するオッズ比 [a]	4.689	5.249	4.974	—
95%信頼区間	2.904, 7.573	3.207, 8.593	3.257, 7.594	—
p 値 [b]	<0.001 [c]	<0.001	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders in the n (%) row (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages are calculated accordingly (Observed Case).
a Odds ratio: BKZ/ADA calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
c Nominal p-value
PS0008 Interim CSR Table 6.2.1.1

6.4.4.2.2 Week 4 の PASI75 改善率

Week 4 の PASI75 改善率（RS-NRI）を表 6.4-11 に示した。

Week 4 の PASI75 改善率は、アダリムマブ群（31.4%）と比較して全 BKZ 群（76.5%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（p<0.001）。

表 6.4-11 Week 4 の PASI75 改善率−RS（NRI）

	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ群 N=159
PASI75 改善率		
n (%)	244 (76.5)	50 (31.4)
n/Nsub (%)	244/309 (79.0)	50/152 (32.9)
アダリムマブ群に対するオッズ比 [a]	7.103	—
95%信頼区間	4.637, 10.880	—
p 値 [b]	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders in the n (%) row (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages are calculated accordingly (Observed Case).
a Odds ratio: BKZ/ADA calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
PS0008 Interim CSR Table 6.2.2.1

6.4.4.2.3 Week 24 及び 56 の PASI90 改善率

Week 24 及び 56 の PASI90 改善率（RS-NRI）をそれぞれ表 6.4-12 及び表 6.4-13 に示した。

Week 24 の PASI90 改善率は、アダリムマブ群（51.6%）と比較して全 BKZ 群（85.6%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（p<0.001）。全 BKZ 群では、Week 24

に認められた PASI90 改善率が Week 56（83.7%）まで持続した。また、BKZ 320mg Q4W 群の Week 24 の PASI90 改善率は 86.1%であり、アダリムマブ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある優越性が認められた（p<0.001）。

Week 56 の PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群（84.8%）と BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（82.6%）で同程度であり、いずれの投与群でも改善率の持続が認められた。

表 6.4-12　Week 24 の PASI90 改善率−RS（NRI）

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ群 N=159
PASI90 改善率				
n (%)	137 (85.1)	136 (86.1)	273 (85.6)	82 (51.6)
n/Nsub (%)	137/149 (91.9)	136/149 (91.3)	273/298 (91.6)	82/147 (55.8)
アダリムマブ群に対するオッズ比 [a]	5.284	6.231	5.750	—
95%信頼区間	3.084, 9.054	3.515, 11.046	3.657, 9.041	—
p 値 [b]	<0.001 [c]	<0.001	<0.001	—

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders in the n (%) row (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages are calculated accordingly (Observed Case).
a Odds ratio: BKZ/ADA calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
c Nominal p-value
PS0008 Interim CSR Table 6.2.3.1

表 6.4-13　Week 56 の PASI90 改善率−RS（NRI）

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319
PASI90 改善率			
n (%)	133 (82.6)	134 (84.8)	267 (83.7)
n/Nsub (%)	133/143 (93.0)	134/140 (95.7)	267/283 (94.3)

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders in the n (%) row (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages are calculated accordingly (Observed Case).
Note: ADA/BKZ 320mg Q4W subjects are excluded from this summary.
PS0008 Interim CSR Table 6.2.4.1

6.4.4.2.4　Week 24 及び 56 の IGA 0/1 改善率

Week 24 及び 56 の IGA 0/1 改善率（RS-NRI）をそれぞれ表 6.4-14 及び表 6.4-15 に示した。

Week 24 の IGA 0/1 改善率は、アダリムマブ群（57.9%）と比較して全 BKZ 群（86.5%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（p<0.001）。全 BKZ 群では、Week 24 に認められた IGA 0/1 改善率が Week 56（82.8%）まで持続した。また、BKZ 320mg Q4W 群では Week 24 の IGA 0/1 改善率は 86.1%であり、アダリムマブ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある優越性が認められた（p<0.001）。

Week 56 の IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群（82.3%）と BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（83.2%）で同程度であり、いずれの投与群でも改善率の持続が認められた。

表 6.4-14　Week 24 の IGA 0/1 改善率−RS（NRI）

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ群 N=159
IGA 0/1 改善率				
n (%)	140 (87.0)	136 (86.1)	276 (86.5)	92 (57.9)
n/Nsub (%)	140/149 (94.0)	136/149 (91.3)	276/298 (92.6)	92/147 (62.6)
アダリムマブ群に対するオッズ比 [a]	4.779	4.724	4.762	—
95%信頼区間	2.737, 8.345	2.683, 8.318	3.014, 7.523	—
p 値 [b]	<0.001 [c]	<0.001	<0.001	—

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders in the n (%) row (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages are calculated accordingly (Observed Case).
a Odds ratio: BKZ/ADA calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
c Nominal p-value
PS0008 Interim CSR Table 6.2.5.1

表 6.4-15　Week 56 の IGA 0/1 改善率−RS（NRI）

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319
IGA 0/1 改善率			
n (%)	134 (83.2)	130 (82.3)	264 (82.8)
n/Nsub (%)	134/143 (93.7)	130/140 (92.9)	264/283 (93.3)

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders in the n (%) row (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for IGA at the given week, and percentages are calculated accordingly (Observed Case).
Note: ADA/BKZ 320mg Q4W subjects are excluded from this summary.
PS0008 Interim CSR Table 6.2.6.1

6.4.4.3　その他の評価項目

6.4.4.3.1　PASI

6.4.4.3.1.1　PASI50 改善率

PASI50 改善率（RS-NRI）は、Week 1 に全 BKZ 群 42.3%及びアダリムマブ群 10.1%であり、Week 24 にはそれぞれ 92.8%及び 83.0%であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.5）。

Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切り替えた被験者（アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群）の PASI50 改善率（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）は、Week 24 に 88.6%、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に 96.6%及び Week 56 に 89.3%であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.6）。

6.4.4.3.1.2　PASI75 改善率

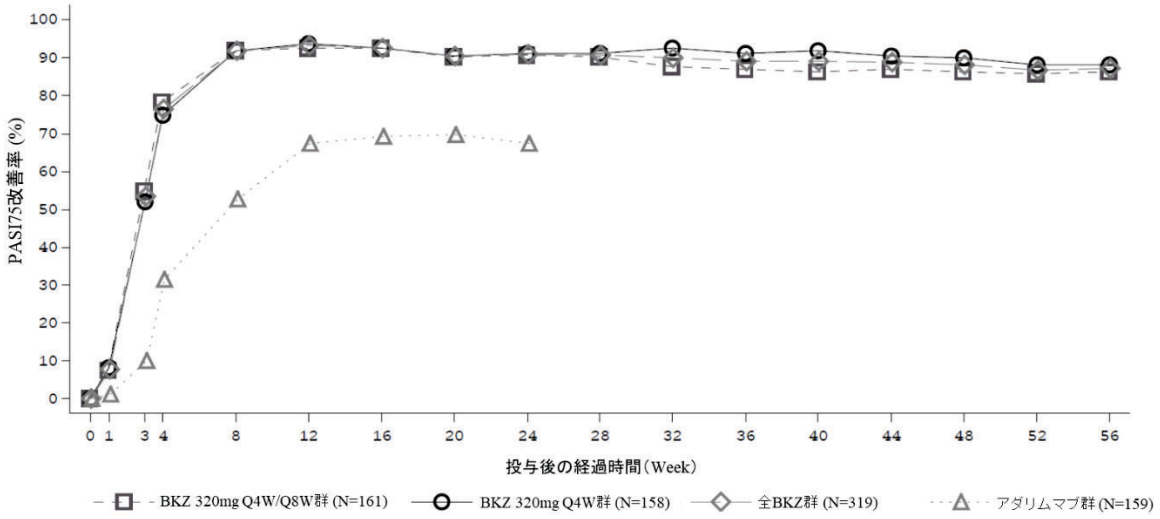
PASI75 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.4-2 に示した。

PASI75 改善率は、投与開始早期である Week 1 にアダリムマブ群（1.3%）と比較して全 BKZ 群（7.8%）で高かった（名目上の p=0.003）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.7、Table 6.3.22）。全 BKZ 群では、PASI75 改善率が速やかに上昇し、Week 24 まで一貫してアダリムマブ群より高く、Week 24 の PASI75 改善率は全 BKZ 群 90.9%及びアダリムマブ群 67.3%であった。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の PASI75 改善率は、Week 16 にそれぞれ 92.4%及び 92.5%、Week 56 にそ

れぞれ 88.0%及び 86.3%と Week 56 まで同程度の改善率が持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.7）。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の PASI75 改善率（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）は、Week 24 に 71.8%、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に 88.6%であり、BKZ を 1 回投与した後速やかに上昇した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI75 改善率が Week 28～56 まで持続し、Week 56 の PASI75 改善率（89.3%）は、BKZ 320mg Q4W 群（91.4%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（93.3%）と同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.8）。

図 6.4-2　PASI75 改善率の推移–RS（NRI）



ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: ADA group only goes to Week 24 as subjects switched to BKZ at Week 24.
PS0008 Interim CSR Figure 1.3.1

6.4.4.3.1.3　PASI90 改善率

PASI90 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.4-3 に示した。

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

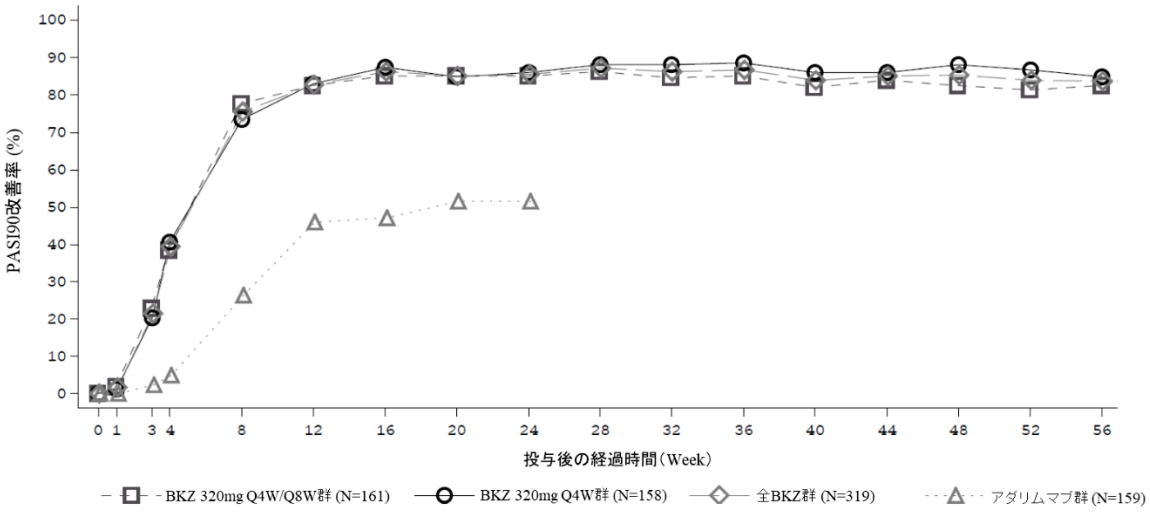
Week 16 の PASI90 レスポンダーの PASI90 改善率（MS-NRI）は、Week 56 に BKZ 320mg Q4W 群 91.3%及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 89.8%であり、改善の持続は同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.3）。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の PASI90 改善率（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）は、Week 24 に 55.0%、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に 78.5%であり、BKZ を 1 回投与した後速やかに上昇した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 投与への切替え後 16 週（Week 40）の PASI90 改善率（87.2%）が BKZ 320mg Q4W 群（89.5%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（88.6%）

と同程度であり、いずれの投与群でも Week 56（それぞれ 87.2%、88.2%及び 89.3%）まで同程度の改善率が持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.2）。

更に、アダリムマブ群の Week 24 の PASI90 非レスポンダーは、BKZ 投与への切替え後、PASI90 改善率（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）が Week 40 に 78.5%、Week 56（BKZ 投与への切替え後 32 週）に 83.1%に達した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.4）。

図 6.4-3　PASI90 改善率の推移–RS（NRI）



ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: ADA group only goes to Week 24 as subjects switched to BKZ at Week 24.
PS0008 Interim CSR Figure 1.1.1

6.4.4.3.1.4　PASI100 改善率

PASI100 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.4-4 に示した。

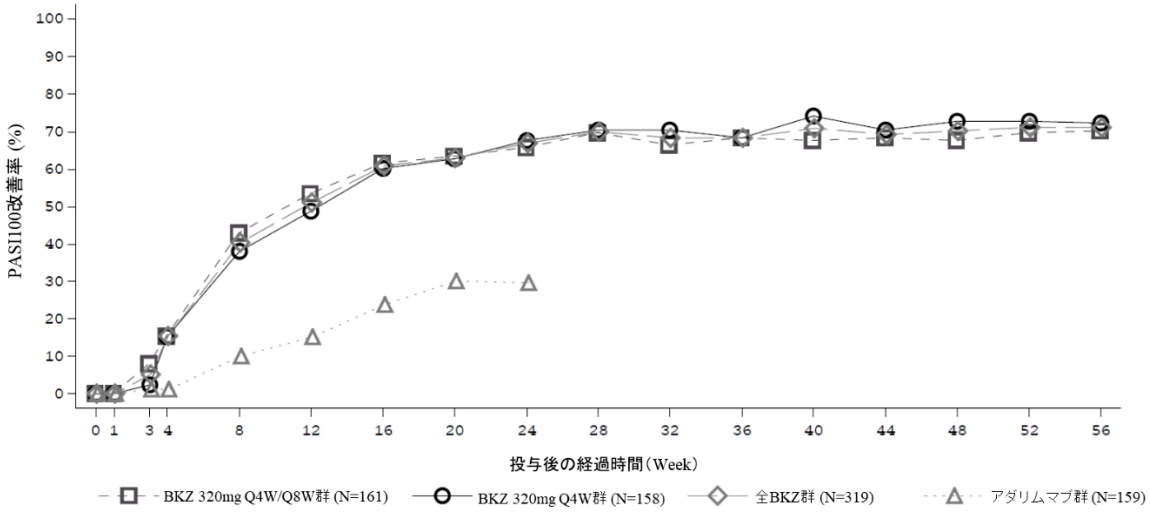
PASI100 改善率は、投与開始早期である Week 4 にアダリムマブ群（1.3%）と比較して全 BKZ 群（15.4%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.9、Table 6.3.22）。全 BKZ 群では、PASI100 改善率が速やかに上昇し、Week 24 までアダリムマブ群より高く、Week 24 の PASI100 改善率は全 BKZ 群 66.8%及びアダリムマブ群 29.6%であった。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の PASI100 改善率は、Week 16 にそれぞれ 60.1%及び 61.5%、Week 56 にそれぞれ 72.2%及び 70.2%と Week 56 まで同程度の改善率の上昇が認められた（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.9）。

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

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の PASI100 改善率（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）は、Week 24 に 31.5%、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に 53.0%であり、BKZ を 1 回投与した後速やかに上昇した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 投与への切替え後 16 週（Week 40）の PASI100 改善率（69.8%）が BKZ 320mg Q4W 群（77.0%）よりわずかに低く、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（73.2%）と同程度であった。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI100 改善率

が Week 40～56 まで持続し、Week 56 の PASI100 改善率（71.1%）は BKZ 320mg Q4W 群（75.0%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（75.8%）と同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.1.10）。

図 6.4-4　PASI100 改善率の推移–RS（NRI）



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

6.4.4.3.1.5　PASI 改善に達するまでの時間

全 BKZ 群では、アダリムマブ群と比較して導入期間に PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間（RS）が短かった（PS0008 Interim CSR Figure 1.5.3、Figure 1.5.5、Figure 1.5.7）。PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間（中央値）は、全 BKZ 群でそれぞれ 24 日、56 日及び 85 日であり、アダリムマブ群ではそれぞれ 58 日、88 日及び算出不可であった（いずれの対比較も名目上の p<0.001）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.2.1）。PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間（中央値）を Week 24 までの期間で解析した場合に、導入期間と比較して差は認められなかった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.2.2）。

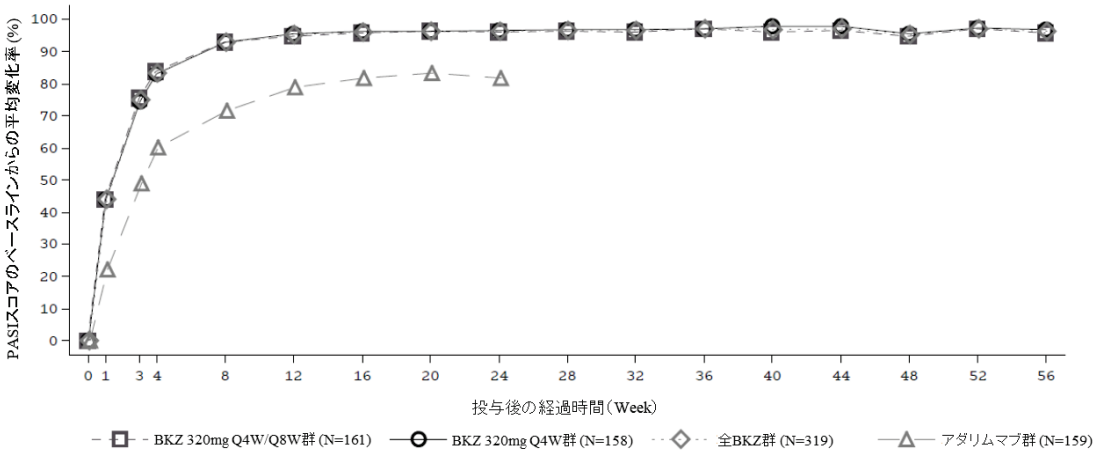
6.4.4.3.1.6　PASI スコア

PASI スコアのベースラインからの平均変化率の推移（RS-MI）を図 6.4-5 に示した。

PASI スコアのベースラインからの平均変化量及び平均変化率は、Week 1～16 までアダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で一貫して高かった。Week 24 の PASI スコアのベースラインからの平均変化率は、全 BKZ 群–96.27%及びアダリムマブ群–81.87%であった。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、PASI スコアのベースラインからの平均変化率が Week 16 にそれぞれ–96.37%及び–95.90%であり、Week 56 まで同程度で持続した（それぞれ–96.82%及び–95.78%）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.3.1）。Week 1、3、4、8、12 及び 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率を全 BKZ 群とアダリムマブ群で比較した場合、いずれの評価時点でも名目上の p<0.001 であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.22）。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI スコアのベースラインからの平均変化率（BKZ-Week 24 解析対象集団-MI）が Week 24 に−82.03%、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に−93.99%であり、BKZ 投与への切替え後改善した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、Week 28 の PASI スコアが Week 56 にかけてより改善し、Week 56 の PASI スコアのベースラインからの平均変化率は−98.47%であり、BKZ 320mg Q4W 群（−96.96%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（−96.66%）と同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.3.2）。

図 6.4-5　PASI スコアのベースラインからの平均変化率の推移–RS（MI）



ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、RS：無作為化解析対象集団
Note: ADA group only goes to Week 24 as subjects switched to BKZ at Week 24.
PS0008 Interim CSR Figure 1.1.3

PASI スコアが 2 以下の被験者の割合（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 3 にアダリムマブ群（4.4%）と比較して全 BKZ 群（26.0%）で大きかった（名目上の p<0.001）。全 BKZ 群では、導入期間に PASI スコアが 2 以下の被験者の割合が速やかに増加し、アダリムマブ群と比較して大きかった（いずれの対比較も名目上の p<0.001）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.3.3、Table 6.3.22）。Week 24 に PASI スコアが 2 以下の被験者の割合は、全 BKZ 群 86.5%及びアダリムマブ群 55.3%であった。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、PASI スコアが 2 以下の被験者の割合が Week 16 にそれぞれ 88.6%及び 87.0%であり、Week 56 まで同程度で持続した（それぞれ 85.4%及び 83.9%）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.3.3）。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI スコアが 2 以下の被験者の割合（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）は、Week 24 に 59.1%、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に 79.2%であり、BKZ 投与への切替え後増加した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI スコアが 2 以下の被験者の割合が Week 56 にかけてより増加し（86.6%）、BKZ 320mg Q4W 群（88.8%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（90.6%）と同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.3.4）。

PASI スコアが 1 以下の被験者の割合（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 4 にアダリムマブ群（1.9%）と比較して全 BKZ 群（27.0%）で大きく、Week 24 まで大きいまま持続した。Week 24 に PASI スコアが 1 以下の被験者の割合は、全 BKZ 群 79.6%及びアダリムマブ群 42.1%であった。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、PASI スコアが 1 以下の被験者の割合が Week 24 にそれぞれ 81.0%及び 78.3%であり、Week 56 まで持続した（それぞれ 79.1%及び 76.4%）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.3.3）。

6.4.4.3.2 IGA

6.4.4.3.2.1 IGA 0/1 改善率

IGA 0/1 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.4-6 に示した。

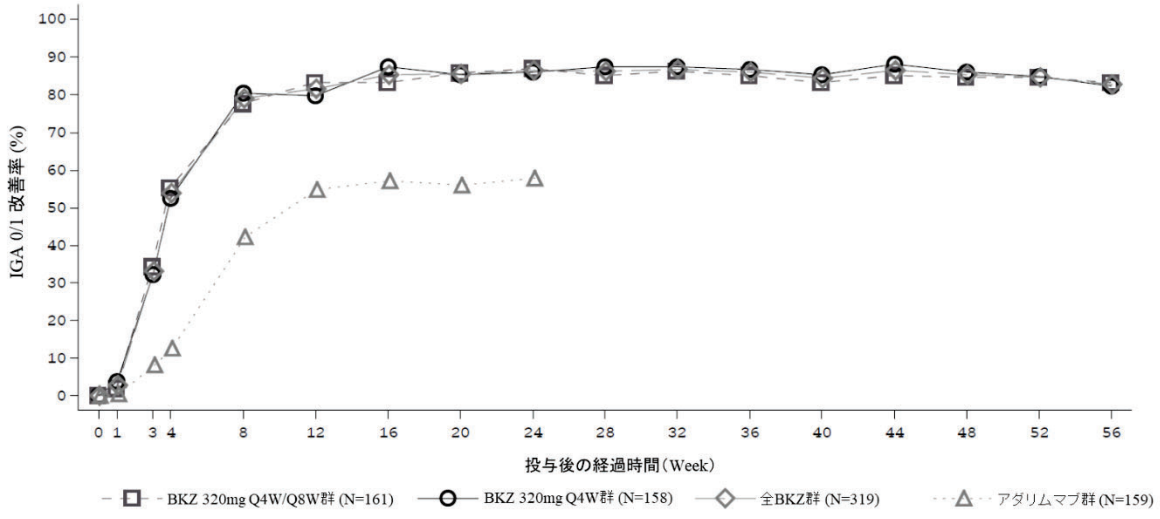
IGA 0/1 改善率は、投与開始早期である Week 3 にアダリムマブ群（8.2%）と比較して全 BKZ 群（33.2%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.4.3、Table 6.3.22）。全 BKZ 群では、IGA 0/1 改善率が速やかに上昇し、Week 24 までアダリムマブ群より全評価時点で高く、Week 24 の IGA 0/1 改善率は全 BKZ 群 86.5%及びアダリムマブ群 57.9%であった。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の IGA 0/1 改善率は、Week 16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

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

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

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

図 6.4-6 IGA 0/1 改善率の推移–RS（NRI）



ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: ADA group only goes to Week 24 as subjects switched to BKZ at Week 24.
PS0008 Interim CSR Figure 1.4.1

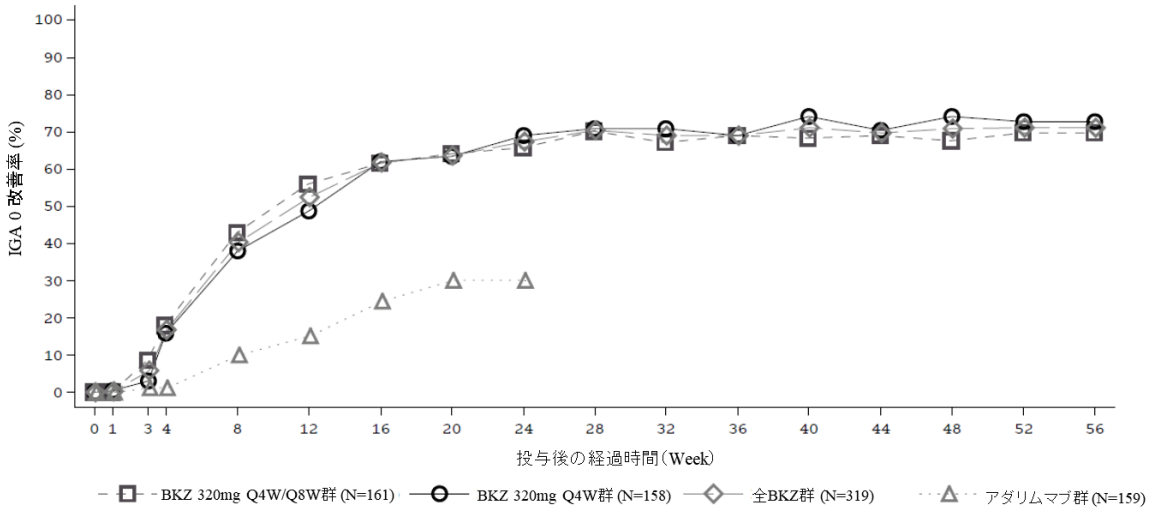
6.4.4.3.2.2　IGA 0 改善率

IGA 0 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.4-7 に示した。

IGA 0改善率は、投与開始早期であるWeek 4にアダリムマブ群（1.3%）と比較して全BKZ群（16.9%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.4.1、Table 6.3.22）。全 BKZ 群では、IGA 0 改善率が速やかに上昇し、Week 24 までアダリムマブ群より高く、Week 24 の IGA 0 改善率は全BKZ群67.4%及びアダリムマブ群30.2%であった。BKZ 320mg Q4W群及びBKZ 320mg Q4W/Q8W群の IGA 0 改善率は、Week 16 にそれぞれ 62.0%及び 61.5%、Week 56 にそれぞれ 72.8%及び 69.6%と Week 56 まで改善率の上昇が認められた（PS0008 Interim CSR Table 6.3.4.1）。

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

図 6.4-7　IGA 0 改善率の推移−RS（NRI）



ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: ADA group only goes to Week 24 as subjects switched to BKZ at Week 24.
PS0008 Interim CSR Figure 1.4.3

6.4.4.3.2.3　IGA スコア

Week 24 に IGA スコアがベースラインの 3（中等度）又は 4（重度）から 0（消失）に変化した被験者の割合（RS-OC）は、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で大きかった。IGA スコアが 3 から 0 に変化した被験者の割合は、全 BKZ 群 44.5%及びアダリムマブ群 23.9%、4 から 0 に変化した被験者の割合はそれぞれ 22.9%及び 6.3%であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.4.7）。

6.4.4.3.2.4　scalp-IGA 0/1 改善率

scalp-IGA 0/1改善率は、ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみを対象に評価した。scalp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で Week 1 に速やかに上昇し、導入期間及び Week 24 まで継続して高かった。scalp-IGA 0/1 改善率は、投与開始早期である Week 1 にアダリムマブ群（9.4%）と比較して全 BKZ 群（25.0%）で高かった。全 BKZ 群では、scalp-IGA 0/1

改善率が速やかに上昇し、Week 16 に全 BKZ 群 86.5%及びアダリムマブ群 67.4%（名目上の p<0.001）とアダリムマブ群より高く、Week 24（それぞれ 86.8%及び 68.8%）まで継続してアダリムマブ群より高かった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.5.1、Table 6.3.22）。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の scalp-IGA 0/1 改善率は、Week 16 にそれぞれ 88.0%及び 85.1%、Week 56 にそれぞれ 81.0%及び 83.8%と Week 56 まで同程度の改善率が持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.5.1）。

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

6.4.4.3.2.5 pp-IGA 0/1 改善率

pp-IGA 0/1 改善率は、ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみを対象に評価した。pp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、Week 4 に全 BKZ 群でアダリムマブ群より上昇し、導入期間及び Week 24 まで継続してアダリムマブ群より上昇した。pp-IGA 0/1 改善率は、投与開始早期である Week 4 にアダリムマブ群（41.2%）と比較して全 BKZ 群（57.8%）で高かった。全 BKZ 群では、pp-IGA 0/1 改善率が上昇し、Week 16 に全 BKZ 群 83.3%及びアダリムマブ群 70.6%（名目上の p=0.070）とアダリムマブ群より数値的に高く、Week 24（それぞれ 82.2%及び 76.5%）まで継続してアダリムマブ群より高かった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.6.1、Table 6.3.22）。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の pp-IGA 0/1 改善率は、Week 16 にそれぞれ 82.6%及び 84.1%であり、BKZ 320mg Q4W 群では Week 56（84.8%）まで改善率が持続し、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 56（75.0%）にかけて低下した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.6.1）。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の pp-IGA 0/1 改善率（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）は、Week 24 に 81.3%、Week 32（BKZ を 2 回投与後の評価時点）に 93.8%に上昇した。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、Week 32 の pp-IGA 0/1 改善率が Week 56（93.8%）まで持続し、BKZ 320mg Q4W 群（86.7%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（86.8%）と比較して高かった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.6.2）。

6.4.4.3.3 病変 BSA

ベースラインの病変 BSA の平均値（RS-MI）は、BKZ 320mg Q4W 群（26.5%）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（25.2%）、全 BKZ 群（25.9%）及びアダリムマブ群（25.0%）で同程度であった。病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は、Week 16 に全 BKZ 群−24.5%（−93.95%）及びアダリムマブ群−18.7%（−74.50%）であり、Week 1～16 までアダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で一貫して大きく改善し、Week 24 でも同程度であった。病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）の改善は Week 16～56 まで持続し、Week 56 に BKZ 320mg Q4W 群−25.8%（−95.55%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群−23.8%（−93.97%）であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.7.1）。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、Week 24 から病変 BSA のベースラインからの改善が認められ、ベースラインからの平均変化量（平均変化率）（BKZ-Week 24 解析対象集団-MI）は Week 24 に−20.0%（−78.81%）、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に−22.5%（−90.01%）であった。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）がおおむね Week 56［−24.5%（−98.15%）］まで更に改善した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.7.2）。

病変 BSA が 1%以下の被験者の割合（RS-NRI）は、Week 16 にアダリムマブ群（40.9%）と比較して全 BKZ 群（71.8%）で大きかった。Week 16 に認められた病変 BSA の改善（平均 BSA スコアが 1%以下）は、全 BKZ 群で Week 56 まで持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.7.1、Table 6.3.7.3）。

6.4.4.3.4 IGA×病変 BSA

ベースラインの IGA×病変 BSA の平均値（RS-LOCF）は、BKZ 320mg Q4W 群（90.4）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（85.6）、全 BKZ 群（88.0）及びアダリムマブ群（83.9）で同程度であった。IGA×病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は、Week 16 に全 BKZ 群−84.9（−95.95%）及びアダリムマブ群−68.7（−82.01%）であり、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で大きく改善した。IGA×病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）の改善は Week 16～56 まで持続し、Week 56 に BKZ 320mg Q4W 群−87.3（−95.05%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群−81.8（−94.97%）であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.8.1）。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、Week 24 から IGA×病変 BSA のベースラインからの改善が認められ、ベースラインからの平均変化量（平均変化率）（BKZ-Week 24 解析対象集団-MI）は Week 24 に−71.2（−84.46%）、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に−78.7（−94.27%）であった。アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、IGA×病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）の改善が Week 56［−82.9（−99.06%）］までおおむね持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.8.2）。

6.4.4.3.5 DLQI

6.4.4.3.5.1 DLQI 改善率

ベースラインに DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（RS-NRI）は小さく、投与群間で同程度であった。DLQI 改善率は、全 BKZ 群で Week 12 まで速やかに上昇し、Week 24 まで継続して徐々に上昇した。DLQI 改善率は、Week 1～24 まで、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で高く、Week 16 の DLQI 改善率は全 BKZ 群 63.0%及びアダリムマブ群 46.5%であった（名目上の $p<0.001$）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.10.1、Table 6.3.22）。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の DLQI 改善率は、Week 16 にそれぞれ 62.0%及び 64.0%、Week 56 にそれぞれ 74.1%及び 78.9%と Week 56 まで上昇が認められた（PS0008 Interim CSR Table 6.3.10.1）。

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

6.4.4.3.5.2 DLQI スコア

ベースラインの DLQI スコアの平均値（RS-MI）は、全 BKZ 群（10.9）及びアダリムマブ群（10.5）で同程度であった。DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始早期である Week 3 にアダリムマブ群（−3.7）と比較して全 BKZ 群（−6.7）で大きく改善し、Week 16 には全 BKZ 群−9.3 及びアダリムマブ群−7.4 であった（名目上の $p<0.001$）（PS0008 Interim CSR Table 6.3.9.1、Table 6.3.22）。Week 24 には全 BKZ 群−9.5 及びアダリムマブ群−7.6 であり、全 BKZ 群で DLQI スコアの改善が大きかった。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の DLQI スコアのベースライ

ンからの平均変化量は、Week 16 にそれぞれ−9.6 及び−9.1、Week 56 にそれぞれ−10.2 及び−9.7 と Week 56 まで同程度の改善が持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.9.1）。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、DLQI スコアのベースラインからの平均変化量（BKZ-Week 24 解析対象集団-MI）が Week 24 に−7.6、Week 32（BKZ を 2 回投与後の評価時点）に−8.9 に改善し、Week 56（−9.7）には更に改善した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.9.2）。

6.4.4.3.6 患者症状日誌

全 BKZ 群では、疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率（RS-NRI）が Week 3 までに速やかに上昇し、Week 24 まで一定の改善率が持続した。PSD 改善率は Week 1～16 までアダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で高く、Week 24 まで持続した。Week 16 の群間比較では疼痛で名目上の p=0.010、掻痒で名目上の p<0.001 及び落屑で名目上の p<0.001 であった。注目すべきこととして、全 BKZ 群では半数以上の被験者が投与開始早期である Week 3 に患者症状日誌の各項目（疼痛、掻痒及び落屑）でレスポンダーであった。患者症状日誌の他のすべての項目でも疼痛、掻痒及び落屑の結果と一貫した結果が認められた（PS0008 Interim CSR Table 6.3.14.1、Table 6.3.22）。

全 BKZ 群では、Week 1～24 まで疼痛、掻痒及び落屑スコアが一貫して改善した。Week 16 及び 24 の疼痛、掻痒及び落屑スコアのベースラインからの減少（RS-MI）は、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で大きかった。患者症状日誌の他のすべての項目でも疼痛、掻痒及び落屑スコアの結果と一貫した傾向が認められた（PS0008 Interim CSR Table 6.3.13.1）。

6.4.4.3.7 mNAPSI

6.4.4.3.7.1 mNAPSI 改善率

mNAPSI90 改善率（RS-NRI）は、Week 16 にアダリムマブ群（27.4%）と比較して全 BKZ 群（33.7%）で数値的に高く（名目上の p=0.474）、Week 24 には全 BKZ 群 60.8%及びアダリムマブ群 47.4%であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.16.3、Table 6.3.22）。Week 24 の mNAPSI90 改善率は、全 BKZ 群で Week 56（61.9%）まで持続した。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の mNAPSI90 改善率は、Week 16 にそれぞれ 31.9%及び 35.6%であった。Week 16 以降、BKZ 320mg Q4W 群では mNAPSI90 改善率が Week 56（71.4%）まで継続して上昇したが、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 24（62.2%）に上昇した後、Week 32（52.2%）に低下し、Week 56（52.2%）まで持続した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.16.3）。

mNAPSI100 改善率（RS-NRI）は、Week 16 にアダリムマブ群（22.1%）と比較して全 BKZ 群（29.8%）で数値的に高く（名目上の p=0.299）、Week 24 には全 BKZ 群 52.5%及びアダリムマブ群 38.9%であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.16.5、Table 6.3.22）。Week 24 の mNAPSI100 改善率は、全 BKZ 群で Week 56（56.9%）まで持続した。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の mNAPSI100 改善率は、Week 16 にそれぞれ 25.3%及び 34.4%であった。Week 16 以降、BKZ 320mg Q4W 群では mNAPSI100 改善率が Week 56（69.2%）まで継続して上昇したが、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 24 に 54.4%に上昇した後、Week 56 に 44.4%まで低下した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.16.5）。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率（BKZ-Week 24 解析対象集団-NRI）は、BKZ 投与への切替え後更に上昇し、Week 56 に BKZ 320mg Q4W 群と同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.16.4、Table 6.3.16.6）。

mNAPSI75 改善率には、mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率とおおむね同様の傾向が認められた（PS0008 Interim CSR Table 6.3.16.1、Table 6.3.16.2）。

6.4.4.3.7.2 mNAPSI スコア

ベースラインの mNAPSI スコアの平均値は、アダリムマブ群（18.3）と比較して全 BKZ 群（22.0）でわずかに高かった。mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量（RS-MI）は、Week 16 にアダリムマブ群（−10.6）と比較して全 BKZ 群（−14.5）で数値的に大きく改善し（名目上の p=0.271）、Week 24 には全 BKZ 群−18.1 及びアダリムマブ群−12.9 であった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.15.1、Table 6.3.22）。

ベースラインの mNAPSI スコアの平均値は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（20.3）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（23.7）でわずかに高かった。mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量（RS-MI）は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（−12.9）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（−16.2）でわずかに高かった。いずれの投与群でも mNAPSI スコアの改善が継続して認められ、Week 56 の mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（−15.8）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（−20.9）で高かった（PS0008 Interim CSR Table 6.3.15.1）。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群では、mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量（BKZ-Week 24 解析対象集団-MI）が Week 24（−13.0）から Week 56（−16.3）にかけて更に改善した（PS0008 Interim CSR Table 6.3.15.2）。

6.4.4.3.8 部分集団解析

一部の部分集団では被験者数が相対的に少ないものの、すべての部分集団において、Week 16 及び 24 の PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率にアダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で臨床的に意義のある改善が認められた。Week 56 までの PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率は、すべての部分集団において BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群でおおむね同程度であった。Week 24〜56 に BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では高体重グループ（体重 100kg 超）で改善率が低かったが、BKZ 320mg Q4W 群では体重に関わらず同程度の改善率が認められた（PS0008 Interim CSR Table 6.4.2.1、Table 6.4.3.1、Table 6.4.4.1）。

6.4.5 薬物動態

6.4.5.1 血漿中 BKZ 濃度

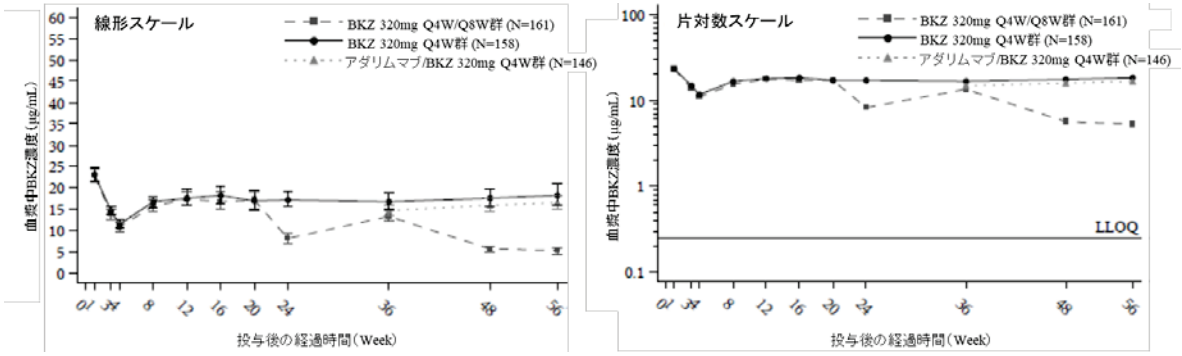
導入期間+維持期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 6.4-8 に示した。

幾何平均血漿中 BKZ 濃度は線形に上昇し、Week 12〜16 に定常状態に達した。各来院時点の血漿中 BKZ 濃度は、予想された濃度範囲内であった。

BKZ 320mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度は、予想されたとおり、Week 56 まで定常状態がおおむね維持された。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 20 以降に新たな定常状態に達するまで低下し、Week 56 までトラフ値が低かった。

アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切替え後、BKZ 320mg Q4W 群と同様の推移を示した。

図 6.4-8　導入期間+維持期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、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: ADA/BKZ arm switched from ADA to BKZ at Week 24.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint.
Note: Values BLQ are replaced by the value of LLOQ/2=0.125ug/ml in the calculations of geometric mean and confidence intervals.
PS0008 Interim CSR Figure 1.9.1

6.4.6　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（BKZ 解析対象集団）を表 6.4-16 に示した。

導入期間にいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は、BKZ 320mg Q4W 群 23.4%及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 22.4%であり、導入期間+維持期間ではそれぞれ 38.0%及び 39.1%であった。ベースラインの抗 BKZ 抗体発現率は低く、いずれの投与群でも BKZ 投与後に抗体価がベースラインの 2.07 倍超に上昇した被験者はいなかった。

抗 BKZ 抗体陽性の被験者では、抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度がわずかに低かった（PS0008 Interim CSR Figure 1.9.2）。BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、有効性の評価項目である PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率に対して、抗 BKZ 抗体陽性による明らかな影響は認められなかった（PS0008 Interim CSR Table 6.4.2.2、Table 6.4.3.2、Table 6.4.4.2）。

表 6.4-16　抗 BKZ 抗体の発現状況−BKZ 解析対象集団

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=158 n (%)	アダリムマブ/ BKZ 320mg Q4W 群 N=149 n (%)
導入期間 [a]			
抗体陽性	36 (22.4)	37 (23.4)	—
抗体陰性	125 (77.6)	120 (75.9)	—
合計	161 (100)	157 (99.4)	—
導入期間+維持期間 [a]			
抗体陽性	63 (39.1)	60 (38.0)	32 (21.5)
抗体陰性	98 (60.9)	97 (61.4)	114 (76.5)
合計	161 (100)	157 (99.4)	146 (98.0)
導入期間 (有効性サブグループ解析) [b]			
抗体陽性	14 (8.7)	15 (9.5)	—
抗体陰性	146 (90.7)	142 (89.9)	—
合計	160 (99.4)	157 (99.4)	—
導入期間+維持期間 (有効性サブグループ解析) [b]			
抗体陽性	38 (23.6)	47 (29.7)	16 (10.7)
抗体陰性	123 (76.4)	110 (69.6)	130 (87.2)
合計	161 (100)	157 (99.4)	146 (98.0)
サブカテゴリー別抗 BKZ 抗体発現状況			
1. 投与前陰性/投与後の全評価時点で陰性	82 (50.9)	84 (53.2)	101 (67.8)
2. 投与前陰性/投与後いずれかの評価時点で陽性	61 (37.9)	58 (36.7)	28 (18.8)
3. 投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性	1 (0.6)	0	1 (0.7)
4. 投与前陽性/投与後いずれかの評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍以下)	2 (1.2)	2 (1.3)	4 (2.7)
5. 投与前陽性/投与後いずれかの評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍超)	0	0	0
6. 投与前陽性/投与後欠測又は陰性	0	0	1 (0.7)
7. 投与後陽性合計 (カテゴリー2 及び 5)	61 (37.9)	58 (36.7)	28 (18.8)
8. 投与前陽性合計 (カテゴリー3、4 及び 5)	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (3.4)
9. 欠測	15 (9.3)	14 (8.9)	14 (9.4)

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、SFU：安全性追跡調査
Note: ADA/BKZ subjects switch from ADA to BKZ at Week 24.
Note: The threshold that was determined to distinguish between unaffected antibody positive and antibody boosted positive is a 2.07 fold difference. A reported baseline value of <100 was seen as 100 for this calculation.
Note: Missing category includes subjects who are antibody negative at baseline, are not positive at any post-baseline visit, and have at least one missing post-treatment assessment.
Note: Data from SFU visits was not considered for this table.
a Overall Positive is defined as having at least one value that is confirmed positive during the treatment period. Overall Negative is defined as having no values that are confirmed positive at any time in the treatment period. The treatment period does not include Baseline/pre-treatment samples or SFU.
b Overall Positive is defined as having at least two values that are confirmed positive during the treatment period. Overall Negative is defined as those not meeting the definition of Positive. The treatment period does not include Baseline/pre-treatment samples or SFU.
PS0008 Interim CSR Table 10.1.1.1、Table 10.1.1.3

6.4.7　安全性

6.4.7.1　曝露状況

Week 24 までの治験薬の曝露状況（SS）を表 6.4-17 に、導入期間+維持期間の治験薬の曝露状況（BKZ 解析対象集団）を表 6.4-18 に示した。

導入期間の治験薬曝露期間の中央値は、全 BKZ 群 112.0 日及びアダリムマブ群 113.0 日であった（PS0008 Interim CSR Table 5.1.1.1）。Week 24 までの治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 320mg Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で各 168.0 日、アダリムマブ群で 169.0 日であった。導入期間+維持期間の治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 320mg Q4W 投与 222.0 日及び BKZ 320mg Q8W 投与 280.0 日であった。

表 6.4-17　Week 24 までの治験薬の曝露状況−SS

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161	BKZ 320mg Q4W 群 N=158	全 BKZ 群 N=319	アダリムマブ群 N=159
治験薬の曝露期間 (日)、n	161	158	319	159
平均値 (標準偏差)	162.6 (23.3)	163.7 (22.1)	163.1 (22.7)	162.2 (28.8)
中央値	168.0	168.0	168.0	169.0
最小値, 最大値	28, 189	23, 177	23, 189	14, 183
総曝露期間 (人年)	71.7	70.8	142.5	70.6
リスク曝露期間 (人年)	73.2	72.2	145.3	72.4

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団
Note: Study medication duration is defined as Date of last dose of active medication prior to Week 24 visit−Date of first dose in the Initial Period+28 days (for BKZ Q4W)/+56 days (for BKZ Q8W)/+14 days (for ADA). If this calculation extends to a date beyond the final visit date, the duration is corrected to only go to the final visit date. Total study medication duration is a subset of time at risk, excluding non-treated periods.
Note: Subjects in the BKZ 320mg Q4W/Q8W arm switch to Q8W at Week 16.
PS0008 Interim CSR Table 5.1.1.2

表 6.4-18　導入期間+維持期間の治験薬の曝露状況−BKZ 解析対象集団

	BKZ 320mg Q8W 投与 N=154	BKZ 320mg Q4W 投与 N=468	全 BKZ 投与 N=468
治験薬の曝露期間 (日)、n	154	468	468
平均値 (標準偏差)	265.0 (50.2)	230.3 (119.4)	318.0 (99.6)
中央値	280.0	222.0	390.0
最小値, 最大値	10, 294	23, 402	23, 407
総曝露期間 (人年)	111.7	295.1	407.4
リスク曝露期間 (人年)	115.8	304.0	419.6

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ
Note: Study medication duration is defined as Date of last dose of BKZ−Date of first dose (in BKZ treatment period for subjects randomized to ADA/BKZ)+28 days (for BKZ Q4W)/+56 days (for BKZ Q8W). If this calculation extends to a date beyond the final visit date, the duration is corrected to only go to the final visit date. Total study medication duration is a subset of time at risk, excluding non-treated periods.
Note: BKZ 320mg Q4W includes the BKZ Q4W medication taken in all three randomized treatment arms.
PS0008 Interim CSR Table 5.1.1.3

6.4.7.2　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。

6.4.7.2.1　有害事象発現例数の概要

Week 24 までの有害事象発現例数の概要（SS）を表 6.4-19 に、導入期間+維持期間の有害事象発現例数の概要（BKZ 解析対象集団）を表 6.4-20 に示した。

導入期間の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は、全 BKZ 群とアダリムマブ群で同程度であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は、いずれの投与群でも低く、同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.1.3）。

Week 24 までのすべての有害事象発現率は、全 BKZ 群（71.5%）及びアダリムマブ群（69.8%）で同程度であった。重篤な有害事象発現率は、全 BKZ 群（1.6%）及びアダリムマブ群（3.1%）で同程度であった。

導入期間+維持期間のすべての有害事象発現率は、BKZ 320mg Q8W 投与（77.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 投与（73.1%）でわずかに低かった。

表 6.4-19　Week 24 までの有害事象発現例数の概要−SS

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W 群 N=158 n (%) [#]	全 BKZ 群 N=319 n (%) [#]	アダリムマブ群 N=159 n (%) [#]
すべての有害事象	116 (72.0) [383]	112 (70.9) [348]	228 (71.5) [731]	111 (69.8) [343]
重篤な有害事象	1 (0.6) [1]	4 (2.5) [4]	5 (1.6) [5]	5 (3.1) [6]
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (3.7) [6]	3 (1.9) [5]	9 (2.8) [11]	5 (3.1) [5]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	46 (28.6) [104]	41 (25.9) [79]	87 (27.3) [183]	38 (23.9) [88]
高度の有害事象	2 (1.2) [4]	3 (1.9) [4]	5 (1.6) [8]	5 (3.1) [6]
死亡	0	0	0	1 (0.6) [1]
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (0.6) [1]

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: [#] 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.
PS0008 Interim CSR Table 8.1.1.1

表 6.4-20　導入期間+維持期間の有害事象発現例数の概要−BKZ 解析対象集団

	BKZ 320mg Q8W 投与 N=154 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W 投与 N=468 n (%) [#]	全 BKZ 投与 N=468 n (%) [#]
すべての有害事象	119 (77.3) [373]	342 (73.1) [1218]	381 (81.4) [1591]
重篤な有害事象	8 (5.2) [9]	16 (3.4) [19]	24 (5.1) [28]
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (3.2) [5]	14 (3.0) [16]	19 (4.1) [21]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	46 (29.9) [82]	142 (30.3) [321]	167 (35.7) [403]
高度の有害事象	10 (6.5) [11]	17 (3.6) [24]	26 (5.6) [35]
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、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: BKZ 320mg Q4W includes all events occurring during BKZ Q4W treatment in all three randomized treatment arms.
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.
PS0008 Interim CSR Table 8.1.1.2.1

維持期間のすべての有害事象発現率（MS）は、BKZ 320mg Q8W 投与（119/154 例、77.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 投与（114/153 例、74.5%）でわずかに低かった。重篤な有害事象発現率も BKZ 320mg Q8W 投与（8/154 例、5.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 投与（3/153 例、2.0%）でわずかに低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は低く、BKZ 320mg Q4W 投与（4/153 例、2.6%）及び BKZ 320mg Q8W 投与（5/154 例、3.2%）で同程度であり、治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率はそれぞれ 30.7%（47/153 例）及び 29.9%（46/154 例）で同程度であった。高度の有害事象発現率は、BKZ 320mg Q8W 投与（10/154 例、6.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 投与（6/153 例、3.9%）でわずかに低かった。維持期間に死亡及び死亡に至った有害事象の報告はなかった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.1.4）。

Week 24～56 の有害事象は、投与の切替え後の経過時間をアダリムマブの最終投与後日数として算出し、アダリムマブの半減期の約 5 倍に相当する 70 日以内及び 70 日超の発現時期別に評価した。Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切り替えた被験者のすべての有害事象発現率

（BKZ-Week 24 解析対象集団）は、アダリムマブの最終投与後日数が 70 日以内（67/149 例、45.0%）と比較して 70 日超（90/145 例、62.1%）で高かった。重篤な有害事象発現率はアダリムマブの最終投与後日数が 70 日以内 2.0%（3/149 例）及び 70 日超 4.1%（6/145 例）、高度の有害事象発現率はそれぞれ 3.4%（5/149 例）及び 2.8%（4/145 例）、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率はそれぞれ 2.7%（4/149 例）及び 0.7%（1/145 例）であり、発現時期別の発現率はいずれも同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、アダリムマブの最終投与後日数が 70 日以内（24/149 例、16.1%）と比較して 70 日超（34/145 例、23.4%）で高かった。BKZ-Week 24 解析対象集団で死亡及び死亡に至った有害事象の報告はなかった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.1.5）。

6.4.7.2.2 比較的よくみられる有害事象

Week 24 まで及び導入期間+維持期間に認められた有害事象のうち、基本語（PT）別の発現率がいずれかの投与群で 5%超の有害事象をそれぞれ表 6.4-21（SS）及び表 6.4-22（BKZ 解析対象集団）に示した。

Week 24 までの曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、全 BKZ 群で 304.80/100 人年及びアダリムマブ群で 297.54/100 人年であった。最もよくみられた器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」であり、発現率は全 BKZ 群 53.3%及びアダリムマブ群 49.1%であった。全 BKZ 群で最もよくみられた PT は鼻咽頭炎であり、全 BKZ 群での発現率（18.5%）はアダリムマブ群（23.9%）と比較して低かった。口腔カンジダ症の発現率は、アダリムマブ群（0%）と比較して全 BKZ 群（10.7%）で高く、上気道感染の発現率はアダリムマブ群（9.4%）と比較して全 BKZ 群（6.0%）でわずかに低かった。

導入期間+維持期間の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 投与で 261.03/100 人年及び BKZ 320mg Q8W 投与で 231.34/100 人年であった。最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現率は BKZ 320mg Q4W 投与で 55.8%及び BKZ 320mg Q8W 投与で 61.0%であった。BKZ 320mg Q4W 投与でよくみられた PT は、鼻咽頭炎（BKZ 320mg Q4W 投与 16.9%、BKZ 320mg Q8W 投与 18.2%、以下同順）及び上気道感染（6.4%、8.4%）であり、いずれも発現率は投与間で同程度であった。口腔カンジダ症の発現率は、BKZ 320mg Q8W 投与（11.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 投与（14.1%）でわずかに高かった。

表 6.4-21　Week 24 までの有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）−SS

SOC PT	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161 100 人年=0.73	BKZ 320mg Q4W 群 N=158 100 人年=0.72	全 BKZ 群 N=319 100 人年=1.45	アダリムマブ群 N=159 100 人年=0.72
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	116 (72.0) [383] 308.86 (255.21, 370.44)	112 (70.9) [348] 300.71 (247.60, 361.83)	228 (71.5) [731] 304.80 (266.52, 347.04)	111 (69.8) [343] 297.54 (244.77, 358.31)
感染症および寄生虫症	91 (56.5) [182] 179.62 (144.62, 220.54)	79 (50.0) [152] 155.16 (122.84, 193.37)	170 (53.3) [334] 167.36 (143.15, 194.50)	78 (49.1) [134] 150.83 (119.23, 188.25)
鼻咽頭炎	27 (16.8) [40] 40.17 (26.47, 58.45)	32 (20.3) [46] 49.43 (33.81, 69.79)	59 (18.5) [86] 44.72 (34.04, 57.68)	38 (23.9) [50] 60.17 (42.58, 82.59)
口腔カンジダ症	19 (11.8) [26] 27.70 (16.68, 43.26)	15 (9.5) [20] 21.85 (12.23, 36.04)	34 (10.7) [46] 24.77 (17.16, 34.62)	0
上気道感染	12 (7.5) [14] 17.02 (8.79, 29.73)	7 (4.4) [8] 9.92 (3.99, 20.44)	19 (6.0) [22] 13.47 (8.11, 21.03)	15 (9.4) [21] 21.97 (12.29, 36.23)
胃腸障害	22 (13.7) [29] 32.15 (20.15, 48.68)	19 (12.0) [29] 28.43 (17.12, 44.40)	41 (12.9) [58] 30.31 (21.75, 41.12)	11 (6.9) [21] 15.91 (7.94, 28.47)
下痢	5 (3.1) [5] 6.95 (2.26, 16.22)	8 (5.1) [9] 11.43 (4.94, 22.53)	13 (4.1) [14] 9.16 (4.88, 15.67)	4 (2.5) [6] 5.59 (1.52, 14.32)
血管障害	9 (5.6) [10] 12.77 (5.84, 24.23)	9 (5.7) [10] 12.92 (5.91, 24.53)	18 (5.6) [20] 12.84 (7.61, 20.30)	15 (9.4) [15] 21.91 (12.26, 36.14)
高血圧	9 (5.6) [10] 12.77 (5.84, 24.23)	6 (3.8) [6] 8.52 (3.13, 18.55)	15 (4.7) [16] 10.64 (5.96, 17.56)	13 (8.2) [13] 18.79 (10.01, 32.14)

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: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
PS0008 Interim CSR Table 8.1.2.1

表 6.4-22　導入期間+維持期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）−BKZ 解析対象集団

SOC PT	BKZ 320mg Q8W 投与 N=154 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q4W 投与 N=468 100 人年=3.04	全 BKZ 投与 N=468 100 人年=4.20
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	119 (77.3) [373] 231.34 (191.65, 276.84)	342 (73.1) [1218] 261.03 (234.10, 290.22)	381 (81.4) [1591] 240.42 (216.89, 265.82)
感染症および寄生虫症	94 (61.0) [186] 141.44 (114.29, 173.08)	261 (55.8) [601] 145.66 (128.52, 164.44)	308 (65.8) [787] 137.02 (122.15, 153.21)
鼻咽頭炎	28 (18.2) [35] 28.03 (18.63, 40.52)	79 (16.9) [113] 30.30 (23.99, 37.77)	98 (20.9) [148] 27.64 (22.44, 33.68)
口腔カンジダ症	17 (11.0) [26] 15.89 (9.26, 25.45)	66 (14.1) [104] 23.83 (18.43, 30.31)	76 (16.2) [130] 20.18 (15.90, 25.26)
上気道感染	13 (8.4) [16] 11.71 (6.24, 20.02)	30 (6.4) [40] 10.31 (6.96, 14.72)	42 (9.0) [56] 10.58 (7.63, 14.30)
咽頭炎	11 (7.1) [11] 9.84 (4.91, 17.61)	13 (2.8) [14] 4.35 (2.32, 7.44)	23 (4.9) [25] 5.63 (3.57, 8.45)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: BKZ 320 mg Q4W includes all events occurring during BKZ Q4W treatment in all three randomized treatment arms.
PS0008 Interim CSR Table 8.1.2.2.1

維持期間の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率（MS）は、BKZ 320mg Q4W 投与で 205.72/100 人年及び BKZ 320mg Q8W 投与で 230.25/100 人年であった。最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現率は BKZ 320mg Q4W 投与で 56.9%（87/153 例）及び BKZ 320mg Q8W 投与で 61.0%（94/154 例）であった。咽頭炎の発現率は、BKZ 320mg Q8W 投与（11/154 例、7.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 投与（4/153 例、2.6%）でわずかに低かった。口腔カンジダ症［BKZ 320mg Q4W 投与 13.7%（21/153 例）、BKZ 320mg Q8W 投与 11.0%（17/154 例）、以下同順］及び尿路感染［5.2%（8/153 例）、1.9%（3/154 例）］の発現率は、BKZ 320mg Q8W 投与と比較して BKZ 320mg Q4W 投与でわずかに高かった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.2.4）。

Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切り替えた被験者では、アダリムマブの最終投与後日数が 70 日以下と比較して 70 日超の被験者で BKZ の曝露期間が 2 倍長いことから、曝露期間で補正した有害事象発現率を評価した。100 人年あたりの有害事象発現率（BKZ-Week 24 解析対象集団）は、アダリムマブの最終投与後日数が 70 日以内で 327.56/100 人年、70 日超で 160.42/100 人年であった。最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、100 人年あたりの発現率はアダリムマブの最終投与後日数が 70 日以内で 201.33/100 人年、70 日超で 114.12/100 人年であった。口腔カンジダ症の 100 人年あたりの発現率は、アダリムマブの最終投与後日数が 70 日以内（36.19/100 人年）と比較して 70 日超（31.79/100 人年）でわずかに低かった。鼻咽頭炎（最終投与後日数が 70 日以内 54.48/100 人年、70 日超 15.72/100 人年、以下同順）及び上気道感染（16.05/100 人年、10.86/100 人年）の 100 人年あたりの発現率は、アダリムマブの最終投与後日数が 70 日以内と比較して 70 日超で低かった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.2.5）。

6.4.7.2.3　重症度別の有害事象

Week 24 まで及び導入期間+維持期間に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り、高度の有害事象の発現率は全体的に低かった。Week 24 までに認められた高度の有害事

象発現率（SS）は、BKZ 320mg Q4W 群（3/158 例、1.9%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（2/161 例、1.2%）で同程度であり、アダリムマブ群 3.1%（5/159 例）であった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.9.1）。導入期間+維持期間に認められた高度の有害事象発現率（BKZ 解析対象集団）は、全 BKZ 投与で 5.6%（26/468 例）であり、BKZ 320mg Q8W 投与（10/154 例、6.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 投与（17/468 例、3.6%）でわずかに低かった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.9.2）。

6.4.7.2.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

Week 24 までの治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率（SS）は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（46/161 例、28.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（41/158 例、25.9%）及びアダリムマブ群（38/159 例、23.9%）でわずかに低かった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症で、発現率は BKZ 320mg Q4W 群 8.9%（14/158 例）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 11.2%（18/161 例）であり、アダリムマブ群では認められなかった。次いで発現率の高かった PT は鼻咽頭炎［BKZ 320mg Q4W 群 6.3%（10/158 例）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 4.3%（7/161 例）及びアダリムマブ群 7.5%（12/159 例）、以下同順］、鼻炎［1.9%（3/158 例）、1.9%（3/161 例）及び 1.3%（2/159 例）］及び毛包炎［1.3%（2/158 例）、1.9%（3/161 例）及び 0%］であった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.16.1）。

導入期間+維持期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率（BKZ 解析対象集団）は、全 BKZ 投与で 35.7%（167/468 例）であり、BKZ 320mg Q4W 投与（142/468 例、30.3%）及び BKZ 320mg Q8W 投与（46/154 例、29.9%）で同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症［BKZ 320mg Q4W 投与 12.4%（58/468 例）、BKZ 320mg Q8W 投与 10.4%（16/154 例）及び全 BKZ 投与 14.3%（67/468 例）、以下同順］であり、次いで鼻咽頭炎［4.3%（20/468 例）、4.5%（7/154 例）及び 5.1%（24/468 例）］及び口腔真菌感染［1.7%（8/468 例）、0%及び 1.7%（8/468 例）］であった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.16.2）。

6.4.7.2.5 死亡

BKZ の投与を受けた被験者で死亡の報告はなかった。アダリムマブ群の 1 例が有害事象（舌扁平上皮癌）により死亡した。本事象は重篤で重症度は高度であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（PS0008 Interim CSR Table 8.1.5.1、Listing 7.2.1.1）。死亡及び死亡に至った有害事象の詳細は 6.4.9.1 項に示した。

6.4.7.2.6 重篤な有害事象

Week 24 まで及び導入期間+維持期間の重篤な有害事象発現率をそれぞれ表 6.4-23（SS）及び表 6.4-24（BKZ 解析対象集団）に示した。重篤な有害事象の詳細は 6.4.9.2 項に示した。

導入期間の重篤な有害事象発現率（SS）は全体的に低く、全 BKZ 群（4/319 例、1.3%）及びアダリムマブ群（3/159 例、1.9%）で同程度であった。100 人年あたりの重篤な有害事象発現率も全 BKZ 群（4.10/100 人年）及びアダリムマブ群（6.21/100 人年）で同程度であった。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.3.3）。

Week 24 までの重篤な有害事象発現率は全体的に低く、全 BKZ 群（1.6%）及びアダリムマブ群（3.1%）で同程度であった。100 人年あたりの重篤な有害事象発現率も全 BKZ 群（3.47/100 人年）及びアダリムマブ群（6.98/100 人年）で同程度であった。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した

重篤な有害事象はなかった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の 1 例に蜂巣炎、アダリムマブ群の 1 例に感染性皮膚嚢腫が報告された（PS0008 Interim CSR Table 8.1.17.1）。

導入期間+維持期間の重篤な有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W 投与（3.4%）及び BKZ 320mg Q8W 投与（5.2%）で同程度であった。100 人年あたりの重篤な有害事象発現率も BKZ 320mg Q4W 投与（5.37/100 人年）及び BKZ 320mg Q8W 投与（7.05/100 人年）で同程度であった。最も多くみられた重篤な有害事象は蜂巣炎で、BKZ 320mg Q4W 投与の 3 例（0.6%）に認められたが、その他に 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、Week 24 までに BKZ 320mg Q4W 投与の 1 例に認められた蜂巣炎に加え、BKZ 320mg Q4W 投与の 1 例に皮下組織膿瘍が報告された（PS0008 Interim CSR Table 8.1.17.2）。

表 6.4-23　Week 24 までの重篤な有害事象–SS

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161 100 人年=0.73	BKZ 320mg Q4W 群 N=158 100 人年=0.72	全 BKZ 群 N=319 100 人年=1.45	アダリムマブ群 N=159 100 人年=0.72
PT	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 (0.6) [1] 1.37 (0.03, 7.66)	4 (2.5) [4] 5.61 (1.53, 14.38)	5 (1.6) [5] 3.47 (1.13, 8.10)	5 (3.1) [6] 6.98 (2.27, 16.30)
自然流産	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.72)	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.83)	0
尿路結石	0	0	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.74)
頚動脈狭窄	0	0	0	1 (0.6) [1] 1.38 (0.03, 7.69)
蜂巣炎	1 (0.6) [1] 1.37 (0.03, 7.66)	0	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.84)	0
痔出血	0	0	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.72)
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.6) [1] 1.38 (0.04, 7.70)
椎間板突出	0	0	0	1 (0.6) [1] 1.38 (0.03, 7.70)
過敏性腸症候群	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.75)	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.84)	0
卵巣嚢胞破裂	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.76)	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.84)	0
網膜剥離	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.75)	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.84)	0
舌扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.6) [1] 1.38 (0.03, 7.70)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
PS0008 Interim CSR Table 8.1.3.1

表 6.4-24 導入期間+維持期間の重篤な有害事象−BKZ 解析対象集団

PT	BKZ 320mg Q8W 投与 N=154 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q4W 投与 N=468 100 人年=3.04	全 BKZ 投与 N=468 100 人年=4.20
	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	8 (5.2) [9] 7.05 (3.04, 13.89)	16 (3.4) [19] 5.37 (3.07, 8.72)	24 (5.1) [28] 5.85 (3.75, 8.70)
蜂巣炎	0	3 (0.6) [3] 0.99 (0.20, 2.89)	3 (0.6) [3] 0.72 (0.15, 2.10)
自然流産	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
肛門膿瘍	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
虫垂炎	1 (0.6) [1] 0.87 (0.02, 4.83)	0	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
胆嚢炎	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
結腸癌	1 (0.6) [1] 0.86 (0.02, 4.81)	0	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
冠動脈疾患	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.84)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.6) [1] 0.86 (0.02, 4.82)	0	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
丹毒	1 (0.6) [1] 0.87 (0.02, 4.83)	0	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
胃ポリープ	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
出血性貧血	1 (0.6) [1] 0.86 (0.02, 4.82)	0	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
肝酵素上昇	1 (0.6) [1] 0.87 (0.02, 4.82)	0	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
高血圧	1 (0.6) [1] 0.87 (0.02, 4.84)	0	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
椎間板突出	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
過敏性腸症候群	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.84)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
非心臓性胸痛	1 (0.6) [1] 0.86 (0.02, 4.81)	0	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
卵巣嚢胞破裂	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.84)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
膵炎	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
網膜剥離	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.84)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
サルコイドーシス	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.84)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
硬膜下血腫	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
2 型糖尿病	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
臍ヘルニア	1 (0.6) [1] 0.86 (0.02, 4.82)	0	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 Preferred Term.
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: BKZ 320mg Q4W includes all events occurring during BKZ Q4W treatment in all three randomized treatment arms.
PS0008 Interim CSR Table 8.1.3.2

6.4.7.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

Week 24 まで及び導入期間+維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率をそれぞれ表 6.4-25（SS）及び表 6.4-26（BKZ 解析対象集団）に示した。

導入期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（SS）は全体的に低く、全 BKZ 群（5/319 例、1.6%）及びアダリムマブ群（4/159 例、2.5%）で同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.4.3）。

Week 24 までに治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、全 BKZ 群（9 例、2.8%）及びアダリムマブ群（5 例、3.1%）で同程度であった。全 BKZ 群の 2 例（0.6%）が肝酵素上昇の有害事象により治験薬の投与を中止した。

導入期間+維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W 投与（14 例、3.0%）及び BKZ 320mg Q8W 投与（5 例、3.2%）で同程度であった。BKZ 320mg Q4W 投与の 1 例（0.2%）及び BKZ 320mg Q8W 投与の 2 例（1.3%）が肝酵素上昇の有害事象により治験薬の投与を中止した。

表 6.4-25　Week 24 までに治験薬の投与中止に至った有害事象–SS

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=161 100 人年=0.73	BKZ 320mg Q4W 群 N=158 100 人年=0.72	全 BKZ 群 N=319 100 人年=1.45	アダリムマブ群 N=159 100 人年=0.72
PT	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	6 (3.7) [6] 8.30 (3.05, 18.07)	3 (1.9) [5] 4.16 (0.86, 12.17)	9 (2.8) [11] 6.24 (2.85, 11.84)	5 (3.1) [5] 6.98 (2.27, 16.29)
肝酵素上昇	2 (1.2) [2] 2.74 (0.33, 9.91)	0	2 (0.6) [2] 1.38 (0.17, 4.98)	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.73)
下痢	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.72)	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.83)	0
悪心	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.72)	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.83)	0
アルコール性肝炎	0	0	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.73)
節足動物咬傷	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.72)	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.83)	0
肛門扁平上皮癌	1 (0.6) [1] 1.37 (0.03, 7.65)	0	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.84)	0
舌扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.6) [1] 1.38 (0.03, 7.70)
脳虚血	0	0	0	1 (0.6) [1] 1.38 (0.03, 7.69)
自然流産	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.72)	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.83)	0
避妊具使用中の妊娠	0	1 (0.6) [1] 1.39 (0.04, 7.73)	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.84)	0
アルコール乱用	0	0	0	1 (0.6) [1] 1.38 (0.03, 7.69)
脱毛症	1 (0.6) [1] 1.37 (0.03, 7.62)	0	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.83)	0
乾癬様皮膚炎	1 (0.6) [1] 1.37 (0.03, 7.62)	0	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.84)	0
乾癬	1 (0.6) [1] 1.37 (0.03, 7.63)	0	1 (0.3) [1] 0.69 (0.02, 3.84)	0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
PS0008 Interim CSR Table 8.1.4.1

表 6.4-26　導入期間+維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象–BKZ 解析対象集団

PT	BKZ 320mg Q8W 投与 N=154 100 人年=1.16	BKZ 320mg Q4W 投与 N=468 100 人年=3.04	全 BKZ 投与 N=468 100 人年=4.20
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	5 (3.2) [5] 4.38 (1.42, 10.21)	14 (3.0) [16] 4.65 (2.54, 7.80)	19 (4.1) [21] 4.58 (2.76, 7.16)
肝酵素上昇	2 (1.3) [2] 1.74 (0.21, 6.28)	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	3 (0.6) [3] 0.72 (0.15, 2.09)
脱毛症	1 (0.6) [1] 0.87 (0.02, 4.83)	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	2 (0.4) [2] 0.48 (0.06, 1.72)
汗孔角化症	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.84)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
下痢	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
悪心	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
肛門膿瘍	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
硬膜下血腫	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
節足動物咬傷	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
乾癬性関節症	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
肛門扁平上皮癌	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
結腸癌	1 (0.6) [1] 0.86 (0.02, 4.81)	0	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
自然流産	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
避妊具使用中の妊娠	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
薬疹	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
剥脱性皮膚炎	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
乾癬様皮膚炎	1 (0.6) [1] 0.87 (0.02, 4.82)	0	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
滴状乾癬	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)
乾癬	0	1 (0.2) [1] 0.33 (0.01, 1.83)	1 (0.2) [1] 0.24 (0.01, 1.33)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 Preferred Term.
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: BKZ 320mg Q4W includes all events occurring during BKZ Q4W treatment in all three randomized treatment arms.
PS0008 Interim CSR Table 8.1.4.2

6.4.7.2.8　その他の重要な有害事象

6.4.7.2.8.1　抗 BKZ 抗体の発現状況別の有害事象

抗 BKZ 抗体の発現状況別に有害事象及びその発現率を評価した結果、抗 BKZ 抗体による安全性への明らかな影響は認められなかった。抗 BKZ 抗体陽性判定以降に有害事象が発現した被験者では、曝露期間で補正した有害事象発現率が高く［発現率 65.2%（101/155 例）、曝露期間で補正した発現率：236.29/100 人年、以下同順］、抗 BKZ 抗体陽性判定前に有害事象が発現した被験者［57.4%（89/155 例）、202.23/100 人年］及び抗 BKZ 抗体陰性の被験者［79.9%（247/309 例）、156.28/100 人年］と比較して高かった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.19.1）。

6.4.7.2.9 その他の注目すべき有害事象

6.4.7.2.9.1 感染症

（1） 重篤な感染症

全期間を通じて重篤な感染症の有害事象発現率は全体的に低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.3.2）。

（2） 日和見感染症（結核を含む）

発現したすべての日和見感染は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であり、全身性の日和見感染は認められなかった。活動性結核の報告はなかった（PS0008 Interim CSR Table 8.2.2.2、Section 11.10.1）。

（3） 真菌感染症

Week 24 までの真菌感染症の有害事象発現率は、アダリムマブ群（1/159 例、0.6%）と比較して全 BKZ 群（50/319 例、15.7%）で高かった。導入期間+維持期間の真菌感染症の有害事象発現率は、全 BKZ 投与で 23.7%（111/468 例）であり、BKZ 320mg Q8W 投与（27/154 例、17.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 投与（97/468 例、20.7%）でわずかに高かった。Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切り替えた被験者では、曝露期間で補正した真菌感染症の有害事象発現率が、アダリムマブの最終投与後日数が 70 日超（44.58/100 人年）と比較して 70 日以内（48.71/100 人年）でわずかに高かった。最もよくみられた真菌感染症の有害事象は口腔カンジダ症であり、BKZ 320mg Q8W 投与と比較して BKZ 320mg Q4W 投与で発現率がわずかに高かった。すべての真菌感染症が表在性の粘膜皮膚真菌症であり、主に口腔真菌症であった。全 BKZ 投与では、真菌感染症の有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、高度の事象は 2 例に報告された。全身性又は重篤な真菌感染症の報告はなく、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。（PS0008 Interim CSR Table 8.2.1.1、Table 8.2.1.2、Table 8.2.1.3、Listing 7.5.1.1）。

6.4.7.2.9.2 悪性腫瘍（詳細不明の腫瘍を含む）

全期間を通じて悪性腫瘍が全体で 8 例に認められ、内訳は全 BKZ 投与の 468 例中 7 例（1.5%）及びアダリムマブ群の 159 例中 1 例（0.6%）であった。全 BKZ 投与では、基底細胞癌が 4 例、肛門扁平上皮癌、扁平上皮癌及び結腸癌が各 1 例に認められた（PS0008 Interim CSR Table 8.2.3.1、Table 8.2.3.2）。結腸癌は重篤で重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、被験者は試験を中止した。肛門扁平上皮癌は非重篤で重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、被験者は試験を中止した。扁平上皮癌は非重篤で重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止には至らなかった。アダリムマブ群の 1 例は、悪性腫瘍の有害事象（舌扁平上皮癌）により死亡した。本事象は重篤で重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断された（PS0008 Interim CSR Listing 7.5.1.1）。

6.4.7.2.9.3 重大な心血管系事象

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（PS0008 Interim CSR Table 8.2.4.1、Table 8.2.4.2、Table 8.2.4.3）。

6.4.7.2.9.4 好中球減少症

全期間を通じて好中球減少症の有害事象発現率は、投与群間で同程度であった。Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切り替えた被験者では、好中球減少症の有害事象の報告はなかった。報告された好中球減少症の有害事象に伴う重篤な感染症は認められず、試験を中止した被験者はいなかった（PS0008 Interim CSR Table 8.2.5.1、Table 8.2.5.2、Table 8.2.5.3、Listing 7.5.1.1）。

6.4.7.2.9.5 炎症性腸疾患

全期間を通じて炎症性腸疾患は認められなかった（PS0008 Interim CSR Table 8.2.7.1、Table 8.2.7.2、Table 8.2.7.3）。

6.4.7.2.9.6 過敏症（アナフィラキシーを含む）

（1） 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は認められなかった（PS0008 Interim CSR Table 8.2.8.1、Table 8.2.8.2、Table 8.2.8.3）。

（2） 過敏症反応

Week 24 までの過敏症反応の有害事象発現率は、全 BKZ 群（16/319 例、5.0%）及びアダリムマブ群（5/159 例、3.1%）で同程度であった。導入期間+維持期間の過敏症反応の有害事象発現率は、全 BKZ 投与で 9.0%（42/468 例）であり、BKZ 320mg Q4W 投与（35/468 例、7.5%）及び BKZ 320mg Q8W 投与（9/154 例、5.8%）で同程度であった。最もよくみられた過敏症反応の有害事象（高位語）は「皮膚炎および湿疹」であった。Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切り替えた被験者では、曝露期間で補正した過敏症反応の有害事象発現率が、アダリムマブの最終投与後日数が 70 日超（13.82/100 人年）と比較して 70 日以内（24.18/100 人年）で高かった（PS0008 Interim CSR Table 8.2.8.5、Table 8.2.8.6、Table 8.2.8.7）。

（3） 注射部位反応

全期間を通じて注射部位反応の有害事象発現率は全体的に低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.2.1、Table 8.1.2.5）。

6.4.7.2.9.7 肝臓系事象

肝臓系事象の全 BKZ 群とアダリムマブ群のリスク差は 0 未満であった（PS0008 Interim CSR Table 8.2.10.1）。Week 24 までの肝臓系事象の有害事象発現率は、アダリムマブ群（11/159 例、6.9%）と比較して全 BKZ 群（7/319 例、2.2%）でわずかに低かった。導入期間+維持期間の肝臓系事象の有害事象発現率は、全 BKZ 投与で 3.4%（16/468 例）であり、BKZ 320mg Q4W 投与（13/468 例、2.8%）及び BKZ 320mg Q8W 投与（5/154 例、3.2%）で同程度であった。Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与に切り替えた被験者では、曝露期間で補正した肝臓系事象の有害事象発現率が、アダリムマブの最終投与後日数が 70 日超（3.08/100 人年）と比較して 70 日以内（20.26/100 人年）で高かった。肝臓系事象の多くは一過性で、試験終了時までに消失した（PS0008 Interim CSR Table 8.2.9.1、Table 8.2.9.2、Table 8.2.9.3、Listing 7.5.1.1）。

Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、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）に該当する可能性のある被験者が全 BKZ 投与及びアダリムマブ群で各 1 例に認められたが、いずれの被験者も交絡因子／他の説明因子が確認され、Hy's Law の基準には該当しなかった（PS0008 Interim CSR Table 9.1.2.7、Table 9.1.2.8、Table 9.1.2.9、Listing 7.2.1.1）。

6.4.7.2.10 臨床検査値

（1） 血液学的検査

導入期間+維持期間に血液学的検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0008 Interim CSR Table 9.1.1.1）。

血液学的検査のほとんどの項目で、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、投与群間でおおむね同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 9.1.4.1、Table 9.1.4.2）。

全期間を通じて、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（PS0008 Interim CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.2.1、Table 8.1.2.5）。

（2） 血液生化学検査

導入期間+維持期間に血液生化学検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0008 Interim CSR Table 9.1.1.2）。

血液生化学検査のほとんどの項目で、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、投与群間でおおむね同程度であった（PS0008 Interim CSR Table 9.1.4.3、Table 9.1.4.4）。

全期間を通じて、肝機能検査値に関する顕著な異常が認められた被験者の割合は小さく、投与群間の差はビリルビンを除いて 1%未満であった。Week 24 までにビリルビンが基準範囲上限値の 1.5 倍超に増加した被験者の割合は、全 BKZ 群 2.5%（8/319 例）及びアダリムマブ群 4.4%（7/159 例）であった。

Hy's Law の基準に該当する可能性のある被験者が全 BKZ 投与及びアダリムマブ群で各 1 例に認められたが、いずれの被験者も交絡因子／他の説明因子が確認され、Hy's Law の基準には該当しなかった（PS0008 Interim CSR Table 9.1.2.7、Table 9.1.2.8、Table 9.1.2.9、Listing 7.2.1.1）。

全期間を通じて、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（PS0008 Interim CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.2.1、Table 8.1.2.5）。

6.4.7.2.11 バイタルサイン

導入期間+維持期間にバイタルサインで臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0008 Interim CSR Table 9.2.1.1）。

全期間を通じて、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（PS0008 Interim CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.2.1、Table 8.1.2.5）。

6.4.7.2.12 12 誘導心電図

導入期間+維持期間に心電図検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0008 Interim CSR Table 9.3.1.2）。

全期間を通じて、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（PS0008 Interim CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.2.1、Table 8.1.2.5）。

6.4.7.2.13 自殺評価

全期間を通じて、電子版コロンビア自殺評価スケールで自殺傾向を示す異常スコアの発現率は低く、投与群間で同程度であった。また、うつ病を示す PHQ-9 スコアは Week 56 まで低かった。自殺念慮及び自殺行為の報告はなかった（PS0008 Interim CSR Table 9.4.1.2、Table 9.4.1.3、Table 9.5.1、Table 9.5.2）。

6.4.8 結論

本試験では、主要目的及び順位付けしたすべての副次目的が達成され、中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者における乾癬の徴候及び症状に対し、BKZ 320mg Q4W 投与時の臨床的有効性が示された。BKZ 320mg を投与した結果、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率にアダリムマブと比較して臨床的に意義のある改善かつ統計学的優越性が認められた。

BKZ 投与開始後、アダリムマブと比較して、一貫して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある速やか（Week 4 の PASI75 改善率）かつ深い（Week 16 及び 24 の PASI100 及び PASI90 改善率並びに IGA 0/1 改善率）改善が達成され、BKZ 320mg Q4W 及び Q8W のいずれの投与方法でも Week 56 まで改善が持続した。

Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与へ切り替えた被験者では、すべての有効性評価項目に渡って更なる改善がみられ、試験開始から BKZ 群に無作為化された被験者でみられた改善と一致し、安全性に関わる想定外の所見はなく、臨床的改善が Week 56 まで持続した。

中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者に BKZ 320mg を最長 56 週間投与した時の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は全体的に低く、投与群間で同程度であった。BKZ の投与を受けた被験者で死亡の報告はなかった。BKZ の長期投与に伴う有害事象発現率の上昇は認められなかった。

安全性プロファイルは、BKZ 及びアダリムマブの作用機序並びに試験対象集団において想定されるものと一致した。Week 24 にアダリムマブ投与から BKZ 投与へ切り替えた被験者では、試験開始から BKZ の投与を受けた被験者とおおむね同様の安全性プロファイルが認められた。アダリムマブから BKZ へ変更後 70 日（アダリムマブの半減期の約 5 倍）以内に、安全性に関わる想定外の懸念は認められなかった。

その他の注目すべき有害事象の発現率は、真菌感染症を除き、投与群間でおおむね同程度であった。真菌感染症の有害事象発現率は、アダリムマブ群と比較して全 BKZ 群で高かった。真菌感染症は作用機序に合致する事象であり、発現したすべての真菌感染症は限局性粘膜皮膚真菌症であり、主に口腔真菌症であった。ほとんどの真菌感染症は重症度が軽度又は中等度であり、重篤な事象はなく、試験を中止した被験者はいなかった。全身性真菌感染症は認められなかった。その他、重大

な心血管系事象、アナフィラキシー反応、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患並びに活動性結核の報告はなかった。

BKZ 320mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 12～16 に定常状態に達し、Week 56 までおおむね維持された。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の血漿中 BKZ 濃度は、Week 12～16 に定常状態に達し、Week 20 以降は低下して Week 56 までトラフ値が低かった。

抗 BKZ 抗体の発現に伴い血漿中 BKZ 濃度がわずかに低下したが、BKZ の有効性及び安全性に対して抗 BKZ 抗体陽性による明らかな影響は認められなかった。

本試験では、中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価した結果、BKZ 320mg を Q4W で 16 週間投与後、Q4W 又は Q8W で 56 週まで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。

6.4.9　重篤な有害事象の詳細

6.4.9.1　死亡の詳細

（1）　アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]-05111（実施国：米国、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：舌扁平上皮癌】

被験者番号：[redacted]-05111	性別：男性	年齢：50 歳	罹病期間：0.66 年
既往歴		合併症	
右肩関節修復術、埋伏歯、皮膚乳頭腫、口腔ヘルペス、胃食道逆流性疾患、若年性ミオクロニーてんかん		痙攣発作、肥満、睡眠時無呼吸症候群、爪真菌症、消化不良、アフタ性潰瘍、高脂血症	
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
左側舌扁平上皮癌（舌扁平上皮癌）	34 日（アダリムマブ初回投与後）	アダリムマブ 40mg Q2W	143 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	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）	
急性副鼻腔炎、舌扁平上皮癌（重篤、死亡）		levetiracetam、triamcinolone、stomatologicals (mouth preparations)、omeprazole	

処置及び経過

2018 年 8 月 13 日	本試験に参加。 スクリーニング時、被験者は外傷（咬刺傷）に続発する、舌左側の疼痛を伴う軽度アフタ性潰瘍を報告した。また、これ以前に、口腔内の反対側の歯が欠けていたことが報告された。咽喉痛が認められ、下顎及び耳の後ろにも疼痛が認められた。
2018 年 8 月 29 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。 舌の左下側にピリピリした痛みが認められた。
2018 年 9 月 24 日	被験者は舌に痛みを感じ、舌の潰瘍が増大していたことから、耳鼻咽喉科を受診したが、治療は拒否した。
2018 年 10 月 1 日	重篤な有害事象として舌扁平上皮癌が発現した。 被験者は再度、病院を受診した。診察で悪寒、疲労、異常な体重変化、眼科検査で眼そう痒症、頭部及び耳鼻咽喉検査で鼻漏、呼吸器検査で咳嗽、息切れ、喘鳴が認められた。舌の左前表面及び左側表面に、広範囲にわたる縁が盛り上がった潰瘍（3×2cm）があり、疼痛も認められた。核磁気共鳴画像法（MRI）検査の結果、左上顎洞に腫瘤が認められ、粘液貯留嚢胞の所見とおおむね一致した。局所的拡大はみられなかった。潰瘍の生検結果で、低分化型の侵襲性舌扁平上皮癌が認められた。p16 免疫組織化学染色の結果は腫瘍細胞陽性であった。治験担当医師は、舌扁平上皮癌はアフタ性潰瘍部位から発生したと判断した。 治療薬として、benzocaine、clobetasol 及び lidocaine が投与された。
2018 年 10 月 3 日	アダリムマブ最終投与。
2018 年 10 月 17 日	最終来院（中止来院）。被験者は舌扁平上皮癌のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

2019 年 2 月 20 日	被験者は癌のため死亡した（新聞の訃報記事より）。剖検の情報は報告されなかった。被験者の死因は、低分化型の侵襲性舌扁平上皮癌であることが確認された。 舌扁平上皮癌の転帰は「死亡」であった。

6.4.9.2　その他の重篤な有害事象の詳細

（1）　BKZ 320mg Q4W/Q8W 群

【被験者番号：[redacted]-04828（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：臍ヘルニア】

被験者番号：[redacted]-04828	性別：男性	年齢：56 歳	罹病期間：19.52 年
既往歴		合併症	
—		筋緊張亢進、アンドロゲン欠乏症（テストステロン欠乏症）	
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
臍ヘルニア（臍ヘルニア）	+52 日	BKZ 320mg Q8W	21 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	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）	
歯周炎、関節痛、気管支炎、外耳炎、中耳炎、臍ヘルニア（重篤）、しゃっくり		Zaneril、testosterone	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			
2018 年 6 月 25 日	本試験に参加。		
2018 年 7 月 10 日	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		
2018 年 11 月 1 日	BKZ 320mg Q8W 投与開始。		
2019 年 4 月 15 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。		
2019 年 6 月 6 日	重篤な有害事象として臍ヘルニアが発現した。		
2019 年 6 月 13 日	臍ヘルニアのため、BKZ 320mg Q8W の投与を中断した。		
2019 年 6 月 26 日	被験者は入院し、経腹部臍パッチ形成術が施行された。治療薬として、pantoprazole、ibuprofen 及び metamizole が投与された。 臍ヘルニアの転帰は「回復」であった。		
2019 年 6 月 28 日	被験者は退院した。		
2019 年 8 月 6 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。		

【被験者番号：[redacted]-04778（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：非心臓性胸痛】

被験者番号：[redacted]-04778	性別：男性	年齢：62 歳	罹病期間：25.5 年
既往歴		合併症	
左手遠位指節間関節切断（Zone III 及び Zone IV）、節足動物刺傷アレルギー（蜂）、薬物過敏症（accuzide）、糖尿病性多発ニューロパチー、胃食道逆流性疾患、高脂血症		高血圧、2 型糖尿病、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
非心臓性胸痛（非心臓性胸痛）	+37 日	BKZ 320mg Q8W	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	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）	
糖尿病、動物咬傷、鼻咽頭炎、糖尿病性ニューロパチー、不安定狭心症、胃食道逆流性疾患、高脂血症、非心臓性胸痛（重篤）、血圧上昇、肝嚢胞、肝腫大、非アルコール性脂肪肝、左脚ブロック		nimesulide、empagliflozin with metformin、thioctic acid、acetylsalicylic acid、rosuvastatin	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			

処置及び経過

2018 年 6 月 7 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 3 日	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 10 月 29 日	BKZ 320mg Q8W 投与開始。
2019 年 5 月 27 日	非重篤な有害事象として、不安定狭心症、胃食道逆流性疾患及び高脂血症が発現し、救急救命室を受診した。高血圧が認められた。被験者は入院を拒否した。不安定狭心症に対する治療薬として、acetylsalicylic acid、clopidogrel 及び heparin、高脂血症に対する治療薬として、rosuvastatin が投与された。 不安定狭心症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 6 月 5 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 7 月 8 日	糖尿病の検査中、高血圧が認められた。被験者は入院を拒否した。高血圧は外来治療により改善した。
2019 年 7 月 12 日	重篤な有害事象として非心臓性胸痛が発現した。 被験者は入院し、治療薬として、bisoprolol、doxazosin、lercanidipine、rilmenidine 及び spironolactone が投与された。臨床検査の結果、血中グルコースは 7.70mmol/L（基準範囲：4.5～9.5mmol/L）、トロポニン T は 0.006ng/mL（基準範囲：0.014ng/mL 未満）であった。血圧は 120/60mmHg、脈拍数は 78 回/分であった。胸部X線検査の結果は正常であった。心エコー検査の結果、駆出率は 65%であり、弛緩障害を除き重大な異常は認められなかった。眼科検査（両眼底）の結果、中等度の高血圧眼底が認められたが、糖尿病性所見は認められなかった。 非重篤な有害事象として血圧上昇が発現した。 同日、降圧薬の調整を行った。
2019 年 7 月 15 日	心電図検査の結果、洞調律であり、心拍数は 75 回/分であった。また、左軸偏位が認められたが、PQ 及び QT 間隔は正常であり、移行帯は V5～V6、急性期の異常は認められなかった。血圧は 110/70mmHg であった。治療薬として、empagliflozin with metformin 及び thioctic acid が投与された。
2019 年 7 月 18 日	被験者は退院した。 非心臓性胸痛及び血圧上昇の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

一部のバイタルサインの結果を下表に示した。

来院/日付	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
Baseline/03 Jul 2018	148/92	73
Week 3/24 Jul 2018	129/71	83
Week 7/21 Aug 2018	124/71	76
Week 12/25 Sep 2018	135/81	85
Week 17/06 Nov 2018	138/87	79
Week 20/20 Nov 2018	113/75	81
Week 24/18 Dec 2018	139/81	89
Week 32/12 Feb 2019	108/73	81
Week 36/13 Mar 2019	122/80	86
Week 48/05 Jun 2019	132/87	70
Week 56/30 Jul 2019	135/79	80

2019 年 7 月 30 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。 非重篤な有害事象として左脚ブロックが発現した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	胃食道逆流性疾患、高脂血症及び左脚ブロックの転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-05196（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：肝酵素上昇】

被験者番号：[redacted]-05196	性別：女性	年齢：21 歳	罹病期間：2.67 年
既往歴		合併症	
—		自己免疫性甲状腺炎	
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
肝酵素上昇（肝酵素上昇）	+20 日	BKZ 320mg Q8W	66 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	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）	
消化不良、嘔吐、肝酵素上昇（重篤）		levothyroxine、pantoprazole	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			

処置及び経過

2018 年 7 月（日付不明）	被験者は肝酵素上昇のため、スクリーニング脱落となった。
2018 年 7 月 19 日	臨床検査の結果、AST は 134U/L（基準範囲：5～34U/L）、ALT は 68U/L（基準範囲：0～55U/L）、血中乳酸脱水素酵素は 359U/L（基準範囲：125～220U/L）であった。治験責任医師はこれらの臨床検査値異常を高蛋白・高脂肪食によるものと判断した。
2018 年 8 月（日付不明）	再スクリーニング時の臨床検査の結果は基準範囲内であった。
2018 年 8 月 28 日	本試験に参加。
2018 年 9 月 3 日	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 27 日	BKZ 320mg Q8W 投与開始。
2019 年 1 月 10 日	非重篤な有害事象として消化不良が発現した。
2019 年 1 月 11 日	腹痛のため、被験者は診察を受けた。腹部超音波検査の結果、胆嚢屈曲部に結石は認められなかった。胆嚢壁厚は 5mm であった。治療薬として、ciprofloxacin、hyoscine、trimebutine 及び pantoprazole が投与された。
2019 年 1 月 24 日	腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果は正常であった。
2019 年 2 月 16 日	腹部超音波検査の結果は正常であり、肝酵素の値は基準範囲内であった。
2019 年 2 月 19 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 3 月 4 日	非重篤な有害事象として嘔吐が発現した。治療薬として itopride 及び pantoprazole が投与された。
2019 年 3 月 9 日	嘔吐の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 3 月 11 日	重篤な有害事象として肝酵素上昇が発現した。 肝酵素の値が顕著に上昇した。腹痛、そう痒を伴う黄疸、体温上昇（39°C）及び嘔吐（7 日前から発現）のため、被験者は胃腸科に入院した。血圧は 138/90mmHg であった。臨床検査結果は下表参照。 消化不良の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 3 月 12 日	腹部超音波検査の結果、肝腫大は認められず、肝内局所病変も認められなかった。また、肝内胆管は肝門部でわずかに拡張がみられ（幅 5mm 未満）、総胆管の幅は 6mm 未満であった。胆石は認められなかった。胆嚢は腫大しており（100×30mm）、屈曲が複数みられた。膵臓及び脾臓は正常範囲内であった。
2019 年 3 月 14 日	胆管造影検査の結果、肝内胆管に拡張はみられず、胆嚢屈曲部に壁肥厚はなかった。胆嚢管幅は 3mm、総胆管の直径は 8.6mm であり、膵管に拡張はみられなかった。肝内及び肝外胆管内のいずれでも胆石は認められなかった。胃内視鏡検査の結果、幽門部は対称であり、軽度びらんを伴う充血性の十二指腸球部及びびらん性十二指腸炎（球部の十二指腸炎）が認められた。十二指腸乳頭部に病変はみられず、ウイルス性の病因は除外された。治療薬として、levothyroxine、sodium chloride、metronidazole、ciprofloxacin、ursodeoxycholic acid、tramadol、ondansetron、drotaverine 及び metamizole が投与された。
2019 年（月日不明）	外部の皮膚科専門医を受診したところ、使用している薬剤が肝臓に直接的に毒性作用をもたらした可能性は低いが、免疫機能に影響を及ぼした可能性（薬剤誘発性ループス）は否定できないと伝えられたことから、被験者は試験参加を中止した。治験担当医師は、肝酵素上昇はサイトメガロウイルス感染／再活性化によるものではなく、誤った食生活に伴う肥満が原因となった可能性があると判断した。
2019 年 3 月 22 日	被験者は退院した。確定診断は得られなかったが、肝酵素上昇は治験薬と関連なしと判断され、2019 年 4 月 6 日に肝臓専門医の診察を受けることとなった。
2019 年 5 月 15 日	肝酵素上昇の転帰は「回復」であった。

2019 年 5 月 20 日　被験者は肝臓専門医を受診した。受診の詳細について情報提供を依頼した。肝臓専門医は肝酵素上昇と治験薬との間に関連はなく、治験薬の投与継続は可能と報告した。

2019 年 9 月 6 日　最終来院（中止来院）。被験者は肝酵素上昇のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。
一部の臨床検査結果を下表に示した。

一部の臨床検査結果

日付/来院	検査項目	結果
14 Mar 2019/ NAV	Cytomegalovirus	IgM 0.24 index (negative)
	Cytomegalovirus	IgG 2571U/mL (positive)
	Stratified epithelium-specific-antinuclear antibodies (SES-ANA) (monkey esophagus)	Negative
	Autoimmune hepatitis (HEP)	Negative (ANA-HEP2:1/80 titer, staining pattern granular and microgranular cytoplasmic fluorescence, negative anti-mitochondrial antibodies, and positive antibodies to Ro52 [60])

NAV：該当せず
CIOMS# 2019011372

日付/来院	ALT (0～55U/L)	AST (5～34U/L)	GGT (9～36U/L)	ALP (40～150U/L)	ビリルビン (0～20.5µmol/L)	CRP (0～5mg/L)	D ダイマー (<500mg/mL)	APTT (29～40.2 秒)	総蛋白 (66～83g/L)
19 Jul 2018	68	134	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV
28 Aug 2018/ Unscheduled Screening.1	28	27	14	59	0.39mg/dL (Normal range: <1.20mg/dL)	NAV	NAV	NAV	NAV
03 Sep 2018/ Baseline	30	39	14	62	9.3	NAV	NAV	NAV	NAV
10 Sep 2018/ Week 1	26	26	14	61	4.9	NAV	NAV	NAV	NAV
24 Sep 2018/ Week 3	24	24	14	60	11.5	NAV	NAV	NAV	NAV
01 Oct 2018/ Week 4	22	24	14	64	7.1	NAV	NAV	NAV	NAV
29 Oct 2018/ Week 8	21	23	15	60	6.0	NAV	NAV	NAV	NAV
27 Nov 2018/ Week 12	22	28	14	60	6.6	NAV	NAV	NAV	NAV
27 Dec 2018/ Week 16	25	25	19	66	8.1	NAV	NAV	NAV	NAV
22 Jan 2019/ Week 20	17	20	19	67	9.5	NAV	NAV	NAV	NAV
19 Feb 2019/ Week 24	19	22	20	60	7.8	NAV	NAV	NAV	NAV
11 Mar 2019/ NAV	624U/L (normal range: 0 to 33U/L)	361U/L (normal range: 0 to 32U/L)	291U/L (normal range: 6 to 42U/L)	166U/L (normal range: 35 to 105U/L)	79µmol/L (normal range: 0 to 21µmol/L)	2.4	NAV	NAV	NAV
13 Mar 2019/ NAV	792U/L (normal range: 0 to 33U/L)	474U/L (normal range: 0 to 32U/L)	223U/L (normal range: 6 to 42U/L)	134U/L (normal range: 35 to 105U/L)	76.1µmol/L (normal range: 0 to 21µmol/L)	1.8	459	33.3	NAV
15 Mar 2019/ NAV	824U/L (normal range: 0 to 33U/L)	425U/L (normal range: 0 to 32U/L)	207U/L (normal range: 6 to 42U/L)	131U/L (normal range: 35 to 105U/L)	62.5µmol/L (normal range: 0 to 21µmol/L)	1.6	NAV	NAV	NAV
16 Mar 2019/ NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV

日付/来院	ALT (0～55U/L)	AST (5～34U/L)	GGT (9～36U/L)	ALP (40～150U/L)	ビリルビン (0～20.5µmol/L)	CRP (0～5mg/L)	D ダイマー (<500mg/mL)	APTT (29～40.2 秒)	総蛋白 (66～83g/L)
18 Mar 2019/ NAV	597U/L (normal range: 0 to 33U/L)	267U/L (normal range: 0 to 32U/L)	164U/L (normal range: 6 to 42U/L)	133U/L (normal range: 35 to 105U/L)	33.5µmol/L (normal range: 0 to 21µmol/L)	NAV	NAV	NAV	74.4
21 Mar 2019/ NAV	270U/L (normal range: 0 to 33U/L)	106U/L (normal range: 0 to 32U/L)	NAV	111U/L (normal range: 35 to 105U/L)	21.1µmol/L (normal range: 0 to 21µmol/L)	NAV	NAV	NAV	NAV
15 May 2019/ NAV	22U/L (normal range: 0 to 35U/L)	23U/L (normal range: 0 to 31U/L)	NAV	NAV	0.63mg/dL (normal range: 0 to 1.3mg/dL)	0.7	NAV	NAV	NAV
06 Sep 2019/ Withdrawal	14	16	12	51	8.9	NAV	NAV	NAV	NAV

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、NAV：該当せず
CIOMS# 2019011372; Listing 8.1.1.1

【被験者番号：[redacted]-04830（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：高血圧】

被験者番号：[redacted]-04830	性別：男性	年齢：43 歳	罹病期間：12.78 年
既往歴		合併症	
虫垂炎、虫垂切除、扁桃炎、扁桃摘出、鼻咽頭炎（6 回）、三叉神経痛、鼻炎、咽頭炎、扁桃周囲膿瘍、頭痛		乾癬性関節症、肥満、末梢静脈疾患、抑うつ気分	
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
非代償性動脈性高血圧（高血圧）	185 日	BKZ 320mg Q8W	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）	
単ニューロパチー、口角口唇炎、下痢、高血圧（1 回目、重篤）、高血圧（2 回目、非重篤）、食欲減退、咽頭炎		—	

処置及び経過

2018 年 6 月 25 日　本試験に参加。

2018 年 7 月 11 日　BKZ 320mg Q4W/Q8W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。

2018 年 10 月 31 日　BKZ 320mg Q8W 投与開始。

2019 年 1 月 11 日　重篤な有害事象として高血圧が発現した。
左上肢のしびれ感及び脱力を伴う胸痛（胸骨後）のため、被験者は循環器内科に入院した。症状は入院の 3 日前に発現し、運動により悪化した。入院時の血圧は 140/100mmHg であった。心筋傷害マーカーの上昇はなかった。臨床検査の結果、クレアチンホスホキナーゼ MB は 1.39ng/mL（基準範囲：3.38ng/mL 未満）、トロポニンは 0.012ng/mL（基準範囲：0.12ng/mL 未満）であった。本事象は動脈性高血圧と診断された。

2019 年 1 月 14 日　臨床検査の結果、低比重リポ蛋白は 2.7mmol/L（基準範囲：2.6mmol/L 未満）、クレアチンホスホキナーゼ MB は 1.97ng/mL、トロポニンは 0.02ng/mL であった。心エコー検査の結果は正常であり、運動負荷試験の結果は陰性であった。頭蓋内出血及び虚血は除外された。治療薬として、acetylsalicylic acid、clorazepate、dexketoprofen、omeprazole、pantoprazole sodium sesquihydrate、nitrendipine、ramipril 及び indapamide が投与された。症状は軽快し、血圧は基準範囲内まで回復した。

2019 年 1 月 17 日　被験者は退院し、状態は良好であった。退院時の血圧は 130/85mmHg であった。
高血圧（1 回目、重篤）の転帰は「回復」であった。

一部のバイタルサインの結果を下表に示した。

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
11 Jul 2018/Baseline	127/84	72
03 Jan 2019/Week 24	130/72	59
23 Jan 2019/Week 28	127/76	76
27 Feb 2019/Week 32	137/79	78
27 Mar 2019/Week 36	139/76	62
19 Aug 2019/Week 56	128/74	67

2019 年 1 月 18 日　非重篤な有害事象として中等度の高血圧（2 回目）が発現した。治療薬として、ramipril、indapamide 及び pantoprazole が投与された。

2019 年 6 月 12 日　BKZ 320mg Q8W 最終投与。

2019 年 8 月 19 日　最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　高血圧（2 回目、非重篤）の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-05027（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：丹毒】

被験者番号：[redacted]-05027	性別：男性	年齢：50 歳	罹病期間：9.62 年
既往歴		合併症	
外傷性血腫、丹毒		肥満、高血圧（動脈性高血圧）、高脂血症、高尿酸血症、関節痛（周期的な左膝痛）、血中尿酸増加、変形性関節症（左膝、足）、坐骨神経痛、洞性頻脈、外骨腫（踵骨棘）、遠視	
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
左脛部丹毒（丹毒）	188 日	BKZ 320mg Q8W	16 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	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）	
高血圧、悪心、嘔吐、感覚鈍麻、鼻咽頭炎、丹毒（重篤）、末梢性浮腫（2 回）、結膜炎、弱視		ketoprofen、lacidipine	

処置及び経過

2005 年（月日不明）	左大腿部の外傷性血腫が認められた。
2007 年（月日不明）	左下肢の丹毒が認められた。
2018 年 7 月 31 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 16 日	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。非重篤な有害事象として高血圧（動脈性高血圧の悪化）が発現した。治療薬として lacidipine が投与された。
2018 年 11 月 2 日	高血圧の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 11 月 10 日	非重篤な有害事象として感覚鈍麻（右下肢のしびれ感）が発現した。
2018 年 12 月 5 日	BKZ 320mg Q8W 投与開始。
2019 年 2 月 19 日	重篤な有害事象として丹毒が発現した。 被験者は左下肢の腫脹を認めた。
2019 年 2 月 20 日	左下肢腫脹のため、被験者は治験実施施設を受診した。治験担当医師は、左下肢の紅斑及び腫脹はレンサ球菌感染による丹毒と一致すると判断した。被験者にその他の全身症状は認められず、体温は正常、体調も良好であった。治験担当医師は、被験者に入院し clindamycin 300mg 1 日 3 回を 10 日間以上投与する治療を受けるよう提案した。被験者は入院せず、自宅で抗生剤を服用し、左下肢挙上を継続した。発熱はなく、腫脹は緩解した。丹毒のため、BKZ 320mg Q8W の投与を中断した。
2019 年 2 月 25 日	臨床検査の結果、C 反応性蛋白は 1.5mg/L（基準範囲：0～5mg/L）、D ダイマーは 231ng/mL（基準範囲：0～500ng/mL）であった。丹毒の原因として血栓症は除外された。暫定診断は依然として丹毒であり、治療に変更はなかった。
2019 年 3 月 5 日	clindamycin の投与を中止した。
2019 年 3 月 6 日	丹毒の転帰は「回復（後遺症あり）」であり、依然として浮腫が認められた。培養検査は実施されず、レンサ球菌感染による丹毒の確定診断は行われなかった。 非重篤な有害事象として末梢性浮腫（1 回目）［両下肢浮腫（最終診断名不明）］が発現した。
2019 年 3 月 26 日	BKZ 320mg Q8W 投与再開。
2019 年 3 月 31 日	末梢性浮腫（1 回目）の転帰は「回復（後遺症あり）」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 4 月 1 日	非重篤な有害事象として末梢性浮腫（2 回目）が発現した。
2019 年 5 月 25 日	非重篤な有害事象として結膜炎が発現した。治療薬として、azelastine、norfloxacin 及び ofloxacin が投与された。
2019 年 7 月 22 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 8 月 5 日	結膜炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 9 月 12 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	感覚鈍麻及び末梢性浮腫（2 回目）の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-05098（実施国：カナダ、人種：黒人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：蜂巣炎】

被験者番号：[redacted]-05098	性別：女性	年齢：57 歳	罹病期間：4.65 年
既往歴		合併症	
腹部整形手術、手掌・足底乾癬		甲状腺機能低下症	
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
細菌感染による両足蜂巣炎（蜂巣炎）	12 日	BKZ 320mg Q4W	17 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	回復	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）	
蜂巣炎（重篤）、頭痛、鼻咽頭炎（2 回）、口腔カンジダ症（2 回）、口腔ヘルペス、狭心症、心電図 T 波振幅減少、咽喉乾燥		levothyroxine	

処置及び経過

2018 年 8 月 10 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 24 日	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 9 月 4 日	重篤な有害事象として蜂巣炎が発現した。 被験者は両側の脛下部及び足に腫脹を認めた。被験者に両下肢腫脹の原因となるような、糖尿病、下肢の外傷及び心不全や腎機能障害などの疾患に関する病歴はなかった。発疹及びそう痒症は認められなかった。本事象は蜂巣炎と診断された。圧痛に対して Tylenol が投与された。
2018 年 9 月 7 日	足の蜂巣炎悪化のため、被験者は入院した。診察の結果、左足に軽度腫脹があり、圧痛は認められなかった。乾癬は改善がみられた。臨床検査の結果、白血球数は 6.1×103/mm^3（基準範囲：4～10×103/mm^3）、単球は 10.8%（基準範囲：2%～10%）、リンパ球は 28.5%（基準範囲：20%～40%）、好中球は 57.9%（基準範囲：40%～80%）であった。治療薬として、metronidazole、ceftriaxone、cephalexin、cefazolin、Panadol 及び Clexane が投与された。治験担当医師は、蜂巣炎の原因として、乾癬に起因する皮膚の裂傷及び直近の海外旅行以外は考えにくいと報告した。
2018 年 9 月 8 日	被験者は退院した。
2018 年 9 月 9 日	非重篤な有害事象として頭痛が発現した。
2018 年 9 月 11 日	蜂巣炎のため、BKZ 320mg Q4W の投与を中断した。左下肢のドップラー超音波検査の結果、深部静脈血栓症は認められなかった。 頭痛の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 9 月 20 日	左下肢の蜂巣炎の転帰は「回復」であった。
2018 年 9 月 21 日	BKZ 320mg Q4W 投与再開。
2018 年 11 月 26 日	非重篤な有害事象として口腔カンジダ症（1 回目）が発現した。治療薬として、fluconazole 及び nystatin が投与された。
2018 年 12 月 4 日	非重篤な有害事象として口腔ヘルペスが発現した。
2018 年 12 月 12 日	口腔ヘルペスの転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 12 月 14 日	BKZ 320mg Q8W 投与開始。
2018 年 12 月 29 日	口腔カンジダ症（1 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 5 月 14 日	非重篤な有害事象として口腔カンジダ症（2 回目）が発現した。治療薬として、fluconazole 及び nystatin が投与された。
2019 年 7 月 31 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 8 月 21 日	口腔カンジダ症（2 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 9 月 20 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-04794（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：虫垂炎】

被験者番号：[redacted]-04794	性別：男性	年齢：32 歳	罹病期間：13.51 年
既往歴		合併症	
—		口腔ヘルペス、タバコ使用者、胃食道逆流性疾患	
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
虫垂炎（虫垂炎）	239 日	BKZ 320mg Q8W	5 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）	
伝染性軟属腫、虫垂炎（重篤）、ウイルス性上気道感染		pantoprazole、cefalexin、Panadeine Co	

処置及び経過

2018 年 6 月 12 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 4 日	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 10 月 25 日	BKZ 320mg Q8W 投与開始。
2019 年 2 月 27 日	重篤な有害事象として虫垂炎が発現した。 腹痛のため、被験者は救急救命室を受診した。
2019 年 3 月 2 日	CT 検査の結果、虫垂炎が認められ、虫垂切除が施行された。
2019 年 3 月 3 日	被験者は退院した。 虫垂炎の転帰は「回復」であった。
2019 年 6 月 6 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 8 月 1 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-04727（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：出血性十二指腸潰瘍、出血性貧血】

被験者番号：[redacted]-04727	性別：女性	年齢：47 歳	罹病期間：8.41 年
既往歴		合併症	
—		腎無形成、肥満、喘息、不安、うつ病、糖尿病、胃食道逆流性疾患、頭痛、高脂血症、高血圧、下肢静止不能症候群、季節性アレルギー、薬物過敏症（sulfa、Keflex、venlafaxine）	
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
出血を伴う十二指腸潰瘍（出血性十二指腸潰瘍） 急性失血性貧血（出血性貧血）	出血性十二指腸潰瘍：+13 日 出血性貧血：+13 日	出血性十二指腸潰瘍：BKZ 320mg Q8W 出血性貧血：BKZ 320mg Q8W	出血性十二指腸潰瘍：6 日 出血性貧血：6 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
出血性十二指腸潰瘍：高度 出血性貧血：高度	出血性十二指腸潰瘍：変更なし 出血性貧血：変更なし	出血性十二指腸潰瘍：回復 出血性貧血：回復	出血性十二指腸潰瘍：関連なし 出血性貧血：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）	
上気道感染、出血性貧血（重篤）、出血性十二指腸潰瘍（重篤）		clonazepam、fluticasone、gabapentin、ibuprofen、atorvastatin、loratadine、omeprazole、ropinirole、trazodone、hydroxyzine、seretide、fish oil、desvenlafaxine、cetirizine.	

a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過

2018 年 5 月 8 日	本試験に参加。
2018 年 5 月 30 日	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 9 月 18 日	BKZ 320mg Q8W 投与開始。
2018 年 11 月 14 日	被験者は待機的胃バイパス術を受けた。
2019 年 4 月 29 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 5 月 11 日	被験者は血便を認めた。

2019 年 5 月 12 日	重篤な有害事象として出血性十二指腸潰瘍及び出血性貧血が発現した。 頭部ふらふら感、失神症状及び大量の血便のため、被験者は救急救命室を受診した。直腸及び上部消化管からの出血が認められた。血便のため、被験者は 4 日間入院した。
2019 年 5 月 14 日	心電図検査、腹部及び骨盤部 CT 検査（造影剤なし）、胸部 X 線検査が実施された（結果は未報告）。臨床検査の結果、赤血球数は 3.08×10^6/μL（低値）、ヘモグロビンは 8.4g/dL（低値）、ヘマトクリットは 26.5%（低値）であった。
2019 年 5 月 15 日	結腸内視鏡検査の結果、下行結腸に 2 個のポリープ及び腸潰瘍が認められた。これ以外に特筆すべき所見はなく、胃出血は確認されなかった。検査中に、スネアを用いたポリープ切除が施行された。
2019 年 5 月 16 日	食道胃十二指腸内視鏡検査の結果、ルーワイ吻合部に十二指腸潰瘍が認められた。急性失血性貧血及び出血を伴う急性十二指腸潰瘍と診断された。組織学的検査の結果、潰瘍の大きさは 20mm と中程度、潰瘍縁には規則性がみられ、良性病変が示唆された。出血所見はなく、凝血塊、露出血管は認められなかった。治療薬として、pethidine、midazolam、zolpidem、dextrose、insulin、formoterol、budesonide、fluticasone、paracetamol、docusate、ferrous sulfate、glucagon、glucose、multivitamin、sodium chloride 及び fentanyl が投与された。以後 6 ヵ月以内に手術の予定はないことが報告された。
2019 年 5 月 17 日	出血性十二指腸潰瘍及び出血性貧血の転帰は「回復」であった。
2019 年（月日不明）	被験者は退院した。
2019 年 6 月 25 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-04930（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：結腸癌】

被験者番号：[redacted]-04930	性別：男性	年齢：48 歳	罹病期間：13.6 年
既往歴		合併症	
—		—	
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
結腸癌（結腸癌）	+41 日	BKZ 320mg Q8W	継続中
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）	
下痢、結腸癌（重篤）、肺腫瘤		—	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			

処置及び経過	
2018 年 7 月 11 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 7 日	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 29 日	BKZ 320mg Q8W 投与開始。
2019 年 2 月（日付不明）	痙攣性腹痛、悪心及び咳嗽が認められた。
2019 年 3 月 19 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 4 月 8 日	非重篤な有害事象として下痢が発現した。
2019 年 4 月 9 日	被験者の体重は 82kg であった。下痢は認められたが、腹痛、悪心及び嘔吐はなかった。
2019 年 4 月 15 日	下痢の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 4 月 28 日	痙攣性腹痛及び咳嗽のため、被験者は救急救命室を受診した。悪心及び嘔吐の症状が再び認められたが、血性及び胆汁性ではなかった。
2019 年 4 月 29 日	重篤な有害事象として結腸癌が発現した。 被験者は入院した。腹部 X 線検査の結果、小腸ループの拡張が認められ、閉塞所見と一致した。また、X 線画像で左側尿管に損傷、左腎に水腎症、並びに肺小結節が認められた。これらは転移性病変が疑われた。腹部及び骨盤部 CT 検査の結果、盲腸に不規則性及び肥厚がみられ、回腸末端、近位上行結腸及び虫垂まで及んでいることが確認された。総合的に、これらの所見が原発巣であり、肝臓に認められた複数の不明瞭な低吸収を呈す病変は転移性病変と判断された。
2019 年 5 月 1 日	診断的腹腔鏡検査の結果、肝転移が認められ、生検で転移性の結腸癌（ステージ IV）と確認された。ループ回腸瘻造設が施行され、左側尿管にステントが留置された。予防的に ciprofloxacin、tamsulosin 及び enoxaparin が投与された。また、癌性疼痛に対して lidocaine 及び oxycodone、肺小結節に対して salbutamol が投与された。
2019 年 5 月 6 日	非重篤な有害事象として肺腫瘤が発現した。治療薬として、salbutamol が投与された。

2019 年 5 月 14 日	被験者の体重は 69.5kg であり、2019 年 4 月 9 日の 82kg から減少した。治験担当医師は、被験者に、結腸癌のリスクを上昇させる可能性がある、喫煙、大量飲酒、運動不足及び過体重などの食事及び生活習慣の要因はなかったと報告した。退院に関する情報は入手できなかった。
2019 年 6 月 21 日	最終来院。被験者は結腸癌のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	結腸癌の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 肺腫瘤の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「不明」であり、治験薬と関連なしと判断された。

（2） BKZ 320mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]-05207（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：卵巣嚢胞破裂】

被験者番号：[redacted]-05207	性別：女性	年齢：25 歳	罹病期間：0.45 年
既往歴		合併症	
智歯抜歯		アレルギー性鼻炎、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
右卵巣良性嚢胞破裂（卵巣嚢胞破裂）	58 日	BKZ 320mg Q4W	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）	
悪心（2 回）、月経困難症（2 回）、ほてり、卵巣嚢胞破裂（重篤）、頭痛、アレルギー性結膜炎、蜂巣炎、交通事故、鼻炎（2 回）、口腔カンジダ症（2 回）、嗜眠、麦粒腫、インフルエンザ、ウイルス性髄膜炎		—	
処置及び経過			
2018 年 8 月 29 日	本試験に参加。		
2018 年 9 月 12 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		
2018 年 11 月 8 日	重篤な有害事象として卵巣嚢胞破裂が発現した。 高度の右下腹部痛のため、被験者は救急救命室を受診した。腹部 CT 検査の結果、右側の卵巣嚢胞破裂が認められた。腹腔鏡下手術が施行され、破裂した嚢胞を除去した。腹腔鏡検査で子宮内膜症が認められた。更なる情報は得られなかった。		
2018 年 11 月 12 日	卵巣嚢胞破裂の転帰は「回復」であった。		
2019 年 10 月 3 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。		
2019 年 10 月 18 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。		

【被験者番号：[redacted]-05231（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：網膜剥離】

被験者番号：[redacted]-05231	性別：男性	年齢：66 歳	罹病期間：53.72 年
既往歴		合併症	
鼡径ヘルニア、鼡径ヘルニア手術、肩関節手術（2 回）		筋緊張亢進、勃起不全	
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
網膜剥離（網膜剥離）	44 日	BKZ 320mg Q4W	6 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	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）	
網膜剥離（重篤）、疲労、白内障、口腔カンジダ症、結膜出血、鼻茸		enalapril、sildenafil	
処置及び経過			
2018 年 8 月 30 日	本試験に参加。		
2018 年 9 月 21 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		

2018 年 11 月 3 日	重篤な有害事象として網膜剥離が発現した。 被験者に眼外傷及び網膜剥離の病歴はなく、直近の白内障手術歴もなかった。 網膜剥離のため、被験者は入院した。入院時、右眼に小孔が認められた。視力は 0.8 であった。
2018 年 11 月 6 日	球後麻酔下で、経毛様体扁平部硝子体切除、並びに冷凍凝固術、レーザー照射及びシリコンオイル注入が施行された。被験者は、輪郭のみが視認可能であり、文字の読み取り及び顔の識別は不可能と報告した。治療薬として、Dexagenta が投与された。
2018 年 11 月 8 日	網膜剥離の転帰は「回復」であった。
2019 年 3 月 4 日	網膜剥離のため、BKZ 320mg Q4W の投与を中断した。
2019 年 3 月 6 日	初回の手術後 5 ヵ月が経過し、再度、硝子体切除が施行された。
2019 年 3 月 8 日	非重篤な有害事象として白内障（白内障合併症、左眼）が発現した。
2019 年 3 月 11 日	BKZ 320mg Q4W 投与再開。
2019 年 9 月 19 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 10 月 11 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	白内障の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-04876（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：過敏性腸症候群】

被験者番号：[redacted]-04876	性別：女性	年齢：67 歳	罹病期間：17.58 年
既往歴		合併症	
慢性副鼻腔炎、慢性扁桃炎、アレルギー性皮膚炎、喉頭炎、声帯切除		便秘、変形性関節症、筋痙縮、末梢静脈疾患、椎間板障害、潜伏結核、白内障、高血圧、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症、肝嚢胞、動脈硬化症、痔核、感覚鈍麻、上腹部痛	
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
過敏性腸症候群（過敏性腸症候群）	97 日	BKZ 320mg Q4W	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（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）	
鼻咽頭炎（2 回）、口角口唇炎（2 回）、過敏性腸症候群（1 回目、重篤）、裂孔ヘルニア、過敏性腸症候群（2 回目、非重篤）、口腔カンジダ症（2 回）、ウイルス性胃腸炎、皮膚真菌感染		potassium chloride、metoprolol、levothyroxine、lisinopril	

処置及び経過

2018 年 7 月 4 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 1 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 5 日	重篤な有害事象として過敏性腸症候群（1 回目）が発現した。 結腸癌予防及び結腸炎の除外診断を目的とした結腸内視鏡検査が予定されていたため、被験者は入院した。
2018 年 11 月 6 日	結腸内視鏡検査の結果は正常であり、上部消化管内視鏡検査の結果、裂孔ヘルニアが認められた。過敏性腸症候群と診断された。治験担当医師は、過敏性腸症候群は新たに診断された疾患であると判断した。胃痛に対して drotaverine、過敏性腸症候群の治療薬として、metoprolol、levothyroxine、omeprazole、rosuvastatin、lisinopril、pantoprazole、Iberogast 及び trimebutine が投与された。被験者には低カロリー食が提供された。 非重篤な有害事象として裂孔ヘルニアが発現した。治療薬として omeprazole が投与された。
2018 年 11 月 7 日	被験者は退院し、状態は良好であった。 過敏性腸症候群（1 回目、重篤）の転帰は「回復（後遺症あり）」であり、後遺症は特定されなかった。
2018 年 11 月 8 日	非重篤な有害事象として過敏性腸症候群（2 回目）が発現した。
2019 年 7 月 31 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 9 月 2 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	過敏性腸症候群（2 回目、非重篤）及び裂孔ヘルニアの転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-04679（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：皮下組織膿瘍、コントロール不良の糖尿病】

被験者番号：[redacted]-04679	性別：女性	年齢：54 歳	罹病期間：12.31 年
既往歴		合併症	
虫垂炎、虫垂切除、口腔咽頭痛、アデノイド切除、扁桃摘出、異所性妊娠、両側卵管結紮、異所性妊娠に対する手術、尿路感染		片頭痛、季節性アレルギー、関節炎（手、膝）、滑液包炎（股関節、膝）、脊椎炎［関節炎（頚）］、胆石症、胃食道逆流性疾患、2 型糖尿病、肥満、近視	
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
左腋窩膿瘍（皮下組織膿瘍） コントロール不良の 2 型糖尿病（コントロール不良の糖尿病）	皮下組織膿瘍：344 日 コントロール不良の糖尿病：347 日	皮下組織膿瘍：BKZ 320mg Q4W コントロール不良の糖尿病：BKZ 320mg Q4W	皮下組織膿瘍：25 日 コントロール不良の糖尿病：22 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
皮下組織膿瘍：高度 コントロール不良の糖尿病：高度	皮下組織膿瘍：変更なし コントロール不良の糖尿病：変更なし	皮下組織膿瘍：回復 コントロール不良の糖尿病：回復	皮下組織膿瘍：関連あり コントロール不良の糖尿病：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）	
注射部位疼痛、毛包炎（2 回）、四肢痛、胃腸炎（3 回）、関節痛、四肢損傷、汗腺炎、尿路感染、皮下組織膿瘍（重篤）、蜂巣炎、敗血症、コントロール不良の糖尿病（重篤）、節足動物咬傷		皮下組織膿瘍：naproxen、calcium carbonate、acetylsalicylic acid、One A Day Women's、fish oil、lidocaine、ketoconazole、ranitidine、menthol コントロール不良の糖尿病：naproxen、calcium carbonate、acetylsalicylic acid、One A Day Women's、fish oil、lidocaine、ketoconazole、ranitidine、menthol、ceftriaxone、doxycycline、sodium chloride、vancomycin、Oxycocet	

処置及び経過

2018 年 3 月 28 日	本試験に参加。
2018 年 4 月 23 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 1 日	非重篤な有害事象として汗腺炎が発現した。
2019 年 3 月 26 日	血糖値（非空腹時）は 191mg/dL（基準範囲：74～139mg/dL）であった。
2019 年 4 月 1 日	重篤な有害事象として皮下組織膿瘍（左腋窩膿瘍）が発現した。 被験者は左腕下の 25 セント硬貨大の膿瘍が徐々に悪化していることを認め、恐ろしく感じた。また、頻尿が認められたが、疼痛及び不快感はなかった。
2019 年 4 月 4 日	重篤な有害事象としてコントロール不良の糖尿病が発現した。被験者は合併症として 2 型糖尿病を有しており、コントロール不良であった。 被験者は、左腋窩膿瘍及び腹部びらんに加えて、発熱及び悪寒を訴え、救急救命室を受診した。救急救命室では発熱はなく、白血球数も基準範囲をわずかに上回る程度であった（測定値及び基準範囲の報告なし）。膿瘍ドレナージが施行され、膿瘍腔が充填された。左腋窩膿瘍の培養検査の結果、多数の B 群溶血性レンサ球菌、並びに多数のグラム陽性菌と陰性菌が混合した細菌叢の増殖が認められた。腹部びらんの培養検査の結果、大腸菌、B 群溶血性レンサ球菌及びコリネバクテリウム属に対して陽性であった。血液培養検査（32 又は 48 時間）の結果は陰性であった。 血糖値は 504mg/dL（基準範囲：70～100mg/dL）であった。治験担当医師は、糖尿病は免疫機能に障害をもたらし、細菌感染による問題が増加することから、糖尿病が細菌性膿瘍の要因となったことを挙げた。入院中、治療薬として Novolin、cefepime、vancomycin、fluconazole、Augmentin、magnesium、cinnamon、nicotine、nystatin、dextrose and sodium chloride injection、enoxaparin、macrogol、ondansetron、influenza vaccine、Oxycocet、potassium chloride、sodium chloride、sodium phosphate、ceftriaxone、doxycycline、insulin glargine、insulin lispro 及び magnesium oxide が投与された。 非重篤な有害事象として蜂巣炎（腹部蜂巣炎）及び敗血症が発現した。
2019 年 4 月 5 日	被験者は一般病棟に移された。入院中、発熱はなく、白血球数は減少した。白血球分析血液像算定に核形の左方移動は認められなかった。
2019 年 4 月 7 日	被験者は退院した。治験担当医師は、生物学的製剤による治療期間中に発現した進行性の細菌感染では、生物学的製剤が感染に対する感受性又は感染の進行を増強した可能性が常に考えられることを挙げ、皮下組織膿瘍は治験薬と関連ありと判断した。 蜂巣炎及び敗血症の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

2019 年 4 月 25 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。 皮下組織膿瘍及びコントロール不良の糖尿病の転帰はいずれも「回復」であった。
2019 年 5 月 23 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	汗腺炎の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-04681（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：自然流産】

被験者番号：[redacted]-04681	性別：女性	年齢：34 歳	罹病期間：4.29 年
既往歴		合併症	
半月板損傷（左膝外側半月板断裂）、関節鏡下左膝半月板修復、半月板損傷（右膝外側半月板断裂）、関節鏡下右膝半月板修復、筋痙縮、卵巣腺腫、処置後蜂巣炎、左卵管卵巣摘出、創部漿液腫ドレナージ		肥満、乾癬性関節症、季節性アレルギー、肝病変、高血圧、頻脈、背部痛、薬物過敏症（cefadroxil）	
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
流産（自然流産）	+20 日	BKZ 320mg Q4W	1 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	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）	
注射部位疼痛、筋痙縮、皮様嚢腫、接触性皮膚炎（2 回）、下痢、胃食道逆流性疾患、避妊具使用中の妊娠、自然流産（重篤）		loratadine、multivitamins（plain）、celecoxib	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			
2018 年 3 月 28 日	本試験に参加。		
2018 年 4 月 17 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		
2018 年 8 月 17 日	最終月経期。		
2018 年 9 月 1 日	非重篤な有害事象として避妊具使用中の妊娠が発現した。重症度は高度であった。妊娠理由は、避妊の失敗（避妊具破損）と報告された。		
2018 年 9 月 4 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。		
2018 年 9 月 24 日	重篤な有害事象として自然流産が発現した。被験者は、流産のリスク因子として知られている肥満を合併症として有していた。被験者に妊娠歴はなく、内科的／代謝障害の病歴はなかった。 妊娠期間 5 週間 3 日で、被験者は流産（自然流産）した。流産後、anti-D immunoglobulin が投与された。 避妊具使用中の妊娠の転帰は「回復（後遺症あり）」であり、治験薬と関連なしと判断された。後遺症は特定されなかった。 自然流産の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。		
2019 年 3 月 6 日	最終来院。被験者は避妊具使用中の妊娠及び自然流産のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。		

【被験者番号：[redacted]-05053（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：膵炎、胆嚢炎】

被験者番号：[redacted]-05053	性別：女性	年齢：35 歳	罹病期間：6.63 年
既往歴		合併症	
扁桃摘出、両足手術、喘息、卵巣嚢胞切除、タバコ使用者		季節性アレルギー、不安、うつ病、関節痛（慢性股関節痛）	
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
胆石性膵炎（膵炎） 胆嚢炎（胆嚢炎）	膵炎：+72 日 胆嚢炎：+73 日	膵炎：BKZ 320mg Q4W 胆嚢炎：BKZ 320mg Q4W	膵炎：5 日 胆嚢炎：4 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 胆嚢炎：高度	膵炎：該当せず 胆嚢炎：該当せず	膵炎：回復 胆嚢炎：回復	膵炎：関連なし 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）
上気道感染（2 回）、尿路感染、膵炎（重篤）、頭痛、胆嚢炎（重篤）	vitamins、citalopram、clonidine、Obetrol、Thomapyrin N

a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過

2018 年 8 月 3 日　本試験に参加。
2018 年 8 月 17 日　BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 1 月 2 日　非重篤な有害事象として尿路感染が発現した。
2019 年 2 月 20 日　尿路感染の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 7 月 31 日　BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 10 月 11 日　重篤な有害事象として膵炎が発現した。腹痛が発現し、翌日、被験者は入院した。
非重篤な有害事象として頭痛が発現した。頭痛に対する治療薬として、Thomapyrin N が投与された。
2019 年 10 月 12 日　重篤な有害事象として胆嚢炎が発現した。
超音波検査で胆石が認められた。胆嚢炎及び胆石性膵炎と診断された。
2019 年 10 月 14 日　胆嚢切除術が施行された。術後の治療薬として、Vicodin 及び ondansetron が投与された。
2019 年 10 月 15 日　被験者の状態は安定し、被験者は退院した。
膵炎及び胆嚢炎の転帰は「回復」であった。

一部の臨床検査結果を下表に示した。

日付	ALT (0～55*)	AST (5～34*)	リパーゼ (8～78*)	総ビリルビン (0.2～1.2*)
12 Oct 2019	258	202	4060	4.9
13 Oct 2019	216	150	908	4
14 Oct 2019	151	65	115	1
15 Oct 2019	115	45	39	0.7

*=unit not reported
CIOMS# 2019043901

2019 年 10 月 28 日　最終来院。被験者は追跡不能のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　頭痛の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「不明」であり、治験薬と関連なしと判断された。

（3） アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]-05186（実施国：オーストラリア、人種：中東）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：痔出血、感染性皮膚嚢腫】

被験者番号：[redacted]-05186	性別：男性	年齢：62 歳	罹病期間：4.68 年
既往歴		合併症	
毛巣洞手術、うつ病		便秘、直腸出血、背部痛、乾癬性関節症、脂肪肝、高血圧	
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
痔出血（痔出血） 上背部感染性皮脂嚢腫（感染性皮膚嚢腫）	痔出血：58 日（アダリムマブ初回投与後） 感染性皮膚嚢腫：130 日（アダリムマブ初回投与後）	痔出血： アダリムマブ 40mg Q2W 感染性皮膚嚢腫： アダリムマブ 40mg Q2W	痔出血：38 日 感染性皮膚嚢腫：2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
痔出血：高度 感染性皮膚嚢腫：高度	痔出血：投与中断 感染性皮膚嚢腫：変更なし	痔出血：回復 感染性皮膚嚢腫：回復	痔出血：関連なし 感染性皮膚嚢腫：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）	
末梢性浮腫（2 回）、関節損傷、鼻咽頭炎、痔出血（重篤）、背部痛（2 回）、感染性皮膚嚢腫（重篤）、口腔咽頭痛、疲労、口腔カンジダ症（2 回）、レンサ球菌性尿路感染		paracetamol、light liquid paraffin、QV Moisturizing Cream（liquid paraffin、petrolatum、isopropyl myristate、polyethylene、cetearyl）	

処置及び経過	
年月日不明	被験者には結腸癌の家族歴があった。過去 5～7 年間、便は正常で間欠的な直腸出血があった。痔核と診断され、被験者は外科医の診察を受けた。便通は規則的で、直腸出血が 1 週間に 1 回認められたが自然治癒した。
2018 年 8 月 24 日	本試験に参加。
2018 年 9 月 7 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。
2018 年 9 月 10 日	非重篤な有害事象として、末梢性浮腫（1 回目、左足首浮腫）及び関節損傷［偶発的転倒（左股関節痛）］が発現した。
2018 年 9 月 15 日	非重篤な有害事象として鼻咽頭炎が発現した。
2018 年 9 月 24 日	末梢性浮腫（1 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 9 月 29 日	非重篤な有害事象として末梢性浮腫（2 回目、両足首浮腫）が発現した。
2018 年 10 月 2 日	関節損傷及び鼻咽頭炎の転帰はいずれも「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 11 月 3 日	重篤な有害事象として痔出血が発現した。 夜に下痢が 5 回発現した後、直腸出血が認められた。肛門部に限局性疼痛があったが、腹痛はなかった。数週間前から脱力感があり疲れやすかった。嘔吐はなかった。
2018 年 11 月 4 日	痔核よる直腸出血の悪化が 1 週間認められたため、被験者は朝に救急救命室を受診した。バイタルサインは、脈拍数が 96bpm、血圧が 105/65mmHg、呼吸数が 16 回/分、酸素飽和度が 98%、体温が 36.6℃ であった。身体検査の触診では腹部は柔らかく、直腸検査では外痔核が認められ触知腫瘤はなかった。
2018 年 11 月 6 日	臨床検査の結果、ヘモグロビンは 10.9g/L（基準範囲 : 13.2～17g/L）、白血球数は 4.5×10^9/L（基準範囲 : 3.5～11×10^9/L）、血小板数は 223×10^9/L（基準範囲 : 150～400×10^9/L）、血中クレアチニンは 68mmol/L（基準範囲 : 64～104mmol/L）、血中ナトリウムは 141mmol/L（基準範囲 : 136～145mmol/L）、血中カリウムは 4.2mmol/L（基準範囲 : 3.5～5.1mmol/L）、C 反応性蛋白（CRP）は 36.6mg/L（基準範囲 : 5mg/L 未満）であった。被験者は胃腸科専門医を受診し、大腸内視鏡検査が予定された。報告によると、痔核は何年もの間認められていたが、被験者は炎症性腸疾患及び悪性腫瘍等の他に可能性のある疾患を除外することを目的とした大腸内視鏡検査を受けたことがなかった。
2018 年 12 月 10 日	大腸内視鏡検査では、回腸終末部に脱出性の内痔核及び外痔核の出血並びに中等度の汎結腸憩室症が認められたが、憩室炎の所見は確認されなかった。S 状結腸中部（肛門縁から 30cm）に認められた 10mm の有茎性ポリープを表在性潰瘍（表面構造は良性所見）と共に切除した。大腸炎及び炎症性腸疾患の所見は認められなかった。また、直腸後屈にも中等度の痔核があり、痔核の結紮が行われた。痔出血の転帰は「回復」であった。
年月日不明	被験者は退院した。退院後、直腸出血は認められなかった。
2018 年 12 月 11 日	結腸 6 ヵ所のランダム生検による組織病理学的検査の結果、重大な異常は認められなかった。S 状結腸のポリープの生検で、低グレードの異形成（良性）を伴う 10mm の管状絨毛腺腫が確認された。
2018 年 12 月 21 日	アダリムマブ 40mg Q2W 投与再開。
2019 年 1 月 14 日	重篤な有害事象として感染性皮膚嚢腫が発現した。 上背部に感染性皮脂嚢腫が認められ、被験者は入院した。5 ヵ月前からしこりが認められ、先週から疼痛を呈し熱はなかった。感染性皮脂嚢腫の切除術が施行された。臨床検査の結果、ナトリウムは 143µmol/L、上皮成長因子受容体は 90mL/min/1.73m^2 超、クレアチニンは 52µmol/L（低値）、尿素は 2.1mmol/L（低値）であった。
2019 年 1 月 15 日	臨床検査の結果、白血球数は 6.9×10^9/L、ヘモグロビンは 10.8g/L（低値）、血小板数は 215×10^9/L、好中球数は 5.4×10^9/L、AST は 21U/L、CRP は 77.4mg/L であった（いずれも基準範囲の報告なし）。治療薬として、flucloxacillin、perindopril、paracetamol、sodium chloride 静注が投与された。その他の治療として、陰圧閉鎖療法（125mmHg）が行われ、地域看護補助により継続された。被験者は退院した。感染性皮膚嚢腫の転帰は「回復」であった。
2019 年 2 月 20 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始。
2019 年 6 月 18 日	非重篤な有害事象としてレンサ球菌性尿路感染が発現した。治療薬として、cephalexin が投与された。
2019 年 7 月 14 日	レンサ球菌性尿路感染の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 9 月 4 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 10 月 2 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	末梢性浮腫（2 回目）の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。

【被験者番号：[redacted]-04936（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：頚動脈狭窄】

被験者番号：[redacted]-04936	性別：男性	年齢：62 歳	罹病期間：46.58 年
既往歴		合併症	
心筋梗塞、ステント装着、外科的脊椎固定		高血圧、良性前立腺肥大症、2 型糖尿病	
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
右頚動脈狭窄（頚動脈狭窄）	169 日（アダリムマブ初回投与後）	アダリムマブ 40mg Q2W	17 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）	
頚動脈狭窄（1 回目、非重篤）、頚動脈狭窄（2 回目、重篤）、鼻咽頭炎、口内乾燥		acetylsalicylic acid、nebivolol、olmesartan、esomeprazole、alfuzosin、metformin、torasemide、dulaglutide	

処置及び経過

2018 年 7 月 12 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 31 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。
2019 年 1 月 15 日	非重篤な有害事象として頚動脈狭窄（左頚動脈狭窄）が発現した。左頚動脈狭窄の治療薬として、atorvastatin が投与された。 重篤な有害事象として頚動脈狭窄（右頚動脈狭窄）が発現した。 心臓検査及び頚動脈デュプレックス超音波検査の結果、右頚動脈狭窄が認められた。不明瞭発語や脚弱等の臨床症状及び身体検査での異常は認められなかった。右頚動脈狭窄の治療薬として、atorvastatin が投与された。
2019 年 1 月 16 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始。
2019 年 1 月 27 日	被験者は入院した。
2019 年 1 月 28 日	右頚動脈狭窄に対して予定されていた動脈内膜剥離術が施行され、合併症はなかった。
2019 年 1 月 29 日	被験者は入院と外科手術について治験実施施設に連絡した。
2019 年 1 月 31 日	被験者は退院した。頚動脈狭窄（2 回目、重篤）の転帰は「回復」であった。
2019 年 7 月 30 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 8 月 28 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	頚動脈狭窄（1 回目、非重篤）の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-05037（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：サルコイドーシス】

被験者番号：[redacted]-05037	性別：男性	年齢：49 歳	罹病期間：22.66 年
既往歴		合併症	
—		甲状腺機能低下症	
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
レフグレン症候群の疑い（サルコイドーシス）	200 日（アダリムマブ初回投与後） 31 日（BKZ 初回投与後）	BKZ 320mg Q4W	11 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）	
白血球減少症、リンパ球減少症（3 回）、好中球減少症、疲労、発熱、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、サルコイドーシス（1 回目、重篤）、サルコイドーシス（2 回目、非重篤）、口腔咽頭痛、血尿、蛋白尿、緑内障		levothyroxine	

処置及び経過

2018 年 8 月 1 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 27 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。
2018 年 9 月 18 日	非重篤な有害事象として、白血球減少症、リンパ球減少症（1 回目）及び好中球減少症が発現した。
2018 年 9 月 25 日	リンパ球減少症（1 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

2018 年 10 月 24 日	非重篤な有害事象としてリンパ球減少症（2 回目）が発現した。
2018 年 11 月 19 日	リンパ球減少症（2 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 1 月 16 日	白血球減少症及び好中球減少症の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 2 月 12 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始。
2019 年 3 月 1 日	非重篤な有害事象として疲労が発現した。
2019 年 3 月 3 日	非重篤な有害事象として発熱が発現した。治療薬として paracetamol が投与された。
2019 年 3 月 10 日	発熱の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 3 月 12 日	非重篤な有害事象として、リンパ球減少症（3 回目）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が発現した。γ-グルタミルトランスフェラーゼは 171U/L（基準範囲：12～64U/L）であった。
2019 年 3 月 14 日	重篤な有害事象としてサルコイドーシス（1 回目、レフグレン症候群の疑い）が発現した。右足首腫脹、倦怠感及び体温上昇が認められ、被験者は救急救命室を受診した。臨床検査の結果、血液沈降速度は 100mm/h、CRP は 39.8mg/L（基準範囲：5mg/L 未満）であった。胸部 X 線検査の結果、両肺に肺門リンパ節腫脹が認められた。被験者はレフグレン症候群の疑い（急性サルコイドーシス）と診断された。リウマチ専門医又は呼吸器専門医の診察が予定された。入院には至らなかったが、状態が悪化した場合は待機的入院を勧められた。
2019 年 3 月 15 日	治療薬として Arcoxia が投与された。被験者の状態は改善し、再発した症状はなかったと報告された。
年月日不明	サルコイドーシス（1 回目、重篤）の治療薬として etoricoxib が投与された。
2019 年 3 月 20 日	疲労の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 3 月 24 日	サルコイドーシス（1 回目、重篤）の転帰は「回復」であった。
2019 年 3 月 25 日	非重篤な有害事象としてサルコイドーシス（2 回目、レフグレン症候群）が発現した。臨床検査の結果、CRP は 14mg/L、抗核抗体価は 320 倍（基準範囲：160 倍未満）、可溶性インターロイキン 2 受容体は 869IU/mL（基準範囲：710IU/mL 未満）であった。
2019 年 3 月 25 日～ 2019 年 4 月 9 日	必要に応じて Arcoxia が投与され、症状の改善が認められた。入院の必要はなかったと報告された。
2019 年 4 月 10 日～	2019 年 4 月 10 日以降、症状は認められず、投薬も行われなかった。被験者の状態は安定していた。サルコイドーシス（2 回目、非重篤）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 7 月 1 日	リンパ球減少症（3 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 7 月 29 日	γ-グルタミルトランスフェラーゼは 121U/L であった。
2019 年 8 月 26 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 9 月 25 日	最終来院。γ-グルタミルトランスフェラーゼは 82U/L であった。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。 被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-05218（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：椎間板突出（2 回目）、椎間板突出（4 回目）】

被験者番号：[redacted]-05218	性別：女性	年齢：56 歳	罹病期間：43.71 年
既往歴		合併症	
—		胃食道逆流性疾患、心雑音（収縮期心雑音）、高血圧	
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
椎間板脱出の悪化（椎間板突出） 椎間板脱出による入院（椎間板突出）	椎間板突出（2 回目）：159 日（アダリムマブ初回投与後） 椎間板突出（4 回目）：261 日（アダリムマブ初回投与後） 91 日（BKZ 初回投与後）	椎間板突出（2 回目）：アダリムマブ 40mg Q2W 椎間板突出（4 回目）：BKZ 320mg Q4W	椎間板突出（2 回目）：6 日 椎間板突出（4 回目）：4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
椎間板突出（2 回目）：高度 椎間板突出（4 回目）：高度	椎間板突出（2 回目）：変更なし 椎間板突出（4 回目）：投与中断	椎間板突出（2 回目）：回復 椎間板突出（4 回目）：回復	椎間板突出（2 回目）：関連なし 椎間板突出（4 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）
疲労、脱毛症、椎間板突出（1 回目、非重篤）、椎間板突出（2 回目、重篤）、肝酵素上昇、椎間板突出（3 回目、非重篤）、椎間板突出（4 回目、重篤）、歯感染	椎間板突出（2 回目）：amlodipine、pantoprazole、tramadol 椎間板突出（4 回目）：amlodipine、metamizole、pantoprazole

処置及び経過	
2018 年 8 月 29 日	本試験に参加。
2018 年 9 月 17 日	治験薬の投与開始前に椎間板脱出の既往歴はなかった。膀胱及び直腸の機能障害はなかった。 アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。
2019 年 1 月 24 日	非重篤な有害事象として椎間板突出（1 回目、腰椎 4/5 椎間板ヘルニアの悪化）が発現し、被験者は身体痛を認めた。治療薬として、enoxaparin、Macrogol、cortisone、ibuprofen、metamizole、procaine、tramadol、Valoron N 及び metoclopramide が投与された。
2019 年 2 月 22 日	椎間板突出（1 回目、非重篤）の転帰は「悪化」であり、治験薬と関連なしと判断された。 重篤な有害事象として椎間板突出（2 回目）が発現した。 被験者は入院し、治療薬として、bupivacaine、triamcinolone、metamizole、Macrogol、tramadol 及び enoxaparin が投与された。
2019 年 2 月（日付不明）	浸潤治療が実施された。浸潤治療の効果が認められ、疼痛が完全に消失した。更なる情報は得られなかった。
2019 年 2 月 27 日	椎間板突出（2 回目、重篤）の転帰は「回復」であった。
2019 年 3 月 6 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始。
2019 年 4 月（日付不明）	背部痛のため、被験者は再度入院した。
2019 年 4 月 3 日	入院後、背部痛は消失した。背部痛に対する治療薬として metamizole が投与された。
2019 年 4 月 19 日	非重篤な有害事象として椎間板突出（3 回目、椎間板脱出による背部痛の悪化）が発現した。治療薬として、metoclopramide が投与された。
2019 年（月日不明）～	仕事関連の身体的負担により疼痛が悪化していた。腰痛は進行性で右臀部から右後大腿部まで、及び下腿から足首まで広がった。足の右外側に感覚鈍麻を呈し、後脚の疼痛の割合は 30%～70%であった。被験者は 500m しか歩行できず、回転したり向きを変えたりすると疼痛があった。疼痛によって夜に目が覚めることはなかった。
2019 年 6 月 3 日	BKZ 320mg Q4W の投与を中断した。
2019 年 6 月 4 日	重篤な有害事象として椎間板突出（4 回目、椎間板脱出による入院）が発現した。 予定されていた外科手術のため、被験者は入院した。入院時、補助器具なしで右脚に跛行がみられ、腰椎の棘突起に軽度の局所圧迫感及び叩打痛が認められた。ラセーグテストの結果は右側 50 度以上で陽性であった。被験者は足の右外側に感覚鈍麻を認めた。臥位時の下肢筋肉の強度グレードはいずれも 5/5 であった。右側仙腸関節を圧迫すると疼痛があった。両側の股関節及び膝関節は自由に動かすことができた。
2019 年 6 月 5 日	腰椎の MRI 検査画像では、傍正中から椎間孔領域ですでに記録されている椎間板脱出（第 5 腰椎／第 1 仙骨）の残存のみが認められ、関連する神経孔の狭窄は認められなかった。 左椎間孔領域の第 2 及び第 3 腰椎に小さな脱出が認められたが、関連する神経孔の狭窄及び活性脊椎関節症は認められなかった。MRI 検査で髄核の脱出は認められず、神経根の臨床症状及び感覚運動欠陥もなかったため、予定されていた外科手術は保留された。右側仙腸関節の圧痛及び下肢の電撃痛は持続していたため、浸潤治療の施行が決定された。
2019 年 6 月 6 日	右側仙腸関節の浸潤治療が施行され、当該部位の症状が 90%軽減された。
2019 年 6 月 7 日	右側第 5 腰椎／第 1 仙骨の硬膜外浸潤治療が施行された。被験者は退院した。椎間板突出（4 回目、重篤）の転帰は「回復」であった。 椎間板突出（3 回目、非重篤）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 7 月 29 日	BKZ 320mg Q4W 投与再開。 治験担当医師は、浸潤治療の効果が長期間認められていると報告した。
2019 年 9 月 18 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 10 月 9 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-04847（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：尿路結石】

被験者番号：[redacted]-04847	性別：男性	年齢：33 歳	罹病期間：22.56 年
既往歴		合併症	
—		—	
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
尿路結石症（尿路結石）	6 日（アダリムマブ初回投与後）	アダリムマブ 40mg Q2W	2 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）	
尿路結石（重篤）、腎仙痛、頭痛		—	

処置及び経過

2018 年 6 月 27 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 23 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。
2018 年 7 月 28 日	重篤な有害事象として尿路結石が発現した。 腎仙痛及び顕微鏡的血尿が発現した。被験者は入院し、尿路結石症と診断された。治療薬として、butylscopolamine が投与された。更なる情報は得られなかった。
2018 年 7 月 29 日	尿路結石の転帰は「回復」であった。
2018 年 9 月 10 日	非重篤な有害事象として腎仙痛が発現した。本事象の治療薬として、hyoscine butylbromide 及び ibuprofen が投与された。腎仙痛の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 1 月 7 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始。
2019 年 7 月 22 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 8 月 22 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-04969（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：胃ポリープ、ヘリコバクター感染】

被験者番号：[redacted]-04969	性別：男性	年齢：35 歳	罹病期間：13.62 年
既往歴		合併症	
—		—	
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
良性胃ポリープ（胃ポリープ） ヘリコバクター・ピロリによる感染（ヘリコバクター感染）	胃ポリープ： 313 日（アダリムマブ初回投与後） 138 日（BKZ 初回投与後） ヘリコバクター感染： 313 日（アダリムマブ初回投与後） 138 日（BKZ 初回投与後）	胃ポリープ： BKZ 320mg Q4W ヘリコバクター感染： BKZ 320mg Q4W	胃ポリープ：109 日 [a] ヘリコバクター感染： 25 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
胃ポリープ：中等度 ヘリコバクター感染： 中等度	胃ポリープ：変更なし ヘリコバクター感染： 変更なし	胃ポリープ：回復 [a] ヘリコバクター感染： 回復	胃ポリープ：関連なし ヘリコバクター感染： 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）	
上気道感染、消化不良、嚥下障害、胃ポリープ（重篤）、ヘリコバクター感染（重篤）、中咽頭カンジダ症、胃炎		Esoxx One	

a Information taken from CIOMS.

処置及び経過

2018 年 7 月 19 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 14 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。
2019 年 2 月 5 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始。
2019 年 3 月 19 日	非重篤な有害事象として消化不良（消化障害）及び嚥下障害が発現した。消化不良及び嚥下障害の治療薬として、dexlansoprazole 及び Esoxx One が投与された。

2019 年 5 月 1 日	消化不良及び嚥下障害の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 6 月 22 日	重篤な有害事象として、胃ポリープ及びヘリコバクター感染が発現した。 喀血及び食道に疼痛が発現し、被験者は入院した。胸部 X 線検査の結果は正常であった。ヘリコバクター・ピロリ検査の結果は陽性であった。
2019 年 6 月 24 日	腹部超音波検査の結果は正常であった。
2019 年 6 月 25 日	胸部 CT 画像（造影剤あり・なし）では、右肺区域 2 及び 6 に小結節（3mm 大）が認められた。治験担当医師は、肺の小結節は臨床的に問題なく、悪性腫瘍の懸念はないと判断した。小結節により炎症があった可能性が示された。ヘリコバクター感染に対する治療薬として、amoxicillin、clarithromycin、metronidazole 及び omeprazole が投与された。
2019 年 6 月 28 日	上部消化管内視鏡検査では、胃ポリープ（3～4mm 大）が認められた。病理組織学的検査では、胃ポリープの確定診断には至らなかった。治療を推奨されることなく被験者は退院し、喀血については呼吸器専門医の診察を受けるように勧められた。
2019 年 7 月 16 日	ヘリコバクター感染の転帰は「回復」であった。
2019 年 8 月 13 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 9 月 2 日	胃内視鏡検査が行われ、異常が報告された。胃内視鏡検査による生検の結果、胃ポリープは炎症後病変であることが確認された。
2019 年 9 月 10 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
2019 年 10 月 8 日	胃ポリープの転帰は「回復」であった。

【被験者番号：[redacted]-04864（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：冠動脈疾患】

被験者番号：[redacted]-04864	性別：男性	年齢：69 歳	罹病期間：28.47 年
既往歴		合併症	
—		—	
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
安定冠動脈性心疾患グレード 2 CCS（冠動脈疾患）	247 日（アダリムマブ初回投与後） 78 日（BKZ 初回投与後）	BKZ 320mg Q4W	継続中
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	軽快	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）	
鎖骨骨折、肋骨骨折（2 回）、気管支炎、狭心症、冠動脈疾患（重篤）、不整脈、心室性期外収縮、過形成		bisoprolol	

処置及び経過

2018 年 6 月 29 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 23 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。
2018 年 9 月 8 日～	被験者は胸痛を呈していた。
2018 年 11 月 8 日	非重篤な有害事象として狭心症が発現した。被験者は心臓専門医を受診し、狭心症と診断された。治療薬として、bisoprolol が投与された。
2018 年 11 月 27 日	ホルター心電図検査では、二段脈期を含む心室性期外収縮が 1182 回及び心拍数 45～50bpm で洞性徐脈の傾向が認められた。
2018 年 12 月 13 日	疲労（4～6 代謝当量）のため心臓負荷試験が中止され、診断不能と判断された。心電図検査の結果は基準範囲内であった。心臓専門医を受診後、magnesium lactate and pyridoxine、trimetazidine、acetylsalicylic acid 及び simvastatin が処方された。
2019 年 1 月 8 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始。
2019 年 3 月 26 日	重篤な有害事象として冠動脈疾患が発現した。 突き刺すような非特異的胸痛及び断続的な動悸のため、被験者は心臓病棟に入院した。入院時の心電図検査の結果、洞性不整脈及び二段脈が認められ、心拍数は 50bpm であった。経胸壁心エコー像では、対称性左心室収縮が認められ、左室駆出率は 58%であった。冠動脈造影では、冠動脈対角枝に 90%の狭窄が認められた。冠動脈造影の施行に伴う合併症はなく、処置後及び入院期間中、被験者の状態は安定していた。グレード 2 の安定冠動脈性心疾患と診断され、保存療法を実施することが決定された。冠動脈性心疾患に対する治療薬として acetylsalicylic acid 及び atorvastatin、良性前立腺肥大症に対する治療薬として dutasteride、並びに不整脈に対する治療薬として sotalol が投与された。また、被験者はライム病の検査を受け（結果は陰性）、感染症専門医を受診した。
2019 年 3 月 28 日	被験者の状態は良好で症状もなく、被験者は退院した。
2019 年 7 月 22 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。

2019 年 8 月 14 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	冠動脈疾患及び狭心症の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-05095（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：2 型糖尿病】

被験者番号：[redacted]-05095	性別：男性	年齢：67 歳	罹病期間：29.68 年
既往歴		合併症	
鼻腔ポリープ切除（2 回）、副鼻腔ポリープ、左大腿線維腫切除、線維腫（左大腿線維腫）		カタル、喘息、高尿酸血症、鼻中隔弯曲、左房拡張、僧帽弁閉鎖不全症、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、脂質代謝障害、三尖弁閉鎖不全症、心房細動	
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
2 型糖尿病管理のための入院（2 型糖尿病）	291 日（アダリムマブ初回投与後） 123 日（BKZ 初回投与後）	BKZ 320mg Q4W	6 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）	
高血圧、末梢腫脹、三尖弁閉鎖不全症、左脚ブロック、間欠性跛行、2 型糖尿病（1 回目、非重篤）、2 型糖尿病（2 回目、重篤）、ビタミン D 欠乏、皮膚真菌感染		acetylsalicylic acid、captopril、indapamide、bisoprolol、montelukast、dabigatran etexilate、Seretide、perindopril、amlodipine、potassium chloride、gliclazide、metformin	

処置及び経過

2018 年 8 月 10 日	本試験に参加。
2018 年 9 月 4 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。
2018 年 9 月 25 日	非重篤な有害事象として高血圧（動脈性高血圧の悪化）が発現した。本事象の治療薬として captopril、perindopril、indapamide、bisoprolol 及び glyceryl が、血栓予防として dabigatran etexilate が投与された。
2018 年 10 月 5 日	非重篤な有害事象として末梢腫脹（左脛の腫脹）が発現した。
2018 年 10 月 8 日	非重篤な有害事象として三尖弁閉鎖不全症が発現した。
2018 年 10 月 10 日	高血圧の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2018 年 10 月 20 日	末梢腫脹の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 11 月 27 日	非重篤な有害事象として左脚ブロックが発現した。
2019 年 2 月 19 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始。
2019 年 3 月 15 日	非重篤な有害事象として間欠性跛行が発現した。
2019 年 3 月 19 日	非重篤な有害事象として 2 型糖尿病（1 回目）が発現した。持続的で高度な 2 型糖尿病と診断された。治療薬として、gliclazide 及び metformin が投与された。
2019 年 6 月 21 日	重篤な有害事象として 2 型糖尿病（2 回目）が発現した。 2 型糖尿病の管理のため被験者は入院した。高尿酸血症に対する治療薬として allopurinol 及び脂質代謝障害に対する治療薬として atorvastatin が投与された。更なる情報は得られなかった。
2019 年 6 月 24 日	非重篤な有害事象としてビタミン D 欠乏が発現した。治療薬として、colecalciferol が投与された。
2019 年 6 月 26 日	2 型糖尿病（2 回目、重篤）の転帰は「回復」であった。 非重篤な有害事象として皮膚真菌感染が発現した。治療薬として、terbinafine が投与された。
2019 年 7 月 9 日	皮膚真菌感染の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 9 月 3 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 9 月 30 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	左脚ブロック、間欠性跛行、2 型糖尿病（1 回目、非重篤）及びビタミン D 欠乏の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。 三尖弁閉鎖不全症の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-04757（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：蜂巣炎】

被験者番号：[redacted]-04757	性別：男性	年齢：69 歳	罹病期間：5.45 年
既往歴		合併症	
タバコ使用者、手皮膚炎、感染		高血圧、喘息	
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
右下肢蜂巣炎（蜂巣炎）	211 日（アダリムマブ初回投与後） 43 日（BKZ 初回投与後）	BKZ 320mg Q4W	15 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）	
末梢性浮腫、レンサ球菌性尿路感染、高血糖、腎機能障害、ビタミン B12 減少、リンパ球減少症、血小板減少症、湿性咳嗽（2 回）、喘息、細菌尿（2 回）、尿中結晶陽性、尿沈渣陽性、糖尿、蛋白尿、アトピー性皮膚炎、肺気腫、蜂巣炎（重篤）、鼻咽頭炎、貧血、腎不全		Dulera、Pritor Plus、mometasone、vitamin D	

処置及び経過

2018 年 5 月 28 日	本試験に参加。
2018 年 6 月 12 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。
2018 年 6 月 13 日	非重篤な有害事象として末梢性浮腫が発現した。本事象の治療薬として、hydrochlorothiazide が投与された。
2018 年 7 月 11 日	非重篤な有害事象として高血糖及び腎機能障害が発現した。
2018 年 8 月 14 日	末梢性浮腫の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 9 月 17 日	非重篤な有害事象としてビタミン B12 減少が発現した。本事象の治療薬として、cyanocobalamin が投与された。
2018 年 10 月 1 日	高血糖の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 10 月 29 日	非重篤な有害事象としてリンパ球減少症及び血小板減少症が発現した。
2018 年 11 月 27 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始。 非重篤な有害事象として、アトピー性皮膚炎、細菌尿、尿中結晶陽性（尿中シュウ酸カルシウム結晶陽性）、尿沈渣陽性、蛋白尿及び糖尿が発現した。アトピー性皮膚炎の治療薬として、mometasone が投与された。アトピー性皮膚炎（引っかき傷、下肢そう痒、足首腫脹、手の毛細血管性出血・腫脹）は蜂巣炎のリスク因子と考えられた。
2018 年 12 月 6 日	非重篤な有害事象として肺気腫が発現した。
2019 年 1 月 8 日	重篤な有害事象として蜂巣炎が発現した。 被験者は右足の腫脹を呈し救急救命室を受診した。臨床検査の結果、血小板数は 127×10^9/L（基準範囲：150～440×10^9/L）、クレアチニンは 153μmol/L（基準範囲：64～111μmol/L）、リンパ球数は 0.6×10^9/L（基準範囲：1.0～3.2×10^9/L）、好中球数は 10.1×10^9/L（基準範囲：2.0～6.3×10^9/L）、血糖は 8.2mmol/L（基準範囲：3.9～11.1mmol/L）、ヘモグロビンは 143g/L（基準範囲：130～170g/L）、白血球数は 11.7×10^9/L（基準範囲：4.0～11.0×10^9/L）であった。尿及び血液培養で細菌の増殖は認められなかった。被験者は右下肢蜂巣炎と診断された。
2019 年 1 月 9 日	臨床検査の結果、リンパ球数は 0.7×10^9/L、血小板数は 135×10^9/L、クレアチニンは 129μmol/L、ヘモグロビンは 123g/L、好中球数は 9.0×10^9/L、白血球数は 10.9×10^9/L であった。胸部 X 線検査の結果は正常であり、右足首の X 線検査の結果に顕著な異常は認められなかった。治療薬として、clindamycin、paracetamol、piperacillin with tazobactam 及び pneumococcal vaccine が投与された。
2019 年 1 月 22 日	蜂巣炎、腎機能障害、リンパ球減少症、血小板減少症、細菌尿、尿中結晶陽性、尿沈渣陽性、蛋白尿及び糖尿の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 6 月 10 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 7 月 9 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。 アトピー性皮膚炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	ビタミン B12 減少及び肺気腫の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-04787（実施国：米国、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：硬膜下血腫】

被験者番号：[redacted]-04787	性別：男性	年齢：66 歳	罹病期間：22.49 年
既往歴		合併症	
虫垂炎、虫垂切除、アルコール乱用、変形性関節症（左膝、右膝）、精管切除、完全関節形成術（左膝、右膝）、白内障（左眼、右眼）、白内障摘出（左眼、右眼）、急性心筋梗塞、心臓ステント、結腸内視鏡検査		乱視、睡眠時無呼吸症候群、不眠症、高脂血症、高血圧、肥満、臍ヘルニア、乾癬、乾癬性関節症、冠動脈疾患、全般性不安障害、大動脈弁閉鎖不全症	
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
硬膜下血腫（硬膜下血腫）	+28 日	BKZ 320mg Q4W	1 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	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）	
処置によるめまい、乾癬、肝機能検査値上昇、インフルエンザ、硬膜下血腫（重篤）、高血圧、下痢		trazodone、atorvastatin、isosorbide、metoprolol、acetylsalicylic acid、fluoxetine、ubidecarenone、fish oil、nitroglycerin、vitamin D	

a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過

2018 年 6 月 11 日	本試験に参加。
2018 年 6 月 26 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。
2018 年 12 月 11 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始（最終投与）。
年月日不明	被験者は友人との口論中に殴られ暴行を受けた。
2019 年 1 月 8 日	重篤な有害事象として硬膜下血腫が発現した。 朝の起床時に、被験者は高度の頭痛、不安定歩行及び軽度の発語困難を認めた。また、浮動性めまいも訴え、蒼白であった。被験者は頭痛に対して ibuprofen を服用し、診察予約があったため車を運転し医療機関へ向かった。車から医療機関へ歩いて向かう間も急性症状は継続していた。最初のバイタルサインは、血圧が 148/62、呼吸数が 20 及び心拍数が 68 であった。軽度の頭痛を除き、神経学的検査の結果に問題はなかった。瞳孔は左右同大で正円形であり、対光反射・輻輳反射は正常であった。また、左右の握力に差はなく、笑みを浮かべていた。特定の言葉を発することができない軽度の発語困難が認められ、構語障害はみられなかった。被験者は、同様の徴候・症状は過去に認められていないと報告した。心電図検査の結果、変化は認められなかった。軽度の頭痛を除き、症状は治まった。被験者は直ちに救急救命室を受診して詳細な検査を受けるよう勧められた。被験者は救急車で搬送されることを拒否した。救急救命室に到着時、軽度の頭痛を除き、無症状であった。脳の CT 画像で硬膜下血腫が認められ、硬膜下血腫の大きさ及び正中偏位の程度より外科的介入が検討された。その後、悪心及び嘔吐が発現し始め、神経外科医は外科的介入を決断した。BKZ 320mg Q4W の投与を中断した。硬膜下血腫を除去するため、左前頭開頭術が施行された。治療薬として fluoxetine、acetylsalicylic acid、trazadone 及び metoprolol の投与は継続された。硬膜下血腫による一過性の表出性失語症が認められ、治療薬として levetiracetam が投与された。入院中のその他の治療薬として、疼痛に対して desmopressin 及び acetaminophen、突出痛に対して hydromorphone が投与され、血小板補充療法が行われた。硬膜下血腫の転帰は「回復」であった。 非重篤な有害事象として高血圧（高血圧の悪化）が発現した。治療薬として、metoprolol、furosemide、hydralazine 及び lisinopril が投与された。
2019 年 1 月 17 日	被験者はリハビリテーション入院病棟に移された。
2019 年 1 月 21 日	体調は改善して、被験者は神経学的障害がないと報告し退院した。硬膜下血腫と関連が疑われた併用薬は、fluoxetine、acetylsalicylic acid 及び trazadone であった。
2019 年 1 月 23 日	高血圧の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 2 月 5 日	被験者の試験中止が決定された。2019 年 1 月 25 日以降、表出性失語症の症状がないことが確認された。被験者は硬膜下血腫のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。
2019 年 9 月 16 日	安全性追跡調査来院。

【被験者番号：[redacted]-04657（実施国：米国、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：蜂巣炎】

被験者番号：[redacted]-04657	性別：男性	年齢：41 歳	罹病期間：2.2 年
既往歴		合併症	
—		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
左下肢蜂巣炎（蜂巣炎）	+21 日	BKZ 320mg Q4W	6 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）	
蜂巣炎（重篤）		—	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			
2018 年 2 月 27 日	本試験に参加。		
2018 年 3 月 15 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。		
2018 年 9 月 7 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始。		
2019 年 3 月 13 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与（最終来院）。 被検者は追跡不能のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。		
2019 年 4 月 3 日	重篤な有害事象として蜂巣炎（左下肢蜂巣炎）が発現した。		
年月日不明	蜂巣炎のため、被験者は入院した。 治療や検査に関する情報は得られなかった。入院が継続されたかは不明であり、更なる情報は得られなかった。		
2019 年 4 月 8 日	本事象の転帰は「回復」であった。		

【被験者番号：[redacted]-04689（実施国：米国、人種：白人）、投与群：アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：肛門膿瘍】

被験者番号：[redacted]-04689	性別：男性	年齢：49 歳	罹病期間：14.3 年
既往歴		合併症	
—		季節性アレルギー（枯草熱）、単純ヘルペス、関節痛、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
前方肛門周囲膿瘍（肛門膿瘍）	+28 日	BKZ 320mg Q4W	10 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）	
背部痛、頭痛、腹部膨満、緊張性頭痛、下痢、肉離れ（2 回）、肛門膿瘍（重篤）、貧血		losartan、paracetamol、naproxen、Theragran M	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			
2018 年 4 月 5 日	本試験に参加。		
2018 年 4 月 18 日	アダリムマブ/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、アダリムマブの初回投与を受けた。		
2018 年 5 月 18 日	非重篤な有害事象として腹部膨満及び緊張性頭痛が発現した。緊張性頭痛の治療薬として paracetamol が投与された。		
2018 年 8 月 16 日	緊張性頭痛の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。		
2018 年 9 月 10 日	非重篤な有害事象として下痢が発現した。		
2018 年 9 月 11 日	腹部膨満及び下痢の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。		
2018 年 9 月 28 日	非重篤な有害事象として肉離れ（1 回目）が発現した。		
2018 年 10 月 4 日	BKZ 320mg Q4W 投与開始。		
2018 年 10 月 17 日	肉離れ（1 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。		
2019 年 3 月 14 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。		

2019 年 4 月 11 日	重篤な有害事象として肛門膿瘍が発現した。 被験者は直腸に高度の疼痛を認め、検査のため救急救命室を受診した。同性愛、肛門性交及び炎症性腸疾患の既往歴、並びに炎症性腸疾患の疑いはなかった。また、免疫抑制剤の使用経験もなかった。被験者は入院した。腹部及び骨盤部の CT 画像で、小さな前方肛門周囲膿瘍（2cm 大）が認められた。肛門周囲膿瘍の切開及び排膿が行われた。
2019 年 4 月 12 日	創傷培養（嫌気性及び好気性）の結果、Escherichia coli 及び Bacteroides thetaiotaomicron の著しい増殖が認められた。前方肛門周囲膿瘍と診断された。治療薬として、acetaminophen、ondansetron、Biamotil-D、hydromorphone、ibuprofen、paracetamol、oxycodone、amoxicillin/clavulanic acid、0.9% sodium chloride、hydrocodone 及び piperacillin/tazobactam が投与された。発熱及び中毒は認められないままであった。
2019 年 4 月 13 日	被検者は退院した。退院時投薬は amoxicillin 及び oxycodone であった。 非重篤な有害事象として、貧血及び肉離れ（2 回目）が発現した。
2019 年 4 月 20 日	肛門膿瘍の転帰は「回復」であった。
2019 年 4 月 23 日	最終来院。被検者は肛門膿瘍のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	貧血及び肉離れ（2 回目）の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「不明」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

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）

6.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 6.5-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 6.5-2 に示した。

本試験は継続中の試験であり、本文書には Week 52 までの解析結果を要約した。

表 6.5-1　試験方法の概略：PS0009 試験

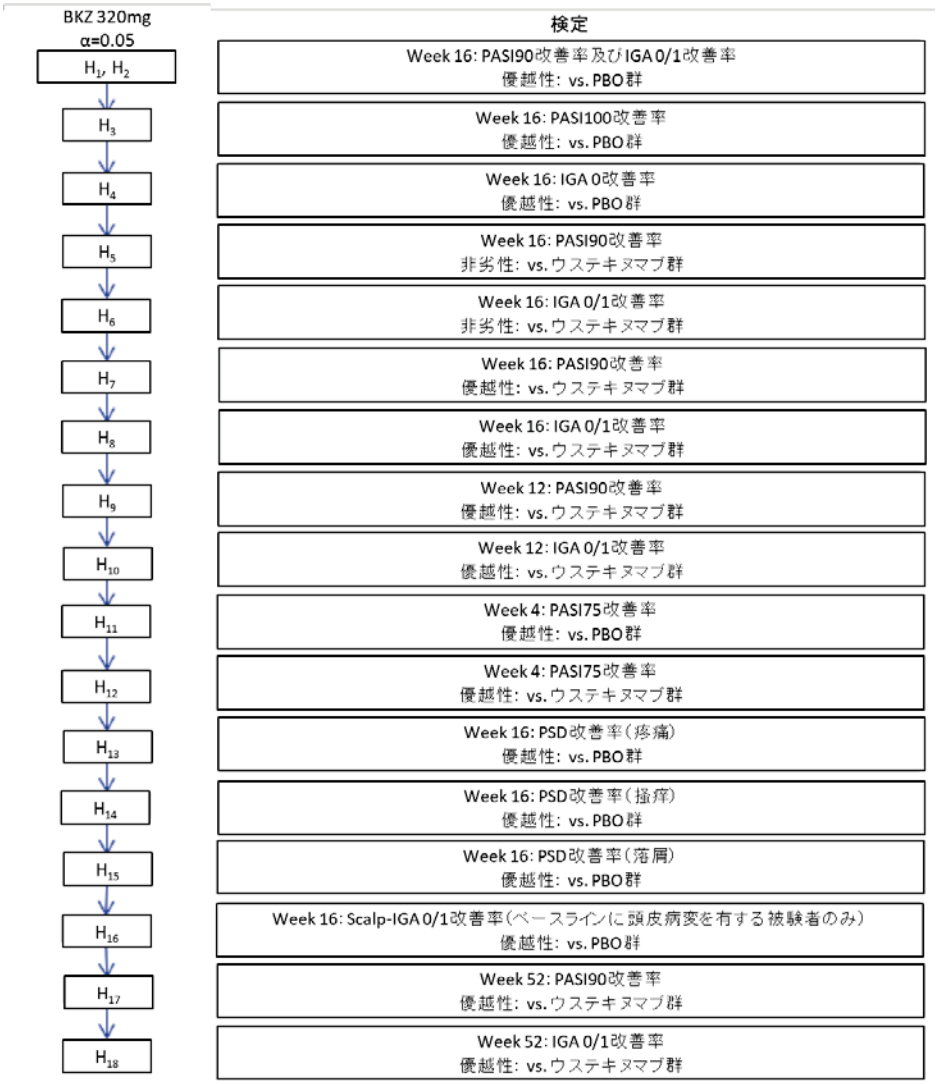
項目	内容
標題	中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、ビメキズマブ（BKZ）を 16 週間皮下投与した時の有効性をプラセボ（PBO）と比較する 副次目的： · BKZ を 16 週間投与した時の有効性（PASI100 改善率）を PBO と比較する · BKZ を 4 週間投与した時の有効性を PBO と比較する · BKZ を 4、12、16 及び 52 週間投与した時の有効性をウステキヌマブと比較する · BKZ を 16 週間投与した時の被験者の自発報告による掻痒、疼痛及び落屑の変化を患者症状日誌を用いて、PBO と比較する · BKZ を 16 週間投与した時の頭皮乾癬の変化を PBO と比較する（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） · 被験者の曝露期間で補正した、治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を評価する その他の目的： · BKZ の有効性を経時的に評価する · 皮膚関連の QOL の変化を評価する · 全般的な健康関連 QOL の変化を評価する · 爪乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに爪病変を有する被験者のみ） · 頭皮乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） · 掌蹠乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ） · 健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）を用いて、身体機能の変化を経時的に評価する（ベースラインに関節症性乾癬を有する被験者のみ） · 乾癬性関節炎のスクリーニング及び評価（PASE）質問票を用いて、関節症性乾癬の症状を評価する · 被験者の自発報告による関節症状の変化を評価する（ベースラインに関節症性乾癬を有する被験者のみ） · 患者症状日誌（全項目）を用いて、被験者の自発報告による乾癬症状の変化を Week 16 まで評価する

項目	内容
目的 (続き)	· うつについて評価する · BKZ の PK を評価する · BKZ の免疫原性を評価する · 仕事の生産性を評価する · 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（バイオマーカーサブスタディへの参加に同意した被験者のみ） · BKZ の安全性及び忍容性を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間
試験方法	試験デザインの概要を図 6.5-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（2～5 週間）、導入期間（16 週間）、維持期間（36 週間）及び安全性追跡調査期間（治験薬最終投与後 20 週間）で構成された。 本試験への参加が適格と判断された被験者は、盲検下で以下のいずれかの群に 4 : 2 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。 · BKZ 320mg Q4W 群：導入期間及び維持期間を通して BKZ 320mg を 4 週間隔（Q4W）で皮下投与 · ウステキヌマブ群 : ベースラインの体重に基づき、ウステキヌマブ 45mg（体重 100kg 以下の被験者）又は 90mg（体重 100kg 超の被験者）を、導入期間は Week 0 及び 4 に、維持期間は 12 週間隔で皮下投与 · PBO/BKZ 320mg Q4W 群：導入期間に PBO、維持期間に BKZ 320mg を Q4W で皮下投与 維持期間終了後、適格と判断された被験者は非盲検試験（PS0014 試験）への参加を可とした。PS0014 試験に参加する被験者は、PS0009 試験の安全性追跡調査来院は不要とした。
対象	中等度～重度の尋常性乾癬患者
被験者数	計画例数：約 560 例 登録解析対象集団（ES）：735 例 無作為化解析対象集団（RS）：567 例（BKZ 320mg Q4W 群 321 例、ウステキヌマブ群 163 例、PBO/BKZ 320mg Q4W 群 83 例） 安全性解析対象集団（SS）：567 例（各投与群の例数は RS と同じ） 最大の解析対象集団（FAS）：566 例（BKZ 320mg Q4W 群 321 例、ウステキヌマブ群 162 例、PBO/BKZ 320mg Q4W 群 83 例） 実薬投与解析対象集団（AMS）：558 例（BKZ 320mg Q4W 群 321 例、ウステキヌマブ群 163 例、PBO/BKZ 320mg Q4W 群 74 例） 維持期間解析対象集団（MS）：537 例（BKZ 320mg Q4W 群 306 例、ウステキヌマブ群 157 例、PBO/BKZ 320mg Q4W 群 74 例） 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：552 例（BKZ 320mg Q4W 群 312 例、ウステキヌマブ群 159 例、PBO/BKZ 320mg Q4W 群 81 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）：567 例（各投与群の例数は RS と同じ）

項目		内容
主な選択基準		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)　乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法の対象となり得る者
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： ウステキヌマブ（市販製剤）、プラセボ 投与量及び投与方法： · BKZ 320mg Q4W 群：Week 0～52 に BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で皮下投与 · ウステキヌマブ群：ベースラインの体重に基づき、ウステキヌマブ 45mg（体重 100kg 以下の被験者）又は 90mg（体重 100kg 超の被験者）を、導入期間は Week 0 及び 4 に、維持期間は 12 週間隔で皮下投与 · PBO/BKZ 320mg Q4W 群：導入期間に PBO、維持期間に BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で皮下投与
試験期間		最長試験期間 73 週間 · スクリーニング期間：2～5 週間 · 二重盲検、PBO 及び実薬対照、導入期間：16 週間 · 二重盲検、実薬対照、維持期間：36 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（PS0014 試験に移行しない被験者のみ）
評価項目	有効性	複合主要評価項目： · Week 16 の PASI90 改善率（PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合） · Week 16 の 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］ 副次評価項目： · Week 16 の PASI100 改善率 · Week 16 の 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］ · Week 4 の PASI75 改善率 · Week 16 の疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく患者症状日誌（patient symptom diary：PSD）改善率（以下、PSD 改善率） · Week 16 の医師による頭皮乾癬の全般的評価（scalp-IGA）0/1 改善率（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） · Week 12 及び 52 の PASI90 改善率 · Week 12 及び 52 の IGA 0/1 改善率

項目		内容
評価項目(続き)	有効性(続き)	その他の評価項目： · PASI50、PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率 · 導入期間に PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間 · PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 · IGA 0 改善率 · IGA 0/1 改善率 · IGA スコアのベースラインからの推移 · 病変 BSA のベースラインからの変化量及び変化率 · 病変 BSA が 1%以下の被験者の割合 · IGA×BSA のベースラインからの変化量及び変化率 · 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）スコア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 スコアで臨床的に意味のある最小の差（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 · ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、並びに ACR コアセットの全項目のベースラインからの変化（ベースラインに関節症性乾癬を有する日本人被験者のみ） · 関節炎の視覚的アナログ尺度（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（ベースラインに関節症性乾癬を有する被験者のみ） · 患者による乾癬症状重症度スコアの全般的評価のベースラインからの変化 · PSD 改善率 · scalp-IGA 0/1 改善率（ベースラインに頭皮病変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） · 医師による掌蹠乾癬の全般的評価（pp-IGA）0/1 改善率（ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ） · HAQ-DI のベースラインからの変化（ベースラインに関節症性乾癬を有する被験者のみ） · PASE 質問票スコア（機能スコア、症状スコア及び合計スコア）のベースラインからの変化 · PASE スコアのベースラインからの変動（スコアが 47 以上の場合、活動性関節症性乾癬であることを示す） · 簡易型 36 項目健康調査票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 · EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票の VAS スコア及びベースラインからの変化量 · 乾癬症状重症度スコアに用いられた、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）（第 2.0 版）スコア及びベースラインからの変化
	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）

項目		内容
評価項目 (続き)	安全性	副次評価項目： · 曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象 · 曝露期間で補正した重篤な有害事象 · 曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象 その他の評価項目： · 有害事象の重症度及び頻度 · バイタルサイン · 12 誘導心電図 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · こころとからだの質問票（PHQ-9）
統計解析方法		本文書は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日でカットオフした中間報告書のデータに基づき、Week 52 までの結果がすべて含まれる。 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 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、ベースラインの複合主要有効性評価項目の各データを有する被験者 AMS：BKZ 又はウステキヌマブを 1 回以上投与された被験者 MS：維持期間に BKZ 又はウステキヌマブを 1 回以上投与された被験者 PPS：RS のうち、複合主要有効性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、薬物濃度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、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 解析方法： ベースライン値は、特に記載のない限り治験薬の初回投与前に入手した直近の測定値と定義した。 有効性： 複合主要評価項目及び特定の副次評価項目の統計解析は、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールし、多重性を考慮した。 BKZ と PBO 又はウステキヌマブを比較する仮説（H_1、H_2、H_3、H_4、H_5、H_6、H_7、H_8、H_9、H_{10}、H_{11}、H_{12}、H_{13}、H_{14}、H_{15}、H_{16}、H_{17} 及び H_{18}）を、両側有意水準 0.05 で検定した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	下図に示した一連の検定順序に従って対比較を行った。 最初の 2 つの仮説（H_1 及び H_2）では、複合主要評価項目に対応する仮説検定として、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関して PBO に対する BKZ の優越性をそれぞれ検定した。両検定の結果、両側有意水準 0.05 で仮説が棄却された場合には検定の続行が可能となり、α 値を次の順序の検定に引き続き用いた。 以降の検定は副次評価項目に関する仮説検定であり、ウステキヌマブに対する BKZ の非劣性／優越性、又は PBO に対する BKZ の優越性を検定した。なお、ウステキヌマブ群の被験者はベースラインの体重によってウステキヌマブ 45 又は 90mg のいずれかの投与を受けたが、本試験はウステキヌマブについて体重に基づく推奨用量に合わせて計画されたことから、ウステキヌマブ群の全被験者を用量別にせず 1 つの投与群として解析した。検定順序の詳細を下図に示した。  BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、PSD：患者症状日誌

項目	内容
統計解析方法 (続き)	複合主要評価項目： 本試験の複合主要評価項目は、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率であり、RS を対象に同じ解析を行った。Week 16 の PASI スコアがベースラインと比較して 90%以上改善した被験者を PASI90 レスポンダーとし、Week 16 の IGA スコアがベースラインと比較して 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者を IGA 0/1 レスポンダーとした。主要解析は、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づき実施した。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。具体的には、Week 16 より前に治験薬の投与を中止した被験者及び Week 16 時点で複合主要評価項目のデータが欠測であった被験者は、非レスポンダーとして取り扱った。 副次評価項目： 副次評価項目は、導入期間の各評価時点では RS を対象に解析した。2 値変数（レスポンダー）は、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。副次評価項目の主要解析では、欠測値の補完に NRI 法を用いた。 Week 16 の PASI100 改善率、Week 16 の IGA 0 改善率、Week 4 の PASI75 改善率、Week 12 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率について、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いて非劣性／優越性を検定した。 scalp-IGA 0/1 改善率は、ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみを対象として評価した。Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率では、主要解析と同様の層別 CMH 検定を行った。患者症状日誌の 3 項目（掻痒、疼痛及び落屑）は、それぞれを主な副次評価項目として各項目に対する有効性を確認する目的で解析した。PSD 改善率は、患者症状日誌の掻痒、疼痛及び落屑スコアがベースラインにそれぞれ 2.39、1.98 及び 2.86 以上であった被験者を対象として、Week 16 に掻痒、疼痛及び落屑スコアがベースラインからそれぞれ 2.39、1.98 及び 2.86 以上改善した被験者をレスポンダーとし、累積割合として評価した。これらの各項目の PSD 改善率の解析には、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いた。掻痒、疼痛及び落屑の各項目に対して多重性を考慮した検定手順を用いて推測統計解析を実施した。 その他の評価項目： 2 値変数（レスポンダー）は、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。連続変数は、各来院日の投与群別に記述統計量を用いて要約した。すべての評価項目に関して、欠測値の補完は、特に記載がない限り 2 値変数には NRI 法、連続変数には多重代入（MI）のマルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）／単調回帰法を用いた。副次評価項目の連続変数は欠測値の補完に MI 法を用いた。その他の評価項目のうち、特定の項目に関して、統計学的検定の実施及び推測統計量の算出を検討した。これらの検定は、多重性を考慮した検定手順に含まれていないため、算出された p 値は名目上の値であり、多重性は考慮されなかった。レスポンダーの評価項目に関しては、主要解析に従って解析した。具体的には、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 CMH 検定を用いた。CMH 検定の一般連関統計量に基づき p 値を算出し、欠測値の補完には NRI 法を用いた。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	その他の評価項目（続き）： 連続変数に関しては、他の連続変数に用いた MI-MCMC／単調回帰法を用いて欠測値を補完した。解析モデルは、投与群、地域及び過去の生物学的製剤の曝露の有無を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析に基づき解析した。 順序検定の手順に含まれる評価項目に関しては、欠測値の補完を行わないデータ（OC）に基づき要約した。MI モデルが収束しない場合には、欠測値の補完に last observation carried forward（LOCF）法を用いた。 薬物動態： PK 評価項目は、PK-PPS を対象に解析した。血漿中 BKZ 濃度はすべて実測値に基づき投与群別及び評価時点別に要約し、欠測値の補完は行わなかった。 また、幾何平均、幾何変動係数及び幾何平均の 95%信頼区間を含む記述統計量を算出した。 免疫原性： 免疫原性は、SS を対象に解析した。抗 BKZ 抗体の発現状況を被験者数及びその割合を用いて投与群別及び評価時点別に要約した。 安全性： 安全性評価項目は、SS を対象に要約した。また、AMS も対象に要約した。 治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日まで（安全性追跡調査期間 20 週間を含む）に発現した有害事象を、治験薬投与後に発現した有害事象と定義した。スクリーニング評価以降に臨床的に重要な変化と判断された身体所見は有害事象として記録した。
治験責任医師	105 名
治験実施医療機関	105 医療機関（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）
公表文献	なし
治験実施期間	2017 年 12 月～継続中

図 6.5-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ
Note: At Week 24 and all following visits, study participants on continuous treatment with the same IMP for at least 12 weeks with a persistent IGA score ≥3 over at least a 4-week period were defined as nonresponders and should have discontinued IMP.
PS0009 Interim CSR Figure 3-1

表 6.5-2　観察・検査実施スケジュール

来院 [a]/Week 実施項目	SCR	導入期間							維持期間									SFU [b]
		BL	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52/ PEOT	
文書同意取得 [c]	X															X [d]		
選択/除外基準の確認	X	X																
尿中薬物検査	X																X	
被験者背景	X																	
乾癬の既往歴	X																	
重要な既往歴及び合併症	X	X [e]																
身体所見 [f, g]	X	X					X			X			X				X	X
身長		X																
体重		X					X			X			X				X	
バイタルサイン [h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査/血液生化学検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X	X	X
尿検査	X	X						X		X		X		X		X	X	X
12 誘導心電図	X						X					X					X	
妊娠検査 [i]	X	X			X	X	X	X	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 [k]	X																	
胸部 X 線検査 [l]	X																	
IGRA 結核検査	X															X		
結核質問票	X	X					X			X			X				X	X
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [m]		X	X	X	X	X	X	X			X			X			X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [m]		X			X	X	X	X			X			X			X	X
ゲノム、プロテオミクス及びメタボロミクスバイオマーカー並びにバイオマーカー候補解析用採血 [c, m]		X	X			X	X	X									X	
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [c, m]		X															X	

表 6.5-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

来院 [a]/Week 実施項目	SCR	導入期間							維持期間									SFU [b]
		BL	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52/ PEOT	
PASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IGA	X	X	X	X	X	X	X	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	X	X	X	X	X	X	X
DLQI		X	X	X	X	X	X	X			X			X			X	
PHQ-9	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
eC-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者症状日誌	X	X	X	X	X	X	X	X										
scalp-IGA		X	X [n]	X [n]	X [n]	X [n]	X [n]	X [n]			X [n]			X [n]			X [n]	
mNAPSI		X			X [o]	X [o]	X [o]	X [o]			X [o]			X [o]			X [o]	
pp-IGA		X			X [p]	X [p]	X [p]	X [p]			X [p]			X [p]			X [p]	
EQ-5D-3L		X			X	X	X	X			X			X			X	
SF-36		X			X	X	X	X			X			X			X	
患者による乾癬の全般的評価 [q]											X			X			X	
PASE		X															X	
PGADA [r]		X			X		X	X			X			X			X	
HAQ-DI [r]		X			X	X	X	X			X			X			X	
WPAI-SHP V2.0		X						X		X				X			X	
皮膚及び爪の撮影（該当する治験実施医療機関のみ)		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	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IRT [s, t]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 [s, t]		X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

BKZ：ビメキズマブ、BL：ベースライン、HBcAb：B 型肝炎コア抗体、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HCV：C 型肝炎ウイルス、HCV Ab：C 型肝炎ウイルス抗体、IMP：治験薬、PEOT：早期中止、PsA：関節症性乾癬、PSO：乾癬、SCR：スクリーニング、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows of ±3 days from the first dose to the Week 24 visit. Visit windows of ±7 days from the Week 28 visit to the Week 52 visit. The SFU Visit window is ±7 days from last dose.

b The SFU Visit will occur 20 weeks after the final dose for study participants who did not enroll in PS0014.

c All genomic, proteomic, and metabolomics samples will be stored at −80°C at the central biorepository for up to 20 years.

d A separate ICF was required to be completed for PS0014.

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 The physical examination was performed as per CSR Section 4.8.4.5.

h Vital signs (sitting systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and body temperature) were measured prior to blood sampling, and prior to dosing, where applicable.

i Pregnancy testing consisted of serum testing at Screening. The pregnancy test was urine at all other visits.

j Study participants who had evidence of or tested positive for hepatitis B by any of the following criteria: 1) positive for HBsAg+; 2) positive for HBcAb+ were excluded. A positive test for HCV was defined as: 1) positive for anti-HCV Ab, and 2) positive via a confirmatory test for HCV (for example, HCV polymerase chain reaction) were also excluded. Study participants were also tested for anti-hepatitis B surface antibody.

k The HIV test results were not recorded in the eCRF.

l Screening chest x-ray must have occurred within 3 months prior to Screening Visit.

m All blood samples taken prior to dosing.

n The scalp-IGA was only assessed for those study participants with scalp involvement (scalp-IGA score>0) at Baseline.

o The mNAPSI was assessed only in study participants with nail involvement (mNAPSI score>0) at Baseline.

p The pp-IGA was only assessed in study participants with palmoplantar involvement (pp-IGA score>0) at Baseline.

q The Patient Global Assessment of PSO was performed as part of the patient symptoms diary on a weekly basis from Baseline through the initial treatment period. During the Maintenance Treatment Period this assessment was completed at the specified clinic visits.

r The PGADA and HAQ-DI were assessed for all study participants at Baseline. At all subsequent visits, the PGADA and HAQ-DI were assessed only for study participants with PsA at Baseline (defined as a past medical history of PsA or PASE≥47).

s IMP administration was based on randomization.

t The dosing window was ±3 days relative to the scheduled dosing visit through Week 24. The dosing window is ±7 days from Week 28 through the end of the study.

PS0009 Interim CSR Table 3-2

6.5.2　被験者の構成

6.5.2.1　被験者の内訳

導入期間及び維持期間の被験者の内訳をそれぞれ表 6.5-3（RS）及び表 6.5-4（MS）に示した。

試験参加の文書同意が得られた 735 例についてスクリーニング検査を実施した。このうち、スクリーニング脱落となった 168 例を除く 567 例（BKZ 320mg Q4W 群 321 例、ウステキヌマブ群 163 例、PBO/BKZ 320mg Q4W 群 83 例）が無作為に割り付けられた（PS0009 Interim CSR Table 1.1.1.1.1、Table 1.1.1.3.1）。

無作為化された 567 例のうち、導入期間を完了した被験者は合計 537 例（94.7%）であった。導入期間を完了した被験者の投与群別の割合は、PBO 群（89.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（95.3%）及びウステキヌマブ群（96.3%）で大きかった。導入期間の全被験者で最も多く報告された中止理由は、有害事象（2.6%）であった。

維持期間に移行した 537 例のうち、維持期間を完了した被験者は合計 493 例（91.8%）であった。いずれの投与群も維持期間を完了した被験者の割合は大きく、投与群別の割合は、BKZ 320mg Q4W 群 92.5%、ウステキヌマブ群 89.8%及び PBO/BKZ 320mg Q4W 群 93.2%で同程度であった。維持期間の全被験者で最も多く報告された中止理由は、有害事象（3.5%）であった。

表 6.5-3　導入期間の被験者の内訳−RS

	PBO 群 N=83 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=321 n (%)	ウステキヌマブ群 N=163 n (%)	全被験者 N=567 n (%)
無作為化例	83 (100)	321 (100)	163 (100)	567 (100)
完了例	74 (89.2)	306 (95.3)	157 (96.3)	537 (94.7)
中止例	9 (10.8)	15 (4.7)	6 (3.7)	30 (5.3)
中止理由				
有害事象	6 (7.2)	6 (1.9)	3 (1.8)	15 (2.6)
同意撤回	1 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.6)	4 (0.7)
効果不十分	2 (2.4)	1 (0.3)	0	3 (0.5)
追跡不能	0	3 (0.9)	0	3 (0.5)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	2 (1.2)	2 (0.4)
その他	0	3 (0.9)	0	3 (0.5)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
PS0009 Interim CSR Table 1.1.2.1.1

表 6.5-4　維持期間の被験者の内訳−MS

	PBO/ BKZ 320mg Q4W 群 N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=306 n (%)	ウステキヌマブ群 N=157 n (%)	全被験者 N=537 n (%)
維持期間移行例	74 (100)	306 (100)	157 (100)	537 (100)
完了例	69 (93.2)	283 (92.5)	141 (89.8)	493 (91.8)
中止例	5 (6.8)	23 (7.5)	16 (10.2)	44 (8.2)
中止理由				
有害事象	3 (4.1)	12 (3.9)	4 (2.5)	19 (3.5)
同意撤回	1 (1.4)	4 (1.3)	4 (2.5)	9 (1.7)
追跡不能	0	4 (1.3)	3 (1.9)	7 (1.3)
効果不十分	0	1 (0.3)	4 (2.5)	5 (0.9)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.4)	1 (0.3)	0	2 (0.4)
その他	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.4)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、MS：維持期間解析対象集団
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period. Placebo subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
PS0009 Interim CSR Table 1.1.2.2.1

6.5.3　被験者背景

6.5.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（RS）を表 6.5-5 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 46.1 歳（範囲：18～81 歳）であった。被験者の多くが男性（71.6%）、白人（74.1%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（93.5%）であった。全被験者の体重の平均値は 88.352kg、BMI の平均値は 29.57kg/m^2 であった。

維持期間に移行した被験者の人口統計学的特性（MS）は、無作為化例の人口統計学的特性と同様であった（PS0009 Interim CSR Table 3.1.1.3.1）。

表 6.5-5　人口統計学的特性−RS

		PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163	全被験者 N=567
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	49.7 (13.6)	45.2 (14.0)	46.0 (13.6)	46.1 (13.9)
	中央値	50.0	43.0	47.0	45.0
	最小値, 最大値	19, 78	18, 81	18, 79	18, 81
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18～65 歳未満	73 (88.0)	287 (89.4)	145 (89.0)	505 (89.1)
	65～85 歳未満	10 (12.0)	34 (10.6)	18 (11.0)	62 (10.9)
	85 歳以上	0	0	0	0
年齢グループ、n (%)	40 歳未満	19 (22.9)	123 (38.3)	57 (35.0)	199 (35.1)
	40～65 歳未満	54 (65.1)	164 (51.1)	88 (54.0)	306 (54.0)
	65 歳以上	10 (12.0)	34 (10.6)	18 (11.0)	62 (10.9)
性別、n (%)	男性	60 (72.3)	229 (71.3)	117 (71.8)	406 (71.6)
	女性	23 (27.7)	92 (28.7)	46 (28.2)	161 (28.4)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	89.059 (26.402)	88.731 (23.059)	87.244 (21.078)	88.352 (23.006)
	中央値	83.400	87.300	86.300	86.400
	最小値, 最大値	44.50, 179.60	42.90, 217.90	42.05, 142.43	42.05, 217.90
体重カテゴリー、n (%)	100kg 以下	60 (72.3)	226 (70.4)	122 (74.8)	408 (72.0)
	100kg 超	23 (27.7)	95 (29.6)	41 (25.2)	159 (28.0)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	171.58 (8.86)	172.91 (9.45)	172.12 (10.57)	172.49 (9.70)
	中央値	171.90	172.70	172.70	172.70
	最小値, 最大値	153.7, 194.0	150.0, 202.0	147.5, 196.0	147.5, 202.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	30.01 (7.55)	29.57 (7.00)	29.35 (6.43)	29.57 (6.92)
	中央値	28.27	28.50	28.36	28.37
	最小値, 最大値	17.4, 52.8	17.4, 72.6	15.9, 47.8	15.9, 72.6
人種、n (%)	白人	63 (75.9)	237 (73.8)	120 (73.6)	420 (74.1)
	アジア人	20 (24.1)	71 (22.1)	36 (22.1)	127 (22.4)
	黒人	0	9 (2.8)	3 (1.8)	12 (2.1)
	その他/混血	0	3 (0.9)	3 (1.8)	6 (1.1)
	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.4)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	4 (4.8)	20 (6.2)	13 (8.0)	37 (6.5)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	79 (95.2)	301 (93.8)	150 (92.0)	530 (93.5)
地域、n (%)	中欧/東欧	27 (32.5)	108 (33.6)	54 (33.1)	189 (33.3)
	北米	26 (31.3)	100 (31.2)	51 (31.3)	177 (31.2)
	アジア/オーストラリア	18 (21.7)	69 (21.5)	35 (21.5)	122 (21.5)
	西欧	12 (14.5)	44 (13.7)	23 (14.1)	79 (13.9)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
Note: No subjects were younger than 18 years at date of informed consent.
a EudraCT age categories.
PS0009 Interim CSR Table 3.1.1.1.1

6.5.3.2　疾患特性

本試験のベースラインの疾患特性（RS）を表 6.5-6 に示した。

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おり、選択基準の要件（PASI スコアが 12 以上、病変 BSA が 10%以上、IGA スコアが 3 以上）に合致していた。全被験者の病変 BSA 及び PASI スコアの平均値はそれぞれ 28.2%及び 21.54 であった。IGA スコアは、3 例を除き、すべての被験者で 3 以上であった。この 3 例（各投与群 1 例）のベースラ

インの IGA スコアは 2（軽度）であったが、スクリーニング時の IGA スコアはいずれも 3（中等度）であり、治験実施計画書からの重大な逸脱とは判断されなかった（PS0009 Interim CSR Listing 2.1.2.1、Listing 3.1.1.1）。

維持期間に移行した被験者の疾患特性（MS）は、無作為化例の疾患特性と同様であった（PS0009 Interim CSR Table 3.1.2.3.1）。

表 6.5-6　ベースラインの疾患特性−RS

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163	全被験者 N=567
病変 BSA (%)				
n	83	321	162	566
平均値 (標準偏差)	27.0 (16.3)	29.0 (17.1)	27.3 (16.7)	28.2 (16.9)
中央値	21.0	23.0	22.0	22.0
最小値, 最大値	11, 84	10, 88	10, 97	10, 97
PASI スコア				
n	83	321	162	566
平均値 (標準偏差)	20.05 (6.81)	22.04 (8.55)	21.32 (8.29)	21.54 (8.26)
中央値	17.60	19.40	18.45	19.00
最小値, 最大値	12.0, 39.2	11.7, 58.5	12.0, 51.4	11.7, 58.5
mNAPSI スコア [a]				
n	51	194	109	354
平均値 (標準偏差)	18.3 (19.5)	20.5 (20.1)	21.0 (21.0)	20.3 (20.2)
中央値	12.0	15.0	14.0	14.0
最小値, 最大値	1, 102	1, 110	1, 103	1, 110
PGADA スコア [b]				
n	83	320	162	565
平均値 (標準偏差)	18.4 (23.9)	20.2 (28.0)	20.6 (28.2)	20.1 (27.5)
中央値	7.0	4.0	4.0	5.0
最小値, 最大値	0, 88	0, 100	0, 95	0, 100
PGADA スコアカテゴリー、n (%)				
0	22 (26.5)	111 (34.6)	47 (28.8)	180 (31.7)
0 超	61 (73.5)	209 (65.1)	115 (70.6)	385 (67.9)
欠測	0	1 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.4)
DLQI スコア				
n	83	321	162	566
平均値 (標準偏差)	10.0 (6.8)	9.9 (6.3)	11.0 (6.9)	10.2 (6.6)
中央値	8.0	9.0	10.0	9.0
最小値, 最大値	1, 27	0, 29	0, 30	0, 30
DLQI スコアカテゴリー、n (%)				
0	0	2 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.5)
0 超	83 (100)	319 (99.4)	161 (98.8)	563 (99.3)
欠測	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
罹病期間 (年)				
平均値 (標準偏差)	19.690 (13.760)	16.015 (11.611)	17.845 (11.597)	17.079 (11.998)
中央値	17.520	13.650	15.620	14.660
最小値, 最大値	1.20, 58.97	0.62, 57.68	0.48, 56.49	0.48, 58.97
罹病期間、n (%)				
中央値 (14.66 年) 未満	36 (43.4)	172 (53.6)	74 (45.4)	282 (49.7)
中央値 (14.66 年) 以上	47 (56.6)	149 (46.4)	89 (54.6)	285 (50.3)
IGA スコア、n (%)				
2 (軽度)	1 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.6)	3 (0.5)
3 (中等度)	54 (65.1)	201 (62.6)	96 (58.9)	351 (61.9)
4 (重度)	28 (33.7)	119 (37.1)	66 (40.5)	213 (37.6)

表 6.5-6　ベースラインの疾患特性−RS（続き）

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163	全被験者 N=567
PASI スコアカテゴリー、n (%)				
20 未満	54 (65.1)	170 (53.0)	102 (62.6)	326 (57.5)
20 以上	29 (34.9)	151 (47.0)	60 (36.8)	240 (42.3)
欠測	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
爪病変、n (%)				
あり	51 (61.4)	194 (60.4)	109 (66.9)	354 (62.4)
なし	32 (38.6)	127 (39.6)	54 (33.1)	213 (37.6)
頭皮病変、n (%)				
あり	73 (88.0)	302 (94.1)	155 (95.1)	530 (93.5)
なし	10 (12.0)	19 (5.9)	8 (4.9)	37 (6.5)
掌蹠病変、n (%)				
あり	33 (39.8)	129 (40.2)	65 (39.9)	227 (40.0)
なし	50 (60.2)	192 (59.8)	98 (60.1)	340 (60.0)
過去の生物学的製剤の使用、n (%)				
あり	33 (39.8)	125 (38.9)	63 (38.7)	221 (39.0)
なし	50 (60.2)	196 (61.1)	100 (61.3)	346 (61.0)
過去の TNF 阻害薬の使用、n (%)				
あり	16 (19.3)	51 (15.9)	24 (14.7)	91 (16.0)
なし	67 (80.7)	270 (84.1)	139 (85.3)	476 (84.0)
光線療法又は化学療法の経験、n (%)				
あり	38 (45.8)	141 (43.9)	73 (44.8)	252 (44.4)
なし	45 (54.2)	180 (56.1)	90 (55.2)	315 (55.6)
乾癬に対する全身療法の経験、n (%)				
あり	64 (77.1)	267 (83.2)	132 (81.0)	463 (81.7)
なし	19 (22.9)	54 (16.8)	31 (19.0)	104 (18.3)
患者症状日誌：疼痛				
n	67	260	124	451
平均値 (標準偏差)	5.052 (2.887)	5.682 (2.853)	5.746 (2.929)	5.606 (2.882)
中央値	5.333	6.000	6.450	6.000
最小値, 最大値	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.00, 10.00
患者症状日誌：掻痒				
n	67	260	124	451
平均値 (標準偏差)	6.107 (2.517)	6.584 (2.402)	6.624 (2.387)	6.524 (2.416)
中央値	6.000	6.833	7.000	6.833
最小値, 最大値	0.00, 10.00	0.00, 10.00	0.71, 10.00	0.00, 10.00
患者症状日誌：落屑				
n	67	260	124	451
平均値 (標準偏差)	6.570 (2.254)	6.677 (2.264)	6.824 (2.388)	6.702 (2.294)
中央値	6.333	6.714	7.310	6.800
最小値, 最大値	2.00, 10.00	1.00, 10.00	1.40, 10.00	1.00, 10.00

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
Note: Duration of disease (years)=(Date of randomization−date of onset of plaque psoriasis)/365.25
Note: Baseline nail, scalp, and palmoplantar involvement are based on the number of subjects achieving mNAPSI>0, scalp-IGA>0, and pp-IGA>0, respectively.
a mNAPSI total score for subjects with nail involvement (i.e. mNAPSI>0) at Baseline.
b PGADA for arthritis visual analogue scale (VAS) score.
PS0009 Interim CSR Table 3.1.2.1.1

6.5.4 有効性

固定順序検定に基づく複合主要評価項目及び副次評価項目の解析結果（RS-NRI）を表 6.5-7 に示した。

複合主要評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）及びすべての副次評価項目に関して、BKZ 320mg を Q4W で投与した時に PBO 及びウステキヌマブに対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある優越性が示された（$p<0.001$）。

表 6.5-7　固定順序検定に基づく複合主要評価項目及び副次評価項目の解析結果–RS（NRI）

検定順序	評価項目	来院	改善率			p 値/信頼区間	有意差 [a]
			PBO 群 N=83 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=321 n (%)	ウステキヌマブ群 N=163 n (%)		
複合主要評価項目							
#1：BKZ vs. PBO	PASI90	Week 16	4 (4.8)	273 (85.0)	—	<0.001	あり
#2：BKZ vs. PBO	IGA 0/1	Week 16	4 (4.8)	270 (84.1)	—	<0.001	あり
副次評価項目							
#3：BKZ vs. PBO	PASI100	Week 16	0	188 (58.6)	—	<0.001	あり
#4：BKZ vs. PBO	IGA 0	Week 16	0	188 (58.6)	—	<0.001	あり
#5：BKZ vs.ウステキヌマブ [b]	PASI90	Week 16	—	273 (85.0)	81 (49.7)	(27.0, 43.4)	あり
#6：BKZ vs.ウステキヌマブ [b]	IGA 0/1	Week 16	—	270 (84.1)	87 (53.4)	(22.2, 38.7)	あり
#7：BKZ vs.ウステキヌマブ	PASI90	Week 16	—	273 (85.0)	81 (49.7)	<0.001	あり
#8：BKZ vs.ウステキヌマブ	IGA 0/1	Week 16	—	270 (84.1)	87 (53.4)	<0.001	あり
#9：BKZ vs.ウステキヌマブ	PASI90	Week 12	—	273 (85.0)	71 (43.6)	<0.001	あり
#10：BKZ vs.ウステキヌマブ	IGA 0/1	Week 12	—	263 (81.9)	85 (52.1)	<0.001	あり
#11：BKZ vs. PBO	PASI75	Week 4	2 (2.4)	247 (76.9)	—	<0.001	あり
#12：BKZ vs.ウステキヌマブ	PASI75	Week 4	—	247 (76.9)	25 (15.3)	<0.001	あり
#13：BKZ vs. PBO	患者症状日誌：疼痛 [c]	n	54	229	—	—	—
		Week 16	9 (16.7)	177 (77.3)	—	<0.001	あり
#14：BKZ vs. PBO	患者症状日誌：掻痒 [c]	n	61	244	—	—	—
		Week 16	8 (13.1)	187 (76.6)	—	<0.001	あり
#15：BKZ vs. PBO	患者症状日誌：落屑 [c]	n	63	246	—	—	—
		Week 16	8 (12.7)	193 (78.5)	—	<0.001	あり
#16：BKZ vs. PBO	scalp-IGA 0/1 [d]	n	72	285	—	—	—
		Week 16	11 (15.3)	240 (84.2)	—	<0.001	あり
#17：BKZ vs.ウステキヌマブ	PASI90	Week 52	—	262 (81.6)	91 (55.8)	<0.001	あり
#18：BKZ vs.ウステキヌマブ	IGA 0/1	Week 52	—	250 (77.9)	99 (60.7)	<0.001	あり

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、PSD：患者症状日誌、PSO：乾癬、RS：無作為化解析対象集団
Note: p-values/CIs are based on using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, where region and prior biologic exposure (yes/no) are used as stratification variables. Comparisons are based on randomized treatment groups.
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders.
Note: Hypotheses tests #5 and #6 test non-inferiority. All other hypotheses test superiority.
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period. Placebo subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: The evaluation of noninferiority is tested at a 1-sided alpha level of 0.025 and based on a 1-sided 97.5% CI and a noninferiority margin of 10%.
a All tests are performed at a 2-sided alpha level of 0.05 using a fixed sequence testing procedure.
b 95% CI for risk difference.
c PSD score for each item is an average value of the week prior to the visit. Analysis is limited to subjects with a Baseline score at or above the given threshold score.
d Denominator for scalp-IGA was based on having scalp PSO at Baseline.
PS0009 Interim CSR Table 6.1.1.1、Table 6.1.1.2.1、Table 6.2.1.1.1

6.5.4.1 複合主要評価項目

6.5.4.1.1 Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率

Week 16 の PASI90 改善率（RS-NRI）を表 6.5-8 に、Week 16 の IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 6.5-9 に示した。

複合主要評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）に関して PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の優越性が認められ、本試験の主要目的は達成された。Week 16 の PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 85.0%及び PBO 群 4.8%で、PBO 群に対するオッズ比は 99.869 であり、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。また、Week 16 の IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 84.1%及び PBO 群 4.8%で、PBO 群に対するオッズ比は 118.762 であり、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。すべての感度分析の結果、複合主要評価項目の結果の頑健性が確認された（PS0009 Interim CSR Table 6.1.2.1、Table 6.1.2.2、Table 6.1.2.3、Table 6.1.2.4、Table 6.1.2.5、Table 6.1.2.6、Table 6.1.2.7、Table 6.1.2.8）。

BKZ 320mg Q4W 群では、Week 16 の PASI90 改善率がウステキヌマブ群（49.7%）と比較して高く、Week 16 の IGA 0/1 改善率もウステキヌマブ群（53.4%）と比較して高く、いずれの評価項目でも投与群間の差は統計学的に有意であった（いずれも p<0.001）。

表 6.5-8　Week 16 の PASI90 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
PASI90 改善率			
n (%)	4 (4.8)	273 (85.0)	81 (49.7)
n/Nsub (%)	4/76 (5.3)	273/307 (88.9)	81/155 (52.3)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	99.869	—
95%信頼区間	—	34.020, 293.175	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	—	6.056	—
95%信頼区間	—	3.874, 9.466	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
リスク差 [c]	79.9	—	35.2
95%信頼区間	74.0, 85.9	—	27.0, 43.4

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団、Uste：ウステキヌマブ

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders.

Note: Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages are calculated accordingly.

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

a Odds ratio calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

c Risk Difference: BKZ/Placebo or BKZ/Uste calculated using stratified CMH.

PS0009 Interim CSR Table 6.1.1.2.1

表 6.5-9　Week 16 の IGA 0/1 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
IGA 0/1 改善率			
n (%)	4 (4.8)	270 (84.1)	87 (53.4)
n/Nsub (%)	4/76 (5.3)	270/307 (87.9)	87/156 (55.8)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	118.762	—
95%信頼区間	—	36.701, 384.307	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	—	4.809	—
95%信頼区間	—	3.096, 7.470	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
リスク差 [c]	78.9	—	30.4
95%信頼区間	72.9, 84.8	—	22.2, 38.7

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団、Uste：ウステキヌマブ

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders.

Note: Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for IGA at the given week, and percentages are calculated accordingly.

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

Note: IGA 0/1 response is defined as Clear (0) or Almost clear (1) with at least a 2 category improvement from Baseline.

a Odds ratio calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

c Risk Difference: BKZ/Placebo or BKZ/Uste calculated using stratified CMH.

PS0009 Interim CSR Table 6.1.1.2.1

6.5.4.2　副次評価項目

6.5.4.2.1　Week 16 の PASI100 改善率

Week 16 の PASI100 改善率（RS-NRI）を表 6.5-10 に示した。

Week 16 の PASI100 改善率は BKZ 320mg Q4W 群で高く、BKZ 320mg Q4W 群 58.6%、PBO 群 0%及びウステキヌマブ群 20.9%であり、PBO 群との間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）。また、ウステキヌマブ群との比較でも、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。

表 6.5-10　Week 16 の PASI100 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
PASI100 改善率			
n (%)	0	188 (58.6)	34 (20.9)
n/Nsub (%)	0/76	188/307 (61.2)	34/155 (21.9)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	25.590	—
95%信頼区間	—	9.063, 72.253	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	5.675	—
95%信頼区間	—	3.616, 8.908	—
名目上の p 値 [b]	—	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders. Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement at the given week, and percentages are calculated accordingly.

Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.

a Odds ratio: Bimekizumab/Placebo calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables. Logit method was used where CMH test not possible due to very low response.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

c Odds ratio: Bimekizumab/Ustekinumab calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1

6.5.4.2.2　Week 16 の IGA 0 改善率

Week 16 の IGA 0 改善率（RS-NRI）を表 6.5-11 に示した。

Week 16 の IGA 0 改善率は BKZ 320mg Q4W 群で高く、BKZ 320mg Q4W 群 58.6%、PBO 群 0%及びウステキヌマブ群 22.1%であり、PBO 群との間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）。また、ウステキヌマブ群との比較でも、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。

表 6.5-11　Week 16 の IGA 0 改善率–RS（NRI）

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
IGA 0 改善率			
n (%)	0	188 (58.6)	36 (22.1)
n/Nsub (%)	0/76	188/307 (61.2)	36/156 (23.1)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	25.471	—
95%信頼区間	—	9.020, 71.925	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	5.219	—
95%信頼区間	—	3.357, 8.112	—
名目上の p 値 [b]	—	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders. Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement at the given week, and percentages are calculated accordingly.
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
Note: IGA 0 response was defined as Clear (0) with at least a 2-category improvement from Baseline.
a Odds ratio: Bimekizumab/Placebo calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables. Logit method was used where CMH test not possible due to very low response.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
c Odds ratio: Bimekizumab/Ustekinumab calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1

6.5.4.2.3　Week 4 の PASI75 改善率

Week 4 の PASI75 改善率（RS-NRI）を表 6.5-12 に示した。

Week 4 の PASI75 改善率は BKZ 320mg Q4W 群で高く、BKZ 320mg Q4W 群 76.9%、PBO 群 2.4%及びウステキヌマブ群 15.3%であった。初回投与のみで 4 週後には PBO 群及びウステキヌマブ群との間にいずれも統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）。

表 6.5-12　Week 4 の PASI75 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
PASI75 改善率			
n (%)	2 (2.4)	247 (76.9)	25 (15.3)
n/Nsub (%)	2/81 (2.5)	247/318 (77.7)	25/160 (15.6)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	123.020	—
95%信頼区間	—	29.394, 514.862	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	18.202	—
95%信頼区間	—	10.998, 30.123	—
p 値 [b]	—	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders. Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement at the given week, and percentages are calculated accordingly.

Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.

a Odds ratio: Bimekizumab/Placebo calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables. Logit method was used where CMH test not possible due to very low response.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

c Odds ratio: Bimekizumab/Ustekinumab calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1

6.5.4.2.4　Week 16 の PSD 改善率

Week 16 の患者症状日誌の各項目（疼痛、掻痒及び落屑）の PSD 改善率（RS-NRI）を表 6.5-13 に示した。

Week 16 の PSD 改善率は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。項目別の PSD 改善率は、疼痛が BKZ 320mg Q4W 群 77.3%及び PBO 群 16.7%、掻痒がそれぞれ 76.6%及び 13.1%、落屑がそれぞれ 78.5%及び 12.7%であり、すべての項目の PSD 改善率に統計学的に有意な投与群間の差が認められた（いずれの項目も p<0.001）。

また、Week 16 の PSD 改善率は、ウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。項目別の PSD 改善率は、疼痛が BKZ 320mg Q4W 群 77.3%及びウステキヌマブ群 68.2%（名目上の p=0.053）、掻痒がそれぞれ 76.6%及び 65.8%（名目上の p=0.035）、落屑がそれぞれ 78.5%及び 59.5%であった（名目上の p<0.001）。

表 6.5-13　Week 16 の患者症状日誌の各項目（疼痛、掻痒及び落屑）の PSD 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
疼痛 (ベースラインのスコアが 1.98 以上の被験者のみ)			
ベースラインの被験者数 (n)	54	229	107
n (%)	9 (16.7)	177 (77.3)	73 (68.2)
n/Nsub (%)	9/42 (21.4)	177/196 (90.3)	73/91 (80.2)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	16.258	—
95%信頼区間	—	7.356, 35.931	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	1.635	—
95%信頼区間	—	0.981, 2.723	—
名目上の p 値 [b]	—	0.053	—
掻痒 (ベースラインのスコアが 2.39 以上の被験者のみ)			
ベースラインの被験者数 (n)	61	244	117
n (%)	8 (13.1)	187 (76.6)	77 (65.8)
n/Nsub (%)	8/48 (16.7)	187/211 (88.6)	77/99 (77.8)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	22.279	—
95%信頼区間	—	9.795, 50.674	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	1.650	—
95%信頼区間	—	1.025, 2.655	—
名目上の p 値 [b]	—	0.035	—
落屑 (ベースラインのスコアが 2.86 以上の被験者のみ)			
ベースラインの被験者数 (n)	63	246	116
n (%)	8 (12.7)	193 (78.5)	69 (59.5)
n/Nsub (%)	8/49 (16.3)	193/211 (91.5)	69/100 (69.0)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	23.049	—
95%信頼区間	—	10.201, 52.077	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	2.443	—
95%信頼区間	—	1.520, 3.924	—
名目上の p 値 [b]	—	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders. Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement at the given week, and percentages are calculated accordingly.

Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.

Note: PSD score for each item is an average value of the week prior to the visit. Analysis is limited to subjects with a Baseline score at or above the given threshold score.

a Odds ratio: Bimekizumab/Placebo calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables. Logit method was used where CMH test not possible due to very low response.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

c Odds ratio: Bimekizumab/Ustekinumab calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1

6.5.4.2.5　Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率

Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 6.5-14 に示した。

scalp-IGA 0/1 改善率は、ベースラインに頭皮病変を有する被験者（IGA スコアが 2 以上）のみを対象に評価した。Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率は BKZ 320mg Q4W 群で高く、BKZ 320mg Q4W 群 84.2%、PBO 群 15.3%及びウステキヌマブ群 70.5%であり、PBO 群との間に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）。また、ウステキヌマブ群との比較でも、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。

表 6.5-14　Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
scalp-IGA 0/1 改善率 (ベースラインの scalp-IGA スコアが 2 以上の被験者のみ)			
ベースラインの被験者数 (n)	72	285	146
n (%)	11 (15.3)	240 (84.2)	103 (70.5)
n/Nsub (%)	11/67 (16.4)	240/271 (88.6)	103/139 (74.1)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	37.696	—
95%信頼区間	—	16.920, 83.987	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	2.405	—
95%信頼区間	—	1.468, 3.942	—
名目上の p 値 [b]	—	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders. Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement at the given week, and percentages are calculated accordingly.

Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.

Note: (Scalp) IGA response is defined as clear or almost clear with at least two category improvement from Baseline.

a Odds ratio: Bimekizumab/Placebo calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables. Logit method was used where CMH test not possible due to very low response.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

c Odds ratio: Bimekizumab/Ustekinumab calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1

6.5.4.2.6　Week 12 及び 52 の PASI90 改善率

Week 12 及び 52 の PASI90 改善率（RS-NRI）をそれぞれ表 6.5-15 及び表 6.5-16 に示した。

Week 12 の PASI90 改善率は BKZ 320mg Q4W 群 85.0%及びウステキヌマブ群 43.6%であり、Week 52 の PASI90 改善率はそれぞれ 81.6%及び 55.8%であった。いずれの評価時点でも、ウステキヌマブ群と比較した時の PASI90 改善率の差は、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり（p<0.001）、ウステキヌマブに対する BKZ の優越性は Week 52 まで維持された。

表 6.5-15　Week 12 の PASI90 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
PASI90 改善率			
n (%)	2 (2.4)	273 (85.0)	71 (43.6)
n/Nsub (%)	2/77 (2.6)	273/314 (86.9)	71/153 (46.4)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	272.193	—
95%信頼区間	—	58.342, 1269.907	—
名目上の p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	8.047	—
95%信頼区間	—	5.107, 12.679	—
p 値 [b]	—	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders. Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement at the given week, and percentages are calculated accordingly.

Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.

a Odds ratio: Bimekizumab/Placebo calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables. Logit method was used where CMH test not possible due to very low response.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

c Odds ratio: Bimekizumab/Ustekinumab calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1

表 6.5-16　Week 52 の PASI90 改善率−RS（NRI）

	PBO/BKZ 320mg Q4W 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
PASI90 改善率			
n (%)	—	262 (81.6)	91 (55.8)
n/Nsub (%)	—	262/276 (94.9)	91/138 (65.9)
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	—	3.710	—
95%信頼区間	—	2.391, 5.759	—
p 値 [b]	—	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders. Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement at the given week, and percentages are calculated accordingly.

Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period. Placebo subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.

a Odds ratio: Bimekizumab/Ustekinumab calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1

6.5.4.2.7　Week 12 及び 52 の IGA 0/1 改善率

Week 12 及び 52 の IGA 0/1 改善率（RS-NRI）をそれぞれ表 6.5-17 及び表 6.5-18 に示した。

Week 12 の IGA 0/1 改善率は BKZ 320mg Q4W 群 81.9%及びウステキヌマブ群 52.1%であり、Week 52 の IGA 0/1 改善率はそれぞれ 77.9%及び 60.7%であった。いずれの評価時点でも、ウステキヌマブ群と比較した時の IGA 0/1 改善率の差は、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり（p<0.001）、ウステキヌマブに対する BKZ の優越性は Week 52 まで維持された。

表 6.5-17　Week 12 の IGA 0/1 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
IGA 0/1 改善率			
n (%)	4 (4.8)	263 (81.9)	85 (52.1)
n/Nsub (%)	4/78 (5.1)	263/314 (83.8)	85/154 (55.2)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	79.717	—
95%信頼区間	—	28.383, 223.888	—
名目上の p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [c]	—	4.379	—
95%信頼区間	—	2.850, 6.730	—
p 値 [b]	—	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders. Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement at the given week, and percentages are calculated accordingly.

Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.

a Odds ratio: Bimekizumab/Placebo calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables. Logit method was used where CMH test not possible due to very low response.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

c Odds ratio: Bimekizumab/Ustekinumab calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1

表 6.5-18　Week 52 の IGA 0/1 改善率−RS（NRI）

	PBO/BKZ 320mg Q4W 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
IGA 0/1 改善率			
n (%)	—	250 (77.9)	99 (60.7)
n/Nsub (%)	—	250/276 (90.6)	99/139 (71.2)
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	—	2.367	—
95%信頼区間	—	1.545, 3.625	—
p 値 [b]	—	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders. Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement at the given week, and percentages are calculated accordingly.

Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period. Placebo subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.

a Odds ratio: Bimekizumab/Ustekinumab calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1

6.5.4.3　その他の評価項目

6.5.4.3.1　PASI

6.5.4.3.1.1　PASI50 改善率

PASI50 改善率（RS-NRI）は、Week 1 に BKZ 320mg Q4W 群 40.2%、PBO 群 2.4%及びウステキヌマブ群 5.5%であり、Week 16 にそれぞれ 94.1%、18.1%及び 82.8%であった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.4）。

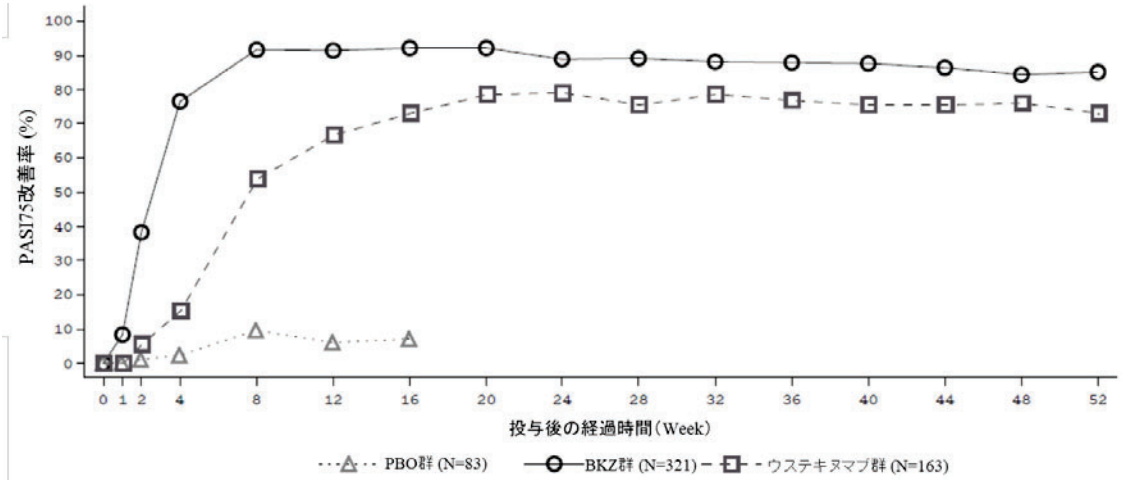
6.5.4.3.1.2　PASI75 改善率

PASI75 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.5-2 に示した。

PASI75 改善率は、投与開始早期である Week 1 に PBO 群（0%）及びウステキヌマブ群（0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（8.4%）で高かった（PBO 群に対する名目上の p=0.006、ウステキヌマブ群に対する名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI75 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の PASI75 改善率は PBO 群（7.2%）及びウステキヌマブ群（73.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（92.2%）で高かった（いずれの投与群に対しても名目上の p<0.001）。Week 16 の PASI75 改善率は Week 52 まで持続し、Week 52 に BKZ 320mg Q4W 群 85.0%及びウステキヌマブ群 73.6%であった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.6.1、Table 6.3.23.1）。

MS を解析対象とした時の PASI75 改善率（MS-NRI）は、全評価時点でウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 投与への切替え後最初の評価時点に PASI75 改善率の速やかな上昇が認められ、Week 24 には BKZ 320mg Q4W 群と同程度に達した。BKZ 320mg Q4W 群では、PASI75 改善率が Week 8 に 93.5%に達し、Week 16（96.1%）に同程度で、Week 52（89.2%）まで持続した。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI75 改善率は Week 16 に 8.1%であったが、BKZ 投与への切替え後の Week 24 には 90.5%に上昇し、Week 52（90.5%）まで持続した。ウステキヌマブ群では、PASI75 改善率が Week 16 に 75.8%、Week 24 に 82.2%に上昇し、Week 52 には 76.4%にわずかに低下した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.7.1、Figure 1.4.2）。

図 6.5-2 PASI75 改善率の推移–RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Placebo group only goes to Week 16 as subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders (NRI).
PS0009 Interim CSR Figure 1.4.1.1

6.5.4.3.1.3 PASI90 改善率

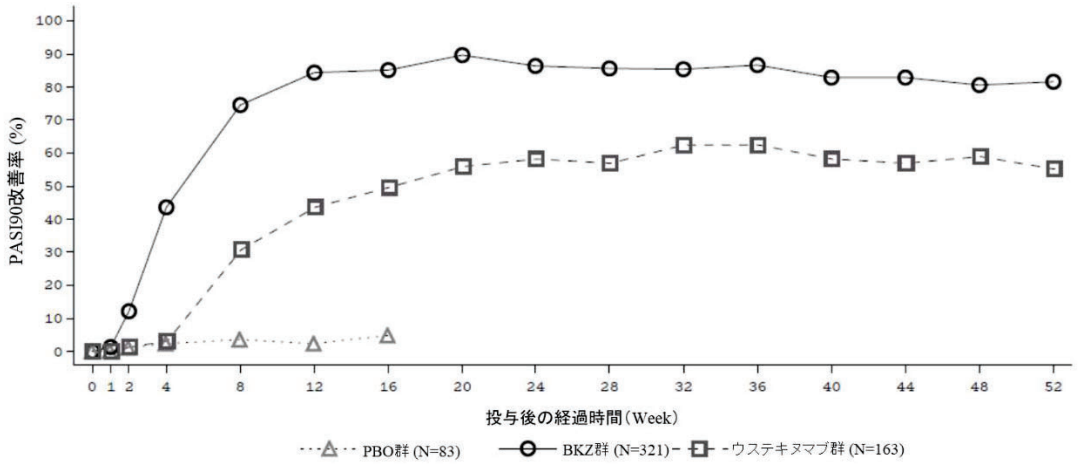
PASI90 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.5-3 に示した。

PASI90 改善率は、投与開始早期である Week 2 に PBO 群（1.2%）及びウステキヌマブ群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（12.1%）で高かった（PBO 群に対する名目上の p=0.003、ウステキヌマブ群に対する名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI90 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の PASI90 改善率は BKZ 320mg Q4W 群 85.0%、PBO 群 4.8%及びウステキヌマブ群 49.7%であった。BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群では、PASI90 改善率が Week 16～52 までおおむね持続し、Week 52 にウステキヌマブ群（55.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（81.6%）で高かった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.1.1、Table 6.3.23.1）。

MS を解析対象とした時の PASI90 改善率（MS-NRI）は、全評価時点でウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 投与への切替え後最初の評価時点に PASI90 改善率の速やかな上昇が認められ、Week 32 までに BKZ 320mg Q4W 群と同程度に達し、Week 52 まで持続した。BKZ 320mg Q4W 群では、PASI90 改善率が来院の度に上昇して Week 16 に 88.9%に達し、Week 52（85.6%）まで持続した。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI90 改善率が Week 16（5.4%）まで低かったが、BKZ 投与への切替え後の Week 20 に 59.5%、Week 32 に 87.8%に上昇し、Week 52（85.1%）まで持続した。ウステキヌマブ群では、PASI90 改善率が Week 16 に 51.6%で、Week 52（58.0%）までにわずかに上昇した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.2.1、Figure 1.1.2）。

Week 16 の PASI90 レスポンダーの PASI90 改善率（MS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群で Week 52（89.5%）まで持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.3.1）。

図 6.5-3 PASI90 改善率の推移–RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Placebo group only goes to Week 16 as subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders (NRI).
PS0009 Interim CSR Figure 1.1.1.1

6.5.4.3.1.4 PASI100 改善率

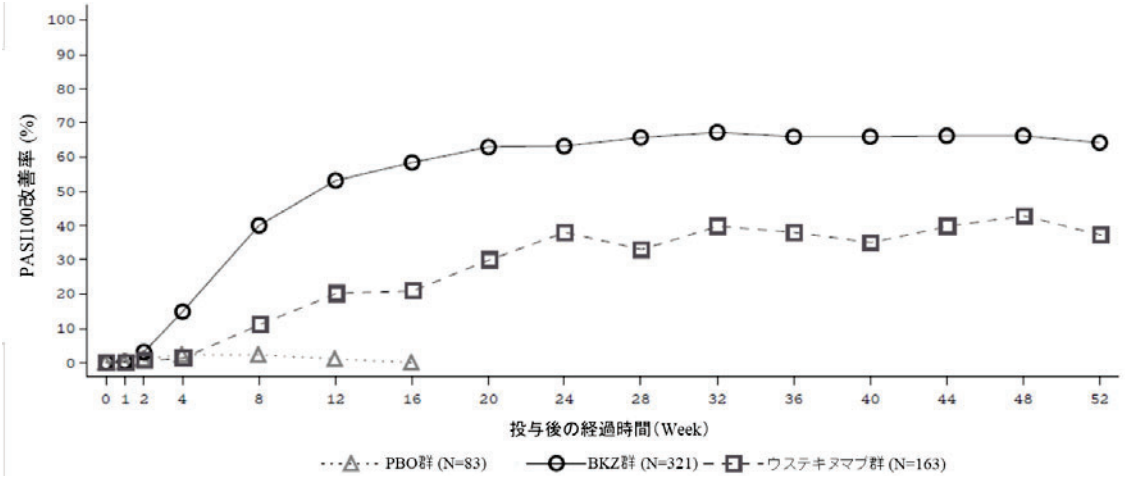
PASI100 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.5-4 に示した。

PASI100 改善率は、投与開始早期である Week 4 に PBO 群（2.4%）及びウステキヌマブ群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（15.0%）で高かった（PBO 群に対する名目上の p=0.002、ウステキヌマブ群に対する名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI100 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の PASI100 改善率は PBO 群（0%）及びウステキヌマブ群（20.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（58.6%）で高いままであった（ウステキヌマブ群に対する名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では PASI100 改善率が Week 16～52 まで持続し、Week 52 でもウステキヌマブ群（38.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（64.2%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.8.1、Table 6.3.23.1）。

MS を解析対象とした時の PASI100 改善率（MS-NRI）は、全評価時点でウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 投与への切替え後最初の評価時点に PASI100 改善率の速やかな上昇が認められ、Week 40 までに BKZ 320mg Q4W 群と同程度に達し、Week 52 まで持続した。BKZ 320mg Q4W 群では、PASI100 改善率が来院の度に上昇して Week 16 に 61.1%に達し、Week 32（70.6%）まで継続して改善がみられ、Week 52（67.3%）まで持続した。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI100 改善率が Week 16 に 0%であったが、BKZ 投与への切替え後速やかに上昇し、Week 20 に 29.7%、Week 24 に 58.1%及び Week 40 に 68.9%に上昇し、Week 52（67.6%）まで持続した。ウステキヌマブ群では、PASI100 改善率が Week 16 に 21.7%で、Week 52 に 39.5%まで上昇した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.9.1、Figure 1.3.2）。

Week 16 の PASI100 レスポンダーの PASI100 改善率（MS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群で Week 52（79.7%）まで持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.10.1）。

図 6.5-4　PASI100 改善率の推移−RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Placebo group only goes to Week 16 as subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders (NRI).
PS0009 Interim CSR Figure 1.3.1.1

6.5.4.3.1.5　PASI 改善に達するまでの時間

BKZ 320mg Q4W 群では、PBO 群及びウステキヌマブ群と比較して導入期間に PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間（RS）が短かった（PS0009 Interim CSR Figure 1.7.1、Figure 1.7.2、Figure 1.7.3）。PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間（中央値）は、BKZ 320mg Q4W 群でそれぞれ 29 日、57 日及び 85 日であり、ウステキヌマブ群ではそれぞれ 59 日、88 日及び算出不能であった。PBO 群では PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間が算出不能であった（いずれの対比較も名目上の $p<0.001$）（PS0009 Interim CSR Table 6.3.2.1.1）。

6.5.4.3.1.6　PASI スコア

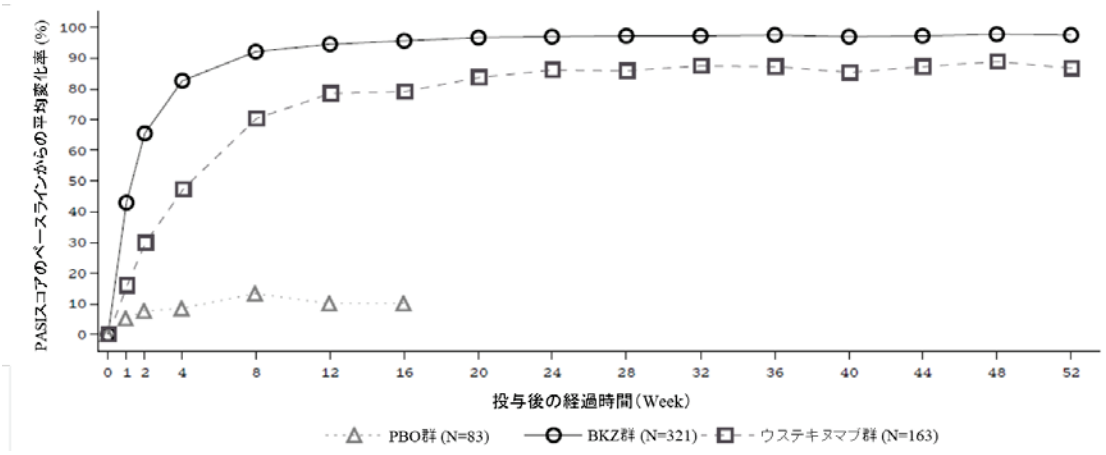
PASI スコアのベースラインからの平均変化率の推移（RS-MI）を図 6.5-5 に示した。

PASI スコアのベースラインからの平均変化量及び平均変化率は、Week 1〜16 まで PBO 群及びウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で一貫して高かった。Week 16 の PASI スコアのベースラインからの平均変化率は、BKZ 320mg Q4W 群−95.61%、PBO 群−10.24%及びウステキヌマブ群−78.99%であった。BKZ 320mg Q4W 群では Week 16 の PASI スコアのベースラインからの平均変化率が Week 52 まで持続し、Week 52 にウステキヌマブ群（−86.59%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（−97.44%）で高かった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.3.1.1）。Week 1、2、4、8、12 及び 16 の PASI スコアのベースラインからの変化率を BKZ 320mg Q4W 群と PBO 群で比較した場合、全評価時点で名目上の $p<0.001$ であった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.23.1）。

MS を対象とした解析でも、PASI スコアのベースラインからの平均変化量及び平均変化率（MS-MI）は、Week 1〜16 まで PBO/BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で一貫して高かった。BKZ 320mg Q4W 群では、PASI スコアのベースラインからの平均変化率が来院の度に改善して Week 16 に−95.91%に達し、Week 52（−97.59%）まで改善が持続した。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、PASI スコアのベースラインからの平均変化率が Week 16 に−8.80%であったが、BKZ 投与への切替え後速やかな改善が認められ、Week 20 に−85.95%、Week 32 に−96.24%であり、

Week 52（−97.01%）まで改善が持続した。ウステキヌマブ群では、PASI スコアのベースラインからの平均変化率が Week 16 に−79.67%であり、Week 52（−87.15%）まで改善が持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.3.2.1）。

図 6.5-5　PASI スコアのベースラインからの平均変化率の推移–RS（MI）



BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Placebo group only goes to Week 16 as subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
PS0009 Interim CSR Figure 1.2.1.1

PASI スコアが 2 以下の被験者の割合（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 2 に PBO 群（1.2%）及びウステキヌマブ群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（14.0%）で大きかった（PBO 群に対する名目上の p=0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI スコアが 2 以下の被験者の割合が速やかに増加し、PBO 群及びウステキヌマブ群と比較して大きかった（Week 4～16 の PBO 群に対する名目上の p<0.001）。PASI スコアが 2 以下の被験者の割合は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群 85.0%、PBO 群 3.6%及びウステキヌマブ群 51.5%であり、BKZ 320mg Q4W 群では Week 52 まで持続し、Week 52 にウステキヌマブ群（60.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（81.6%）で大きかった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.3.5.1、Table 6.3.23.1）。

PASI スコアが 1 以下の被験者の割合（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 4 に PBO 群（2.4%）及びウステキヌマブ群（2.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（29.0%）で大きく、Week 16 まで持続して PBO 群及びウステキヌマブ群より大きかった。PASI スコアが 1 以下の被験者の割合は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群 76.9%、PBO 群 2.4%及びウステキヌマブ群 35.0%であり、BKZ 320mg Q4W 群では Week 52 まで持続し、Week 52 にウステキヌマブ群（46.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（77.3%）で大きかった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.3.5.1）。

6.5.4.3.2　IGA

6.5.4.3.2.1　IGA 0/1 改善率

IGA 0/1 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.5-6 に示した。

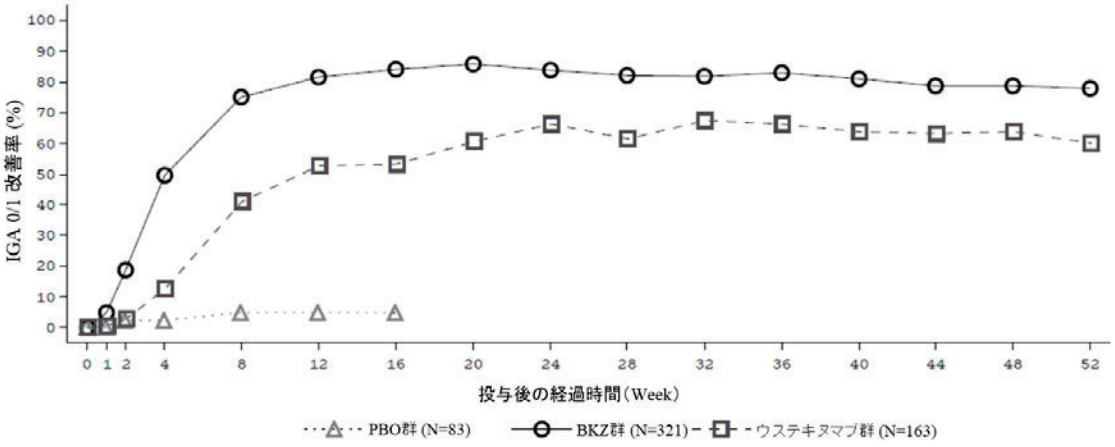
IGA 0/1 改善率は、投与開始早期である Week 2 に PBO 群（2.4%）及びウステキヌマブ群（3.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（18.7%）で高かった（いずれの投与群に対しても名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に IGA 0/1 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の IGA 0/1 改善率

は BKZ 320mg Q4W 群 84.1%、PBO 群 4.8%及びウステキヌマブ群 53.4%であった。BKZ 320mg Q4W 群では IGA 0/1 改善率が Week 16～52 まで持続し、Week 52 にウステキヌマブ群（60.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（77.9%）で高かった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.4.3.1、Table 6.3.23.1）。

MS を解析対象とした時の IGA 0/1 改善率（MS-NRI）は、全評価時点でウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 投与への切替え後最初の評価時点に IGA 0/1 改善率の速やかな上昇が認められ、Week 32 までに BKZ 320mg Q4W 群と同程度に達し、Week 52 まで持続した。BKZ 320mg Q4W 群では、IGA 0/1 改善率が来院の度に上昇して Week 16 に 87.6%に達し、Week 52（81.7%）までおおむね持続した。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、IGA 0/1 改善率が Week 16（5.4%）まで低かったが、BKZ 投与への切替え後速やかに上昇し、Week 20 に 67.6%、Week 32 に 89.2%であり、Week 52（86.5%）まで持続した。ウステキヌマブ群では、IGA 0/1 改善率が Week 16 に 55.4%で、Week 52（63.1%）までにわずかに上昇した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.4.4.1、Figure 1.5.2）。

Week 16 の IGA 0/1 レスポンダーの IGA 0/1 改善率（MS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群で Week 52（86.0%）まで持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.4.5.1）。

図 6.5-6　IGA 0/1 改善率の推移–RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Placebo group only goes to Week 16 as subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders (NRI).
Note: IGA response is defined as clear [0] or almost clear [1] with at least two category improvement from Baseline. Only subjects with a Baseline score of at least 2 are included.
PS0009 Interim CSR Figure 1.5.1.1

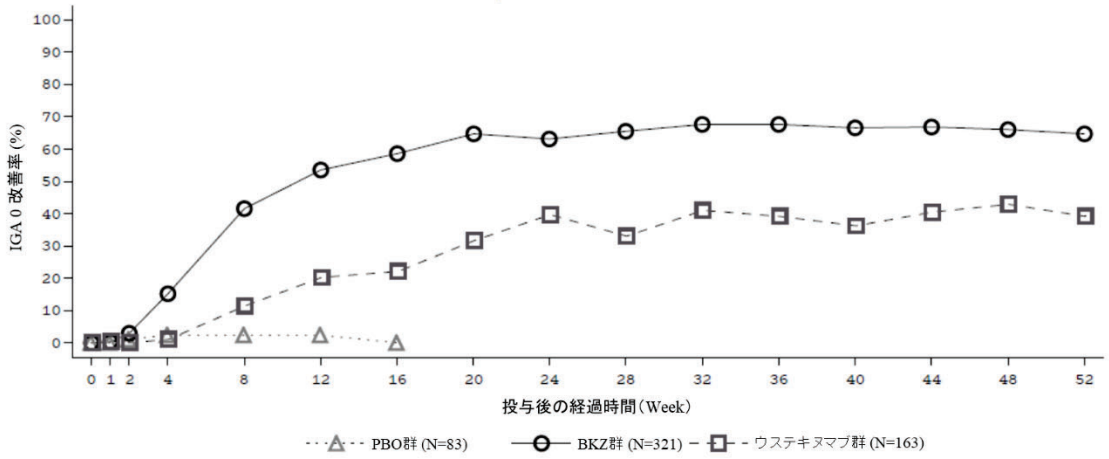
6.5.4.3.2.2　IGA 0 改善率

IGA 0 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.5-7 に示した。

IGA 0 改善率は、投与開始早期である Week 4 に PBO 群（2.4%）及びウステキヌマブ群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（15.3%）で高かった（PBO 群に対する名目上の p=0.002、ウステキヌマブ群に対する名目上の p<0.001）。Week 16 の IGA 0 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 58.6%、PBO 群 0%及びウステキヌマブ群 22.1%であり、ウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では IGA 0 改善率が Week 16～52 まで持続し、Week 52 にウステキヌマブ群（39.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（64.8%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0009 Interim CSR Table 6.3.4.1、Table 6.3.23.1）。

MS を解析対象とした時の IGA 0 改善率（MS-NRI）は、Week 1 以降の全評価時点でウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 投与への切替え後最初の評価時点に IGA 0 改善率の速やかな上昇が認められ、Week 40 に BKZ 320mg Q4W 群と同程度に達し、Week 52 まで持続した。BKZ 320mg Q4W 群では、IGA 0 改善率が来院の度に上昇して Week 16 に 61.1%に達し、Week 52（68.0%）までおおむね持続した。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、IGA 0 改善率が Week 16 に 0%であったが、BKZ 投与への切替え後速やかに上昇し、Week 20 に 29.7%、Week 40 に 70.3%であり、Week 52（67.6%）まで持続した。ウステキヌマブ群では、IGA 0 改善率が Week 16 に 22.9%で、Week 52（40.8%）までに上昇した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.4.2、Figure 1.6.2）。

図 6.5-7　IGA 0 改善率の推移–RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Placebo group only goes to Week 16 as subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders (NRI).
Note: IGA response is defined as clear [0] with at least two category improvement from Baseline.
PS0009 Interim CSR Figure 1.6.1

6.5.4.3.2.3　IGA スコア

Week 16 に IGA スコアがベースラインの 3（中等度）又は 4（重度）から 0（消失）に変化した被験者の割合（RS-OC）は、PBO 群（0%）及びウステキヌマブ群（22.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（58.3%）で大きかった。この投与群間の差は Week 52 まで維持され、Week 52 にウステキヌマブ群（39.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（64.8%）で大きかった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.4.6.1）。

6.5.4.3.3　病変 BSA

病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）（RS-MI）は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群−26.7%（−91.99%）、PBO 群−1.3%（1.73%）及びウステキヌマブ群−19.7%（−70.70%）であり、Week 1～16 まで PBO 群及びウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で一貫して大きく改善した。BKZ 320mg Q4W 群では、Week 16 の病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）が Week 52［−27.8%（−96.08%）］まで持続した。ウステキヌマブ群では、Week 24［−22.1%（−80.22%）］まで更に改善し Week 52［−23.3%（−85.33%）］まで持続したが、改善の大きさは BKZ 320mg Q4W 群と比較して小さかった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.5.1.1）。

PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 投与への切替え後に病変 BSA の速やかな改善が認められ、ベースラインからの平均変化量（平均変化率）（MS-MI）は Week 16 に−1.2%（2.90%）、Week 20（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に−18.0%（−69.29%）であった。PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）が Week 52［−25.1%（−95.99%）］に更に改善した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.5.2.1）。

病変 BSA が 1%以下の被験者の割合（RS-NRI）は、Week 16 に PBO 群（0%）及びウステキヌマブ群（39.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（73.8%）で大きかった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.5.5）。

6.5.4.3.4 DLQI 改善率

Week 16 の DLQI 改善率（DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合）（RS-NRI）は、PBO 群（12.0%）及びウステキヌマブ群（42.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.3%）で高かった（いずれの投与群に対しても名目上の p<0.001）。DLQI 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群では Week 52（74.5%）まで持続し、ウステキヌマブ群（63.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった（ウステキヌマブ群に対する名目上の p=0.009）（PS0009 Interim CSR Table 6.3.8.1.1、Table 6.3.23.1）。

6.5.4.3.5 患者症状日誌

BKZ 320mg Q4W 群では、疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率（RS-NRI）が Week 4 までに速やかに上昇し、Week 16 まで一定の改善率が持続した。PSD 改善率は Week 1〜4 まで PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高く（いずれの評価時点でも PBO 群に対する名目上の p≤0.042）、Week 16 にも BKZ 320mg Q4W 群で高いままであった（p<0.001）（PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.1、Table 6.3.23.1）。ウステキヌマブ群との比較でも、BKZ 320mg Q4W 群では Week 8 までより早く PSD 改善率の上昇が認められ、Week 16 まで持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.11）。注目すべきこととして、BKZ 320mg Q4W 群では半数以上の被験者が投与開始早期である Week 2 に患者症状日誌の各項目（疼痛、掻痒及び落屑）でレスポンダーであった。患者症状日誌の他のすべての項目でも疼痛、掻痒及び落屑スコアの結果と一貫した結果が認められた（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.11）。

BKZ 320mg Q4W 群では、Week 1〜16 まで疼痛、掻痒及び落屑スコアが一貫して改善したが、PBO 群では改善が認められなかった。Week 1〜16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアのベースラインからの減少（RS-MI）は、全評価時点でウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で数値的に大きかった。患者症状日誌の他のすべての項目でも疼痛、掻痒及び落屑スコアの結果と一貫した傾向が認められた（PS0009 Interim CSR Table 6.3.13.1）。

6.5.4.3.6 scalp-IGA 0/1 改善率

scalp-IGA 0/1 改善率は、ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみを対象に評価した。scalp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で Week 1 に速やかに上昇し、ウステキヌマブ群と比較して Week 52 まで高かった。scalp-IGA 0/1 改善率は、投与開始早期である Week 1 に PBO 群（4.2%）及びウステキヌマブ群（4.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（21.1%）で高かった（PBO 群に対する名目上の p<0.001）。scalp-IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群で継続して上昇し、Week 16 には PBO 群（15.3%）及びウステキヌマブ群（70.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（84.2%）で高かった（ウステキヌマブ群に対する名目上の p<0.001）。

BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群では、scalp-IGA 0/1 改善率が Week 52（それぞれ 75.4%及び 69.9%、p=0.136）には同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.14.1.1、Table 6.3.23.1）。

PBO/BKZ 320mg Q4W 群の scalp-IGA 0/1 改善率（MS-NRI）は、Week 16 に 15.4%であったが、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に 81.5%に上昇した。Week 52（86.2%）にはわずかな上昇が認められた（PS0009 Interim CSR Table 6.3.14.2.1）。

6.5.4.3.7 mNAPSI

6.5.4.3.7.1 mNAPSI 改善率

mNAPSI90 改善率（RS-NRI）は、Week 16 に PBO 群（9.8%）及びウステキヌマブ群（16.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（34.0%）で高かった（いずれの投与群に対しても名目上の p≤0.009）。mNAPSI90 改善率は、Week 16～52 まで BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群共に上昇したが、Week 52 でもウステキヌマブ群（45.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.0%）で高かった（名目上の p=0.023）（PS0009 Interim CSR Table 6.3.15.6、Table 6.3.23.1）。

mNAPSI100 改善率（RS-NRI）は、Week 16 に PBO 群（7.8%）及びウステキヌマブ群（13.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（29.4%）で高かった（いずれの投与群に対しても名目上の p≤0.013）。mNAPSI100 改善率は、Week 16～52 まで BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群共に上昇したが、Week 52 でもウステキヌマブ群（40.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（60.3%）で高かった（名目上の p=0.038）（PS0009 Interim CSR Table 6.3.15.7、Table 6.3.23.1）。

mNAPSI75 改善率には、mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率とおおむね同様の傾向が認められた（PS0009 Interim CSR Table 6.3.15.5）。

6.5.4.3.7.2 mNAPSI スコア

mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量（RS-MI）は、Week 16 に PBO 群（0.7）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（−12.1）で大きく改善した（名目上の p<0.001）。mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 16～52 まで BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群共に改善したが、Week 52 にウステキヌマブ群（−14.6）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（−17.7）で数値的に改善が大きかった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.15.1、Table 6.3.23.1）。

PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量（MS-MI）が Week 16 に 0.3 であったが、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に−11.3 に改善し、Week 52（−16.4）には更なる改善が認められ、BKZ 320mg Q4W 群と同程度に達した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.15.2）。

6.5.4.3.8 pp-IGA 0/1 改善率

pp-IGA 0/1 改善率は、ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみを対象に評価した。pp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、Week 4 に PBO 群（20.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.6%）で高かった。BKZ 320mg Q4W 群では、pp-IGA 0/1 改善率が Week 16 にかけて更に上昇し、Week 16 に 81.0%となり、PBO 群（24.1%）と比較して高かった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では Week 52（85.7%）まで改善率が持続し、ウステキヌマブ群でも試験期間を通じて改善率が上昇及び持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.16.1、Table 6.3.23.1）。

PBO/BKZ 320mg Q4W 群の pp-IGA 0/1 改善率（MS-NRI）は、Week 16 に 26.1%、Week 28（BKZ 投与への切替え後最初の評価時点）に 87.0%に上昇し、Week 52（91.3%）まで持続した（PS0009 Interim CSR Table 6.3.16.2）。

6.5.4.4 関節症性乾癬に関連する評価項目

ベースラインに関節症性乾癬を有していた被験者（関節症性乾癬の既往歴あり又は PASE スコア 47 以上）を対象に、関節症性乾癬に関連する評価項目（PGADA 及び HAQ-DI）を評価した。ベースラインに関節症性乾癬を有していた被験者は全体集団と比較して少なく、BKZ 320mg Q4W 群 91 例、PBO 群 22 例及びウステキヌマブ群 46 例であった。

6.5.4.4.1 PGADA

ベースラインの平均 PGADA スコア（RS-MI）は BKZ 320mg Q4W 群 45.5、PBO 群 39.6 及びウステキヌマブ群 42.9 で同程度であった。BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群では、PGADA スコアの改善が Week 4 から認められ、Week 16 の PGADA スコアのベースラインからの平均変化量はそれぞれ−29.5 及び−13.5 であり、ウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で改善が大きかった。PBO 群では、Week 16 の PGADA スコアのベースラインからの平均変化量が 17.9 であり、症状の悪化が認められた。BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群では、Week 16 の PGADA スコアのベースラインからの平均変化量が Week 52 まで持続又は改善し、Week 52 にそれぞれ−28.4 及び−23.9 であった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.11.1）。

MS を解析対象とした PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 投与への切替え後、PGADA スコアのベースラインからの平均変化量（MS-MI）が BKZ 320mg Q4W 群の結果と一貫していた（PS0009 Interim CSR Table 6.3.11.2.1）。

6.5.4.4.2 HAQ-DI

ベースラインの平均 HAQ-DI（RS-MI）は BKZ 320mg Q4W 群 0.576、PBO 群 0.648 及びウステキヌマブ群 0.611 で同程度であった。Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの平均変化量は、BKZ 320mg Q4W 群−0.398 及びウステキヌマブ群−0.312 であった。PBO 群では、Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの平均変化量が 0.276 であり、症状の悪化が認められた。BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群では、Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの平均変化量が Week 52 まで持続し、Week 52 にそれぞれ−0.305 及び−0.308 であった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.17.1）。

MS を解析対象とした PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、BKZ 投与への切替え後、HAQ-DI のベースラインからの平均変化量（MS-MI）が BKZ 320mg Q4W 群の結果と一貫していた（PS0009 Interim CSR Table 6.3.17.2.1）。

6.5.4.5 部分集団解析

一部の部分集団では被験者数が相対的に少ないものの、すべての部分集団において、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関して、BKZ 320mg Q4W 群と PBO 群との間に臨床的に意義のある差が認められた（PS0009 Interim CSR Table 6.4.2.1.1、Table 6.4.2.2.1、Table 6.4.4.1.1、Table 6.4.4.2.1）。

6.5.5 薬物動態

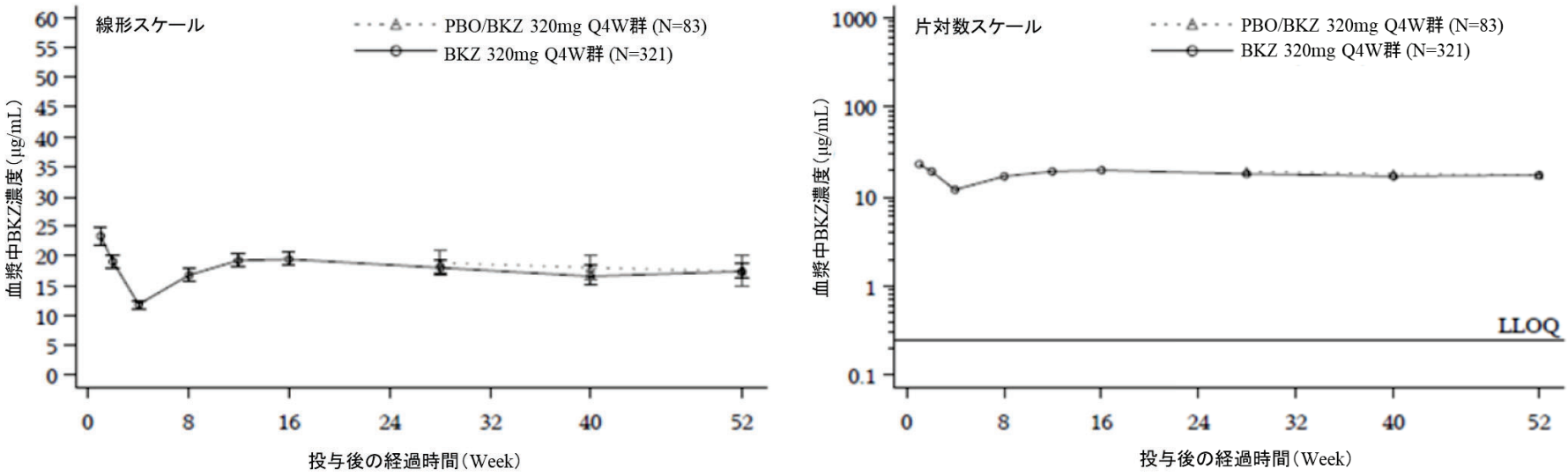
6.5.5.1 血漿中 BKZ 濃度

導入期間+維持期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 6.5-8 に示した。

BKZ 320mg Q4W 群では、幾何平均血漿中 BKZ 濃度は Week 12～16 にトラフ値が定常状態に達し、Week 52 にわずかに低下した。各来院時点の血漿中 BKZ 濃度は、想定された濃度範囲内であった。

PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、PBO 投与から BKZ 投与に切替え後、血漿中 BKZ 濃度が BKZ 320mg Q4W 群と同様の推移を示した。

図 6.5-8　導入期間+維持期間の幾何平均血漿中 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、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ are replaced by the value of LLOQ/2=0.125ug/ml in the calculations of geometric mean and confidence intervals.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint.
Note: Subjects summarized by randomized treatment groups. Placebo subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
PS0009 Interim CSR Figure 1.9.1.1

6.5.6　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（AMS）を表 6.5-19 に示した。

BKZ 320mg Q4W 群で導入期間にいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は 64 例（19.9%）であり、導入期間+維持期間では 108 例（33.6%）であった。ベースラインの抗 BKZ 抗体発現率は低く（10 例、3.1%）、このうち BKZ 投与後に抗体価がベースラインの 2.07 倍超に上昇した被験者は 2 例（0.6%）のみであった。

抗 BKZ 抗体陽性の被験者では、抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度が Week 16 以降にわずかに低かった（PS0009 Interim CSR Figure 1.9.2.1）。Week 16 の BKZ 320mg Q4W 群並びに Week 52 の BKZ 320mg Q4W 群及び PBO/BKZ 320mg Q4W 群では、有効性の評価項目である PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率に対して、抗 BKZ 抗体陽性による明らかな影響は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 6.4.2.2.1、Table 6.4.3.2.1、Table 6.4.4.2.1）。

表 6.5-19　抗 BKZ 抗体の発現状況−AMS

	PBO/BKZ 320mg Q4W 群 N=74 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=321 n (%)
導入期間 [a]		
抗体陽性	—	64 (19.9)
抗体陰性	—	257 (80.1)
合計	—	321 (100)
導入期間+維持期間 [a]		
抗体陽性	23 (31.1)	108 (33.6)
抗体陰性	51 (68.9)	213 (66.4)
合計	74 (100)	321 (100)
導入期間+維持期間 (有効性サブグループ解析) [b]		
抗体陽性	12 (16.2)	65 (20.2)
抗体陰性	62 (83.8)	256 (79.8)
合計	74 (100)	321 (100)
サブカテゴリー別抗 BKZ 抗体発現状況 [c]		
1. 投与前陰性/投与後の全評価時点で陰性	49 (66.2)	195 (60.7)
2. 投与前陰性/投与後いずれかの評価時点で陽性	20 (27.0)	101 (31.5)
3. 投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性	0	3 (0.9)
4. 投与前陽性/投与後いずれかの評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍以下) [d]	3 (4.1)	5 (1.6)
5. 投与前陽性/投与後いずれかの評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍超) [d]	0	2 (0.6)
6. 投与前陽性/投与後欠測又は陰性	0	0
7. 投与後陽性合計 (カテゴリー2 及び 5)	20 (27.0)	103 (32.1)
8. 投与前陽性合計 (カテゴリー3、4 及び 5)	3 (4.1)	10 (3.1)
9. 欠測 [e]	2 (2.7)	15 (4.7)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査
Note: Placebo/BKZ 320mg Q4W group only includes subjects that switched from Placebo to BKZ.
Note: BKZ 320mg Q4W group only includes subjects that were randomized to BKZ 320mg Q4W at Baseline in the Initial Treatment Period.
a Overall Positive is defined as having at least one value that is confirmed positive during the treatment period. Overall Negative is defined as having no values that are confirmed positive at any time in the treatment period. The treatment period does not include Baseline/pre-treatment samples or SFU.
b Overall Positive is defined as having at least two values that are confirmed positive during the treatment period. Overall Negative is defined as those not meeting the definition of Positive. The treatment period does not include Baseline/pre-treatment samples or SFU.
c Data from Safety Follow-up visits was not considered.
d The threshold that was determined to distinguish between unaffected antibody positive and antibody boosted positive is a 2.07 fold difference. A reported baseline value of <100 was seen as 100 for this calculation.
e Missing category includes subjects who are antibody negative at baseline, are not positive at any post-baseline visit, and have at least one missing post-treatment assessment.
PS0009 Interim CSR Table 10.1.1.1.1、Table 10.1.1.3

6.5.7　安全性

6.5.7.1　曝露状況

導入期間の治験薬の曝露状況（SS）を表 6.5-20 に、導入期間+維持期間の治験薬の曝露状況（AMS）を表 6.5-21 に示した。

導入期間の治験薬曝露期間（SS）の中央値は全投与群でいずれも 112.0 日であり、維持期間の治験薬曝露期間（MS）の中央値は、BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群でいずれも 252.0 日であった（PS0009 Interim CSR Table 5.1.1.2.1）。導入期間+維持期間の治験薬曝露期間（AMS）の中央値は、全 BKZ 投与（PBO/BKZ 320mg Q4W 群の BKZ 投与時のみと BKZ 320mg Q4W 群の併合）で 363.0 日及びウステキヌマブ群で 364.0 日であった。

表 6.5-20　導入期間の治験薬の曝露状況−SS

	PBO 群 N=83	BKZ 320mg Q4W 群 N=321	ウステキヌマブ群 N=163
治験薬の曝露期間 (日)、n	83	321	163
平均値 (標準偏差)	106.6 (19.48)	110.4 (8.54)	108.2 (16.51)
中央値	112.0	112.0	112.0
最小値, 最大値	28, 115	32, 122	13, 118
総曝露期間 (人年)	24.2	97.0	48.3
リスク曝露期間 (人年)	25.4	99.3	50.1

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
Note: Study medication duration is defined as Date of last dose in the Initial Period−Date of first dose in the Initial Period+28. If this calculation extends to a date beyond the final visit date, the duration gets corrected to go only up to the final visit date. Total study medication duration is a subset of total time at risk excluding non-treated periods.
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
PS0009 Interim CSR Table 5.1.1.1.1

表 6.5-21　導入期間+維持期間の治験薬の曝露状況−AMS

	全 BKZ 投与 N=395	ウステキヌマブ群 N=163
治験薬の曝露期間 (日)、n	395	163
平均値 (標準偏差)	321.3 (76.42)	337.6 (74.57)
中央値	363.0	364.0
最小値, 最大値	28, 372	13, 377
総曝露期間 (人年)	347.5	150.7
リスク曝露期間 (人年)	357.2	156.0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ
Note: Study medication duration is defined as Date of last dose−Date of first dose+28. If this calculation extends to a date beyond the final visit date, the duration gets corrected to go only up to the final visit date. Total study medication duration is a subset of total time at risk excluding non-treated periods.
Note: BKZ 320 Q4W group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only data after switch).
PS0009 Interim CSR Table 5.1.1.3.1

6.5.7.2　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。

6.5.7.2.1　有害事象発現例数の概要

導入期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 6.5-22 に、導入期間+維持期間の有害事象発現例数の概要（AMS）を表 6.5-23 に示した。

導入期間のすべての有害事象発現率は、PBO 群（47.0%）及びウステキヌマブ群（50.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（56.4%）で高かった。維持期間（MS）では、すべての有害事象発現率がウステキヌマブ群（103/157 例、65.6%）と比較して全 BKZ 投与（283/380 例、74.5%）で高く、治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率もウステキヌマブ群（22/157 例、14.0%）と比較して全 BKZ 投与（114/380 例、30.0%）で高かった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.1.2.1）。

導入期間+維持期間のすべての有害事象発現率は、全 BKZ 投与で 81.8%であり、BKZ 320mg Q4W 群（81.6%）及びウステキヌマブ群（79.8%）と同程度であった。全 BKZ 投与と BKZ 320mg Q4W 群との間で、すべての有害事象発現率及び発現した有害事象の種類に注目すべき差はなかった。

BKZ 320mg Q4W 群では、100 人年あたりのすべての有害事象発現率が導入期間（287.26/100 人年）と比較して維持期間（212.91/100 人年）に上昇することはなく、BKZ の長期投与に伴う有害事象発現率の上昇リスクは認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.1.1、Table 8.1.2.2.1）。

表 6.5-22　導入期間の有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 N=83 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W 群 N=321 n (%) [#]	ウステキヌマブ群 N=163 n (%) [#]
すべての有害事象	39 (47.0) [88]	181 (56.4) [476]	83 (50.9) [165]
重篤な有害事象	2 (2.4) [3]	5 (1.6) [6]	5 (3.1) [7]
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (7.2) [6]	6 (1.9) [6]	3 (1.8) [5]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	8 (9.6) [15]	79 (24.6) [145]	19 (11.7) [31]
高度の有害事象	3 (3.6) [3]	5 (1.6) [6]	3 (1.8) [5]
死亡	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.6) [3]
死亡に至った有害事象	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.6) [3]

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 one TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
PS0009 Interim CSR Table 8.1.1.1.1

表 6.5-23　導入期間+維持期間の有害事象発現例数の概要–AMS

	全 BKZ 投与 N=395 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W 群 N=321 n (%) [#]	ウステキヌマブ群 N=163 n (%) [#]
すべての有害事象	323 (81.8) [1318]	262 (81.6) [1109]	130 (79.8) [432]
重篤な有害事象	24 (6.1) [27]	19 (5.9) [22]	12 (7.4) [17]
治験薬の投与中止に至った有害事象	21 (5.3) [23]	18 (5.6) [20]	7 (4.3) [9]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	147 (37.2) [395]	123 (38.3) [326]	33 (20.2) [76]
高度の有害事象	20 (5.1) [24]	13 (4.0) [16]	8 (4.9) [13]
死亡	2 (0.5) [2]	2 (0.6) [2]	1 (0.6) [3]
死亡に至った有害事象	2 (0.5) [2]	2 (0.6) [2]	1 (0.6) [3]

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE in that category.
Note: BKZ 320mg Q4W group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
Note: BKZ 320mg Q4W Randomized includes all subjects who were randomized to BKZ at Baseline.
PS0009 Interim CSR Table 8.1.1.3.1

6.5.7.2.2　比較的よくみられる有害事象

導入期間及び導入期間+維持期間で認められた有害事象のうち基本語（PT）別の発現率がいずれかの投与群で 5%超の有害事象をそれぞれ表 6.5-24（SS）及び表 6.5-25（AMS）に示した。

導入期間の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W 群で 287.26/100 人年、PBO 群で 238.41/100 人年及びウステキヌマブ群で 247.62/100 人年であった。最もよくみられた器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」であり、発現率は PBO 群（21.7%）及びウステキヌマブ群（20.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（34.6%）で高かった。BKZ 320mg Q4W 群で最もよくみられた PT は鼻咽頭炎であり、発現率は BKZ 320mg Q4W 群 9.3%、PBO 群 8.4%及びウステキヌマブ群 8.6%であった。口腔カンジダ症の発現率は、PBO 群及びウステキヌマブ群（いずれも 0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（8.7%）で高く、尿路感染の発現率は PBO 群（6.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（1.9%）及びウステキヌマブ群（1.2%）で低かった。

導入期間+維持期間の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、全 BKZ 投与で 222.32/100 人年及びウステキヌマブ群で 189.02/100 人年であった。導入期間+維持期間でよくみられた PT は、鼻咽頭炎（全 BKZ 投与 21.8%、ウステキヌマブ群 22.1%、以下同順）及び上気道感染（9.1%、11.0%）であり、いずれも発現率は投与間で同程度であった。口腔カンジダ症の発現率は、ウステキヌマブ群（0.6%）と比較して全 BKZ 投与（15.2%）で高かった。

表 6.5-24　導入期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）–SS

SOC PT	PBO 群 N=83 100 人年=0.25	BKZ 320mg Q4W 群 N=321 100 人年=0.99	ウステキヌマブ群 N=163 100 人年=0.50
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	39 (47.0) [88] 238.41 (169.53, 325.91)	181 (56.4) [476] 287.26 (246.93, 332.29)	83 (50.9) [165] 247.62 (197.23, 306.96)
感染症および寄生虫症	18 (21.7) [22] 83.37 (49.41, 131.76)	111 (34.6) [175] 137.06 (112.75, 165.06)	34 (20.9) [41] 75.20 (52.08, 105.08)
鼻咽頭炎	7 (8.4) [8] 29.31 (11.78, 60.38)	30 (9.3) [35] 31.74 (21.42, 45.32)	14 (8.6) [15] 29.05 (15.88, 48.74)
口腔カンジダ症	0	28 (8.7) [30] 29.20 (19.40, 42.20)	0
尿路感染	5 (6.0) [5] 20.62 (6.70, 48.12)	6 (1.9) [6] 6.08 (2.23, 13.24)	2 (1.2) [2] 4.02 (0.49, 14.51)
皮膚および皮下組織障害	9 (10.8) [9] 38.52 (17.62, 73.13)	46 (14.3) [64] 50.59 (37.04, 67.48)	15 (9.2) [18] 31.47 (17.61, 51.90)
乾癬	5 (6.0) [5] 20.60 (6.69, 48.08)	3 (0.9) [4] 3.03 (0.63, 8.86)	2 (1.2) [2] 4.04 (0.49, 14.58)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.1.1

表 6.5-25　導入期間+維持期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）−AMS

SOC PT	全 BKZ 投与 N=395 100 人年=3.57	ウステキヌマブ群 N=163 100 人年=1.56
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての有害事象	323 (81.8) [1318] 222.32 (198.73, 247.93)	130 (79.8) [432] 189.02 (157.92, 224.44)
感染症および寄生虫症	246 (62.3) [592] 116.57 (102.46, 132.08)	83 (50.9) [157] 74.67 (59.48, 92.57)
鼻咽頭炎	86 (21.8) [120] 27.49 (21.99, 33.96)	36 (22.1) [53] 26.53 (18.58, 36.73)
上気道感染	36 (9.1) [48] 10.65 (7.46, 14.75)	18 (11.0) [22] 12.26 (7.27, 19.38)
口腔カンジダ症	60 (15.2) [98] 18.65 (14.23, 24.00)	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
筋骨格系および結合組織障害	51 (12.9) [64] 15.38 (11.45, 20.22)	31 (19.0) [43] 23.09 (15.69, 32.78)
背部痛	10 (2.5) [10] 2.84 (1.36, 5.21)	9 (5.5) [10] 5.98 (2.74, 11.36)
神経系障害	42 (10.6) [54] 12.69 (9.15, 17.16)	17 (10.4) [26] 11.81 (6.88, 18.91)
頭痛	16 (4.1) [17] 4.63 (2.64, 7.51)	9 (5.5) [13] 6.01 (2.75, 11.40)
血管障害	19 (4.8) [19] 5.48 (3.30, 8.56)	11 (6.7) [12] 7.37 (3.68, 13.18)
高血圧	14 (3.5) [14] 4.01 (2.19, 6.74)	10 (6.1) [11] 6.68 (3.21, 12.29)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: BKZ 320mg Q4W group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.3.1

6.5.7.2.3　重症度別の有害事象

導入期間及び導入期間+維持期間に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り、高度の有害事象の発現率は全体的に低かった。導入期間に認められた高度の有害事象発現率（SS）は、BKZ 320mg Q4W 群（5/321 例、1.6%）、PBO 群（3/83 例、3.6%）及びウステキヌマブ群（3/163 例、1.8%）で同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.9.1.1）。導入期間+維持期間に認められた高度の有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 投与（20/395 例、5.1%）及びウステキヌマブ群（8/163 例、4.9%）で同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.9.2.1）。有害事象の重症度に投与間で注目すべき差はなかった。

6.5.7.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間及び導入期間+維持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、PT 別の発現率がいずれかの投与群で 2%超の有害事象をそれぞれ表 6.5-26（SS）及び表 6.5-27（AMS）に示した。

導入期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、PBO 群（9.6%）及びウステキヌマブ群（11.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（24.6%）で高かった。治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症であり、BKZ 320mg Q4W 群（6.9%）のみで報告された。次いで発現率の高かった PT は、鼻咽頭炎（BKZ 320mg Q4W 群 2.8%、PBO 群 1.2%、ウ

ステキヌマブ群 3.7%、以下同順）及び下痢（1.9%、2.4%、0%）であり、いずれの発現率も投与群間で同程度であった。

導入期間+維持期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、ウステキヌマブ群（20.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（37.2%）で高かった。全 BKZ 投与で治験薬と関連ありと判断された有害事象で最もよくみられた PT は口腔カンジダ症であり、全 BKZ 投与（12.4%）のみで報告された。次いで発現率の高かった PT は、鼻咽頭炎（全 BKZ 投与 6.3%、ウステキヌマブ群 7.4%、以下同順）及び毛包炎（2.8%、0%）であり、毛包炎は全 BKZ 投与のみで報告された。

表 6.5-26　導入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発現率 2%超）–SS

SOC PT	PBO 群 N=83 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=321 n (%)	ウステキヌマブ群 N=163 n (%)
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	8 (9.6)	79 (24.6)	19 (11.7)
胃腸障害	3 (3.6)	12 (3.7)	2 (1.2)
下痢	2 (2.4)	6 (1.9)	0
感染症および寄生虫症	2 (2.4)	53 (16.5)	9 (5.5)
口腔カンジダ症	0	22 (6.9)	0
鼻咽頭炎	1 (1.2)	9 (2.8)	6 (3.7)

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
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE related to study drug within System Organ Class/Preferred Term.
PS0009 Interim CSR Table 8.1.16.1.1

表 6.5-27　導入期間+維持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発現率 2%超）–AMS

SOC PT	全 BKZ 投与 N=395 n (%)	ウステキヌマブ群 N=163 n (%)
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	147 (37.2)	33 (20.2)
感染症および寄生虫症	115 (29.1)	18 (11.0)
口腔カンジダ症	49 (12.4)	0
鼻咽頭炎	25 (6.3)	12 (7.4)
毛包炎	11 (2.8)	0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、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 related to study drug within System Organ Class/Preferred Term.
Note: BKZ 320mg Q4W group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
PS0009 Interim CSR Table 8.1.16.2.1

6.5.7.2.5　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 6.5-28 に示した。死亡及び死亡に至った有害事象の詳細は 6.5.9.1 項に示した。

本試験では 4 例（BKZ 320mg Q4W 群 2 例、PBO 群 1 例、ウステキヌマブ群 1 例）の死亡が報告された。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例は急性心筋梗塞（転帰は回復）の治療を受けた数日後に心停止により死亡した。他の 1 例は BKZ の投与中止から 3 ヵ月後に死亡し、死因は不明であった。PBO 群の 1 例は食道腺癌により死亡し、ウステキヌマブ群の 1 例は 3 件の有害事象（心停止、心臓損傷、脳損傷）により死亡した。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 6.5-28　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)	投与	基本語	発現時期 (日)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係
[redacted]-06139	F/63/W/100.5	BKZ 320mg Q4W	心停止	+6	高度	該当せず	関連なし
[redacted]-05691	M/50/W/217.9	BKZ 320mg Q4W	死亡	+95	高度	該当せず	関連なし
[redacted]-05751	M/64/W/101.3	PBO	食道腺癌	+14	高度	投与中止	関連なし
[redacted]-05898	M/26/B/65.7	ウステキヌマブ	心停止	+12	高度	投与中止	関連なし
			心臓損傷	+5	高度	投与中止	関連なし
			脳損傷	+5	高度	投与中止	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
a F：女性、M：男性
b B：黒人、W：白人
c 治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数。
PS0009 Interim CSR Listing 7.2.1.1

6.5.7.2.6　重篤な有害事象

導入期間及び導入期間+維持期間の重篤な有害事象をそれぞれ表 6.5-29（SS）及び表 6.5-30（AMS）に示した。重篤な有害事象の詳細は 6.5.9.2 項に示した。

導入期間の重篤な有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W 群（1.6%）、PBO 群（2.4%）及びウステキヌマブ群（3.1%）で同程度であった。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例（0.3%）に発現した重篤な有害事象（潰瘍性大腸炎）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（PS0009 Interim CSR Table 8.1.7.1.1）。

導入期間+維持期間の重篤な有害事象発現率は全体的に低く、全 BKZ 投与（6.1%）及びウステキヌマブ群（7.4%）で同程度であった。急性心筋梗塞及び心筋梗塞が全 BKZ 投与の各 2 例（0.5%）に認められたが、その他に 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象発現率は全体的に低く、全 BKZ 投与（0.8%）及びウステキヌマブ群（1.2%）で同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.7.2.1）。

表 6.5-29　導入期間の重篤な有害事象–SS

PT	PBO 群 N=83 100 人年=0.25	BKZ 320mg Q4W 群 N=321 100 人年=0.99	ウステキヌマブ群 N=163 100 人年=0.50
	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	2 (2.4) [3] 7.97 (0.97, 28.80)	5 (1.6) [6] 5.06 (1.64, 11.80)	5 (3.1) [7] 10.14 (3.29, 23.66)
急性心筋梗塞	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.61)	0
脳損傷	0	0	1 (0.6) [1] 2.00 (0.05, 11.12)
心停止	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.61)	1 (0.6) [1] 2.00 (0.05, 11.12)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.62)	0
椎間関節症候群	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.62)	0
心臓損傷	0	0	1 (0.6) [1] 2.00 (0.05, 11.12)
椎間板突出	0	0	1 (0.6) [1] 2.00 (0.05, 11.16)
頭蓋内動脈瘤	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.61)	0
黄斑円孔	0	0	1 (0.6) [1] 2.00 (0.05, 11.15)
骨端症	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.63)	0
食道腺癌	1 (1.2) [1] 3.94 (0.10, 21.94)	0	0
腱損傷	1 (1.2) [1] 3.98 (0.10, 22.17)	0	0
各種物質毒性	1 (1.2) [1] 3.94 (0.10, 21.96)	0	0
尿路感染	0	0	1 (0.6) [1] 2.01 (0.05, 11.19)
創傷感染	0	0	1 (0.6) [1] 2.00 (0.05, 11.16)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 one TEAE within Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
PS0009 Interim CSR Table 8.1.3.1.1

表 6.5-30 導入期間+維持期間の重篤な有害事象−AMS

PT	全 BKZ 投与 N=395 100 人年=3.57	ウステキヌマブ群 N=163 100 人年=1.56
	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	24 (6.1) [27] 6.86 (4.39, 10.20)	12 (7.4) [17] 7.98 (4.13, 13.95)
急性心筋梗塞	2 (0.5) [2] 0.56 (0.07, 2.03)	0
心筋梗塞	2 (0.5) [2] 0.56 (0.07, 2.03)	0
心停止	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.57)
黄斑円孔	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.59)
潰瘍性大腸炎	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
痔核	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
死亡	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
胃腸炎	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
食道カンジダ症	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
乳様突起炎	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
外耳炎	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
急性中耳炎	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
創傷感染	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
肺炎	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
感染性腱鞘炎	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
壊死性筋膜炎	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
声門下喉頭炎	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
尿路感染	0	1 (0.6) [1] 0.65 (0.02, 3.59)
心臓損傷	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.57)
上腕骨骨折	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
脛骨骨折	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
上肢骨折	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
インターフェロンγ応答測定陽性	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
糖尿病	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
関節炎	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
骨端症	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
椎間板突出	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.59)
椎間関節症候群	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0

表 6.5-30　導入期間+維持期間の重篤な有害事象−AMS（続き）

PT	全 BKZ 投与 N=395 100 人年=3.57	ウステキヌマブ群 N=163 100 人年=1.56
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
脊柱管狭窄症	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
胃癌	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
甲状腺腺腫	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
脳梗塞	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
水頭症	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
脳損傷	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.57)
声帯不全麻痺	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
アルコール症	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
鼻出血	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
乾癬	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
メタボリック手術	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 Preferred Term.
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: BKZ 320mg Q4W group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
PS0009 Interim CSR Table 8.1.3.3.1

6.5.7.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

導入期間及び導入期間+維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象をそれぞれ表 6.5-31（SS）及び表 6.5-32（AMS）に示した。

導入期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、PBO 群（7.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（1.9%）及びウステキヌマブ群（1.8%）で低かった。

導入期間+維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、全 BKZ 投与（5.3%）及びウステキヌマブ群（4.3%）で同程度であった。

表 6.5-31 導入期間の治験薬の投与中止に至った有害事象–SS

PT	PBO 群 N=83 100 人年=0.25	BKZ 320mg Q4W 群 N=321 100 人年=0.99	ウステキヌマブ群 N=163 100 人年=0.50
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	6 (7.2) [6] 24.39 (8.95, 53.09)	6 (1.9) [6] 6.08 (2.23, 13.24)	3 (1.8) [5] 5.99 (1.24, 17.52)
乾癬	2 (2.4) [2] 7.96 (0.96, 28.75)	0	0
脳損傷	0	0	1 (0.6) [1] 2.00 (0.05, 11.12)
心停止	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.61)	1 (0.6) [1] 2.00 (0.05, 11.12)
潰瘍性大腸炎	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.62)	0
乾癬様皮膚炎	0	0	1 (0.6) [1] 2.00 (0.05, 11.12)
下痢	1 (1.2) [1] 3.94 (0.10, 21.94)	0	0
湿疹	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.63)	0
心臓損傷	0	0	1 (0.6) [1] 2.00 (0.05, 11.12)
肝酵素上昇	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.62)	0
アルコール性肝炎	0	0	1 (0.6) [1] 2.00 (0.05, 11.12)
リンパ節症	1 (1.2) [1] 3.96 (0.10, 22.08)	0	0
食道腺癌	1 (1.2) [1] 3.94 (0.10, 21.94)	0	0
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.61)	0
真菌性口腔咽頭炎	0	1 (0.3) [1] 1.01 (0.03, 5.62)	0
乾癬性関節症	1 (1.2) [1] 3.98 (0.10, 22.16)	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 one TEAE within Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
PS0009 Interim CSR Table 8.1.4.1.1

表 6.5-32 導入期間+維持期間の治験薬の投与中止に至った有害事象−AMS

PT	全 BKZ 投与 N=395 100 人年=3.57	ウステキヌマブ群 N=163 100 人年=1.56
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	21 (5.3) [23] 5.96 (3.69, 9.11)	7 (4.3) [9] 4.52 (1.82, 9.32)
心停止	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.57)
潰瘍性大腸炎	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
薬物性肝障害	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
アルコール性肝炎	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.57)
蜂巣炎	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
口腔カンジダ症	3 (0.8) [3] 0.84 (0.17, 2.46)	0
食道カンジダ症	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
中咽頭カンジダ症	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
結膜炎	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
真菌性口腔咽頭炎	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
膿痂疹	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
心臓損傷	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.57)
肝酵素上昇	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
コロンビア自殺評価スケール異常	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
糖尿病	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
乾癬性関節症	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
胃癌	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
脳損傷	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.57)
声帯不全麻痺	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
全般性不安障害	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.58)
自殺企図	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.57)
湿疹	1 (0.3) [1] 0.28 (0.01, 1.56)	0
乾癬	3 (0.8) [3] 0.84 (0.17, 2.46)	0
乾癬様皮膚炎	0	1 (0.6) [1] 0.64 (0.02, 3.57)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 Preferred Term.
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: BKZ 320mg Q4W group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
PS0009 Interim CSR Table 8.1.4.3.1

6.5.7.2.8 その他の重要な有害事象

6.5.7.2.8.1 抗 BKZ 抗体の発現状況別の有害事象

抗 BKZ 抗体の発現状況別に有害事象及びその発現率を評価した結果、抗 BKZ 抗体による安全性への明らかな影響は認められなかった。抗 BKZ 抗体陰性の被験者の有害事象発現率は 81.4%（215/264 例）であった。抗 BKZ 抗体陽性の被験者の有害事象発現率は、初回の陽性判定前（60.3%、79/131 例）と判定後（61.8%、81/131 例）で同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.19.1）。

6.5.7.2.9 その他の注目すべき有害事象

6.5.7.2.9.1 感染症

（1） 重篤な感染症

導入期間+維持期間の重篤な感染症の有害事象発現率（AMS）は全体的に低く、投与群間で同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.3.3.1）。導入期間に PBO 群で重篤な感染症は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.3.1.1）。

（2） 日和見感染症（結核を含む）

発現したすべての日和見感染は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であり、全身性の日和見感染は認められなかった。BKZ 320mg Q4W 群では活動性結核の報告はなかった（PS0009 Interim CSR Table 8.2.2.2、Section 11.10.1）。

（3） 真菌感染症

導入期間+維持期間の真菌感染症の有害事象発現率（AMS）は、ウステキヌマブ群（4/163 例、2.5%）と比較して全 BKZ 投与（92/395 例、23.3%）で高かった（PS0009 Interim CSR Table 8.2.1.2）。導入期間に PBO 群で真菌感染症は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 8.2.1.1）。全 BKZ 投与で最もよくみられた真菌感染症の有害事象は口腔カンジダ症であり、発現率はウステキヌマブ群（1/163 例、0.6%）と比較して全 BKZ 投与（60/395 例、15.2%）で高かった。発現したすべての真菌感染症は限局性粘膜皮膚真菌症であり、主に口腔真菌症であった。全 BKZ 投与では、1 例に重篤な真菌感染症の有害事象（食道カンジダ症）が発現し、重症度は高度で、治験薬と関連ありと判断された。全 BKZ 投与の 6 例が真菌感染症の有害事象により試験を中止した（PS0009 Interim CSR Table 8.2.1.2、Listing 7.5.1.1、Listing 7.7.1.1）。

6.5.7.2.9.2 悪性腫瘍（詳細不明の腫瘍を含む）

全期間を通じて悪性腫瘍の有害事象発現率は全体的に低く、投与群間で同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.2.3.1、Table 8.2.3.2）。

6.5.7.2.9.3 重大な心血管系事象

導入期間+維持期間に重大な心血管系事象の有害事象は、全 BKZ 投与の 5/395 例（1.3%）に認められた（PS0009 Interim CSR Table 8.2.4.2）。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。5 例はいずれも外国人被験者であり、各被験者には高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙及び肥満など 2 つ以上の心血管系のリスク因子があった。全体の発現数が少なく、曝露状況が投与群間で異なることから本試験の結果から明確な結論は得られなかった。導入期間に PBO 群及びウステキヌマブ群で重大な心血管系事象は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 8.2.4.1、Table 8.2.4.2、Listing 2.3.1.1、Listing 2.5.2.1、Listing 7.10.2.1）。

6.5.7.2.9.4 好中球減少症

導入期間+維持期間の好中球減少症の有害事象発現率（AMS）は全体的に低く、投与群間で同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.2.5.2）。導入期間に PBO 群及びウステキヌマブ群で好中球減少症の有害事象は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 8.2.5.1）。

6.5.7.2.9.5 炎症性腸疾患

本試験期間中に発現した炎症性腸疾患の有害事象は、BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に認められた潰瘍性大腸炎のみであった。本事象は、導入期間（初回 BKZ 投与後 88 日目）に発現し、重篤、重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断され、転帰は未回復であった。本事象により被験者は治験薬の投与を中止した（PS0009 Interim CSR Table 8.2.7.1、Table 8.2.7.2、Listing 7.5.1.1）。

6.5.7.2.9.6 過敏症（アナフィラキシーを含む）

（1） 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は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 8.2.8.1、Table 8.2.8.2）。

（2） 過敏症反応

導入期間+維持期間の過敏症反応の有害事象発現率（AMS）は、ウステキヌマブ群（15/163 例、9.2%）と比較して全 BKZ 投与（47/395 例、11.9%）でわずかに高かった（PS0009 Interim CSR Table 8.2.8.4）。導入期間に PBO 群で過敏症反応の有害事象は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 8.2.8.3）。最もよくみられた過敏症反応の有害事象（高位語）は「皮膚炎および湿疹」であった。過敏症反応の有害事象のうち、重症度が高度の事象が全 BKZ 投与の 1 例（湿疹）及びウステキヌマブ群の 1 例（乾癬様皮膚炎）に認められ、湿疹は治験薬と関連なし、乾癬様皮膚炎は治験薬と関連ありと判断され、いずれの被験者も治験薬の投与を中止した。その他の過敏症反応の有害事象はすべて重症度が軽度又は中等度であり、ほとんどの事象が治験薬と関連なしと判断された（PS0009 Interim CSR Table 8.2.8.4、Listing 7.5.1.1）。

（3） 注射部位反応

導入期間+維持期間の注射部位反応の有害事象発現率（AMS）は全体的に低く、投与群間で同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.3.1）。

6.5.7.2.9.7 肝臓系事象

導入期間+維持期間の肝臓系事象の有害事象発現率（AMS）は全体的に低く、投与群間で同程度であった。全 BKZ 投与の 3 例が、肝臓系事象の有害事象により試験を中止した（PS0009 Interim CSR Table 8.2.9.2、Listing 7.5.1.1）。

Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、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）に該当した被験者はいなかった（PS0009 Interim CSR Table 9.1.2.6.1、Listing 7.2.1.1）。

6.5.7.2.10 臨床検査値

（1） 血液学的検査

導入期間+維持期間に血液学的検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 9.1.1.1.1）。

血液学的検査のほとんどの項目で、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 投与及び PBO 群共に 10%以下であった（PS0009 Interim CSR Table 9.1.4.1、Table 9.1.4.2）。

導入期間+維持期間の血液学的検査に関連する有害事象発現率（AMS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.3.1）。

（2） 血液生化学検査

導入期間+維持期間に血液生化学検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 9.1.1.2.1）。

血液生化学検査のほとんどの項目で、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 投与及び PBO 群共に 10%以下であった（PS0009 Interim CSR Table 9.1.4.3、Table 9.1.4.4）。

導入期間+維持期間に肝機能検査値に関する顕著な異常が認められた被験者の割合（AMS）は小さく、投与群間で同程度であった。

Hy's Law の基準に該当した被験者はいなかった。肝機能検査に関連する有害事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度で、一過性と判断された（PS0009 Interim CSR Table 9.1.2.6.1、Listing 7.2.1.1）。

導入期間+維持期間の血液生化学検査に関連する有害事象発現率（AMS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.3.1）。

6.5.7.2.11 バイタルサイン

導入期間+維持期間にバイタルサインで臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 9.2.1.1.1）。

導入期間+維持期間のバイタルサインに関連する有害事象発現率（AMS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.3.1）。

6.5.7.2.12 12 誘導心電図

導入期間+維持期間に心電図検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 9.3.1.2.1）。

導入期間+維持期間の心電図検査に関連する有害事象発現率（AMS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.3.1）。

6.5.7.2.13 自殺評価

導入期間+維持期間の自殺念慮及び自殺行為の有害事象発現率（AMS）は低く、投与群間で同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 8.2.6.2）。電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）で自殺傾向を示す異常スコアが認められた被験者の割合及びうつ病を示す PHQ-9 スコアの変化は少なく、投与群間で同程度であった（PS0009 Interim CSR Table 9.5.1.1、Table 9.5.1.2、Table 9.6.1.1、Table 9.6.1.2）。

6.5.8 結論

本試験では、主要目的及び順位付けしたすべての副次目的が達成され、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者における乾癬の徴候及び症状に対し、BKZ 320mg Q4W 投与時の臨床的有効性が示された。BKZ 320mg を投与した結果、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に PBO と比較して臨床的に意義のある改善かつ統計学的優越性が認められた。更に、BKZ 320mg を投与した被験者では、PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率が Week 16～52 まで持続し、ウステキヌマブと比較して、Week 16 及び 52 のいずれの評価時点でも改善率が高く、投与群間で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。

BKZ 投与開始後、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が一貫して速やか（Week 4 の PASI75 改善率）かつ深い（Week 16 の PASI100 改善率及び IGA 0 改善率）改善が達成され、Week 52 まで改善が持続した。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 投与へ切り替えた被験者では、すべての有効性評価項目に渡って高い効果が速やかに認められ、ベースラインに BKZ 群に無作為化された被験者と同程度の改善率に達し、Week 52 まで改善が持続した。

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ 320mg Q4W を最長 52 週間投与した時の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は全体的に低く、投与群間で同程度であった。BKZ の長期投与に伴う有害事象発現率の上昇は認められなかった。

安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び試験対象集団において想定されるものと一致した。注目すべき有害事象の発現率は、真菌感染症及び重大な心血管系事象を除き、投与群間でおおむね同程度であった。

真菌感染症の有害事象発現率は、PBO 群及びウステキヌマブ群と比較して全 BKZ 投与で高かった。真菌感染症は作用機序に合致する事象であり、発現したすべての真菌感染症は限局性粘膜皮膚

真菌症であり、主に口腔真菌症であった。ほとんどの真菌感染症は重症度が軽度又は中等度であり、試験中止には至らなかった。重篤な真菌感染症（食道カンジダ症）が 1 例に認められ、全身性真菌感染症は認められなかった。

重大な心血管系事象の有害事象は、全 BKZ 投与の 5 例に発現し、PBO 群及びウステキヌマブ群では認められなかった。これらの各被験者には 2 つ以上の心血管系のリスク因子があり、発現数も少なく、曝露状況が投与群間で異なることから、本試験の結果から明確な結論は得られなかった。

血漿中 BKZ 濃度は線形の PK と一致し、Week 12～16 に定常状態に達した。抗 BKZ 抗体の発現に伴って Week 16 以降、血漿中 BKZ 濃度がわずかに低下したが、抗 BKZ 抗体陽性による BKZ の有効性及び安全性への明らかな影響は認められなかった。

本試験では、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価した結果、BKZ 320mg Q4W を最長 52 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。

6.5.9　重篤な有害事象の詳細

6.5.9.1　死亡及び死亡に至った有害事象の詳細

（1）　BKZ 320mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]-06139（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：心停止、急性心筋梗塞】

被験者番号：[redacted]-06139	性別：女性	年齢：63 歳	罹病期間：10.77 年
既往歴		合併症	
大動脈弁置換術、白内障（両眼）、空腹時血糖異常、リウマチ熱、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄、変性脊椎変形性関節症		甲状腺機能低下症、大動脈弁置換（大動脈弁置換後状態）、高血圧、5 型高脂血症	
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
突然の心停止（心停止） 非 ST 上昇型心筋梗塞（急性心筋梗塞）	心停止：+6 日 急性心筋梗塞：+2 日	心停止：BKZ 320mg Q4W 急性心筋梗塞：BKZ 320mg Q4W	心停止：1 日 急性心筋梗塞：1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
心停止：高度 急性心筋梗塞：高度	心停止：該当せず 急性心筋梗塞：該当せず	心停止：死亡 急性心筋梗塞：回復	心停止：関連なし 急性心筋梗塞：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）	
心停止（重篤、死亡）、急性心筋梗塞（重篤）		warfarin、levothyroxine、trimetazidine、perindopril arginine、indapamide、carvedilol、rosuvastatin、fenofibrate	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			
2018 年 7 月 13 日	本試験に参加。心血管系のリスク因子として、BMI が 33.6kg/m²、高血圧、高脂血症、リウマチ熱、動脈硬化症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄及び過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（1 単位/週）があり、喫煙者（1 箱/日を 45 年間）であった。		
2018 年 8 月 6 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		
2018 年 8 月 31 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。最終来院。		

2018 年 9 月 2 日	重篤な有害事象として、急性心筋梗塞が発現した。 被験者によると、ここ数ヵ月間で胸痛を伴わない著しい運動能力の低下があった。当日、被験者に外傷はなく、呼吸困難及び明らかな胸骨後痛を伴わない胸部重圧感を感じてすぐに意識消失したため、被験者は入院した。入院時、被験者の状態は良好であり、脱力以外に訴えはなかった。 臨床検査の結果、心筋壊死マーカーの著明な上昇が認められた。心電図検査の結果、左脚ブロック（持続時間不明）が認められたが、正常洞調律であり、心拍数は 60bpm であった。また、左軸偏位及び第一度房室ブロック（PQ 間隔 300ms）が認められた。心エコー検査の結果、左室駆出率は正常であり、非同期心室中隔収縮及び大動脈部に機械弁像が確認された。左室駆出率は 55%（基準範囲：50%超）であった。臨床検査の結果では心障害を示す検査項目の上昇がみられた。 診断は、非 ST 上昇型心筋梗塞、高血圧、大動脈弁置換後状態、高脂血症及び放射性ヨード療法治療後状態であった。治療薬として、phytomenadione、enoxaparin、rosuvastatin、perindopril、indapamide、magnesium with potassium、trimetazidine、nadroparin、pantoprazole、carvedilol、acetylsalicylic acid、Aspargin 及び levothyroxine が投与された。 急性心筋梗塞の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 9 月 3 日	追加の治療及び精査のため、被験者は転院した。
2018 年 9 月 4 日	胸部 X 線検査の結果、特筆すべき所見は認められなかった。冠動脈造影検査の結果、冠動脈の狭窄は認められなかった。検査後の経過に特に問題はなかった。心エコー検査の結果、部分的及び全体的な収縮性に異常は認められなかった（駆出率 65%）が、著明な僧帽弁逆流が認められ、大動脈部の人工弁画像では、最大圧較差が 53mmHg、平均圧較差が 30mmHg であった。
2018 年 9 月 6 日	重篤な有害事象として、心停止が発現した。 ホルター心電図検査の結果、明らかな不整脈及び心停止は認められなかったが、徐脈が記録された。β 遮断薬の用量を減量した。24 時間で洞性徐脈が 577 回記録され、最小心拍数は 42bpm（8:40）であった。心室性不整脈は認められず、上室性不整脈は 235 回であった。被験者は退院し、状態は良好であった。同日夜、突然の心停止が認められたため、救急隊が要請され、蘇生が行われた。心臓マッサージ及び挿管（酸素療法）が施行された。治療薬として、adrenaline（epinephrine bitartrate）及び sodium bicarbonate が投与された。突然の心停止のため、被験者は死亡した。剖検は行われなかった。 心停止の転帰は「死亡」であり、治験薬と関連なしと判断された。被験者は死亡／試験中止のため、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

一部の臨床検査の結果を下表に示した。

日付	検査項目	結果	単位	基準範囲
02 Sep 2018	Blood creatine phosphokinase MB	21.5	U/L	NAV
	Blood creatine phosphokinase MB	28.0	U/L	NAV
	Blood creatine	1.33	mg/dL	NAV
	International normalized ratio	5.06	NAV	NAV
	Troponin	181	ng/L	0-14
	Troponin	50	ng/L	0-14
03 Sep 2018	Blood cholesterol	137.5	mg/dL	NAV
	Blood creatine phosphokinase MB	18.6	U/L	NAV
	Blood creatine phosphokinase MB	22	U/L	NAV
	Blood glucose	108.43	mg/dL	NAV
	Blood triglycerides	112.4	mg/dL	NAV
	Fibrin D dimer	0.41	µg/mL	NAV
	High density lipoprotein	59.9	mg/dL	NAV
	International normalized ratio	1.72	NAV	NAV
	Low density lipoprotein	55.12	mg/dL	NAV
	Remnant-like lipoprotein particles	77.6	mg/dL	NAV
	Blood creatine	1.3	mg/dL	NAV
	Troponin	94	ng/L	0-14
	Troponin	64.3	ng/L	0-14
04 Sep 2018	Blood potassium	3.89	mmol/L	3.7-5.50
05 Sep 2018	Blood potassium	3.83	mmol/L	3.7-5.50
06 Sep 2018	Blood potassium	4.14	mmol/L	3.7-5.50

NAV：該当せず、MB：myocardial band
CIOMS# 2018041991

一部のバイタルサインの結果を下表に示した。

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
13 Jul 2018/Screening	147/70	59
06 Aug 2018/Baseline	128/57	60
10 Aug 2018/Week 1	131/58	60
20 Aug 2018/Week 2	117/52	56
31 Aug 2018/Week 4	115/58	55

PS0009 Interim CSR Listing 9.1.1.1

一部の心電図検査の結果を下表に示した。

日付/来院	心拍数 (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	異常
19 Jul 2018/ Unscheduled Screening.1	60	995	278	152	464	466	465	First-degree atrioventricular and left bundle branch block

PS0009 Interim CSR Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.1

【被験者番号：[redacted]-05691（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：死亡】

被験者番号：[redacted]-05691	性別：男性	年齢：50 歳	罹病期間：0.94 年
既往歴		合併症	
半月板損傷、右膝関節鏡検査、非感染性唾液腺炎、左顎下腺除去、虫垂炎、虫垂切除		薬物過敏症（Cipro 及び penicillin）、病的肥満（BMI: 72.6kg/m²）、耳垢栓塞、末梢性浮腫	
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
原因不明の死亡（死亡）	+95 日	BKZ 320mg Q4W	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	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）	
死亡（重篤、死亡）、蜂巣炎（2 回）		Bactrim	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			
2018 年 3 月 19 日	本試験に参加。		
2018 年 4 月 9 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		
2018 年 7 月 31 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。		
2018 年 8 月 25 日	非重篤な有害事象として、蜂巣炎（1 回目）が発現した。 左下肢に蜂巣炎が認められた。		
2018 年 9 月 24 日	非重篤な有害事象として、蜂巣炎（2 回目）が発現した。 左下肢蜂巣炎の悪化が認められた。 蜂巣炎（1 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 左下肢蜂巣炎のため、被験者が治療を拒否したことから、治験担当医師は 20 週時（2018 年 8 月 27 日）及び 24 週時（2018 年 9 月 24 日）の治験薬投与を延期した。		
2018 年（月日不明）	治験不遵守及び蜂巣炎に対する治療介入拒否のため、治験担当医師は被験者を 24 週時で試験中止とした。被験者は規定の最終来院日に来院せず、実施医療機関のスタッフからの電話にも応答しなかった。		
2018 年 10 月 18 日	被験者と連絡が取れ、救急救命室を受診し、Bactrim を 7 日間投与されていたという情報を入手した。		
2018 年 11 月 3 日	被験者は死亡した。死因は報告されなかった。 重篤な有害事象として、「死亡」が報告され、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は死亡／試験中止のため、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。		
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	蜂巣炎（2 回目）の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「不明」であり、治験薬と関連ありと判断された。		

（2） PBO/—群

【被験者番号：[redacted]-05751（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：PBO/—群、有害事象名：食道腺癌、各種物質毒性】

被験者番号：[redacted]-05751	性別：男性	年齢：64 歳	罹病期間：45.28 年
既往歴		合併症	
精管切除、片頭痛、白内障（両眼）、白内障手術（両眼眼内レンズ挿入）、腎結石症、接触性皮膚炎、腎機能不全、鉄欠乏		双極性障害、不眠症、痔核、高血圧、聴力低下、裂孔ヘルニア、椎間板変性症、変形性関節症、足底筋膜炎、睡眠時無呼吸症候群、胃食道逆流性疾患、2 型糖尿病、高脂血症、滑液包炎	
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
食道癌-腺癌（食道腺癌） リチウム毒性（各種物質毒性）	食道腺癌：+14 日 各種物質毒性：+9 日	食道腺癌：PBO 各種物質毒性：PBO	食道腺癌：224 日 各種物質毒性：3 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
食道腺癌：高度 各種物質毒性：中等度	食道腺癌：投与中止 各種物質毒性：該当せず	食道腺癌：死亡 各種物質毒性：回復	食道腺癌：関連なし 各種物質毒性：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）
転倒、各種物質毒性（重篤）、食道腺癌（重篤、死亡）、味覚異常、起立性低血圧（2 回）	食道腺癌：Panadeine Co、paracetamol、insulin lispro、insulin glargine、metformin、rosuvastatin、sitagliptin、zopiclone、quetiapine、candesartan、oxycocet、nitrazepam、apixaban、cyanocobalamin、ferrous fumarate、insulin bovine、dimenhydrinate、lithium carbonate 各種物質毒性：lithium carbonate、Panadeine Co、paracetamol、insulin lispro、insulin glargine、metformin、rosuvastatin、sitagliptin、zopiclone、quetiapine、candesartan、oxycocet、hydromorphone、nitrazepam、apixaban、insulin bovine、Flebobag Ring Lact

a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過	
年月日不明	被験者は自身の息子が自殺した後、神経疲労状態であった。被験者の息子は、大麻使用に関連する物質誘発性精神病により自殺した。被験者は破損した階段で転倒した。被験者は混乱しており、現在地がわからず、日付の特定もできなかった。
2018 年 4 月 24 日	本試験に参加。
2018 年 5 月 14 日	PBO 群に無作為化され、PBO の初回投与を受けた。
2018 年 8 月 7 日	PBO 最終投与。
2018 年 8 月 10 日	人工膝関節全置換術が施行された。
2018 年 8 月 16 日	重篤な有害事象として、各種物質毒性が発現した。 人工膝関節全置換術後に、発熱、譫妄及び左膝痛の増強が認められたため、救急救命室を受診した。被験者の状態はリチウム毒性と診断された。 臨床検査の結果、リチウム濃度は 2.4mmol/L（基準範囲：0.6～1.2mmol/L）であった。栄養剤として、cyanocobalamin 及び ferrous fumarate、治療薬として、ceftriaxone、naloxone、sodium chloride 及び intravenous fluids が投与された。リチウム薬の投与を中断し、その後用量を減量して再開した。治療後、被験者は意識清明であり、洞察力及び未来志向性がみられ、気分状態は良好であった。精神状態に関する検査の結果、幻覚、妄想、自殺念慮及び殺人念慮は認められなかった。息子の自殺の詳細について話す際、被験者に動揺がみられた。入院以降、被験者の認知機能は改善し、譫妄は軽快した。 同日、食道癌も同時に認められた。胸部 X 線検査の所見は縦郭リンパ節腫脹であった。胃内視鏡検査のため、fentanyl、lidocaine 及び midazolam が投与された。
2018 年 8 月 18 日	リチウム濃度は 0.94mmol/L であった。用量を 300mg/日としてリチウム薬の投与を再開し、3 日間投与した後、450mg/日に増量した。被験者は、医師による経過観察を受けるよう勧められた。各種物質毒性の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 8 月 21 日	重篤な有害事象として、食道腺癌が発現した。 胸部コンピュータ断層撮影（CT）検査の結果、食道下部の肥厚を伴う縦郭リンパ節腫脹が広範囲に認められ、腋窩リンパ節腫脹も一部に認められた。胃内視鏡検査時の生検（細針吸引）結果で食道癌が確認された。
2018 年 8 月 27 日	被験者は食道癌と診断された。食道下部には明瞭な腫瘍が認められた。腫瘍の遠位範囲は約 41cm 大、近位範囲は 32cm 大であった。腫瘍は広範囲にわたっており、食道全周の約 60%～100%を占めていた。また、被験者には嚥下障害があり、ここ数ヵ月間で体重が約 18kg 減少したとのことであった。食道癌のため、被験者は 10 日間連続で放射線治療を受け、鎮痛及び緩和ケアを目的とした疼痛コントロールが実施された。食道及び胃に浸潤する腫瘍は縮小がみられたものの、リンパ節への浸潤が認められた。治療薬として、hydromorphone、Flebobag Ring Lact、gabapentin 及び dexamethasone が投与された。
2019 年 1 月 9 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。
2019 年 4 月 1 日	被験者は死亡した。死亡時、被験者は緩和ケア施設に在居していた。死因は食道癌（腺癌）であった。剖検は実施されなかった。 食道腺癌の転帰は「死亡」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は死亡／試験中止のため、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

(3) ウステキヌマブ群

【被験者番号：[redacted]-05898（実施国：カナダ、人種：黒人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：心停止、心臓損傷、脳損傷】

被験者番号：[redacted]-05898	性別：男性	年齢：26 歳	罹病期間：9.46 年
既往歴		合併症	
薬物依存（ヘロイン嗜癖）		—	
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
心停止（心停止） 穿通性心外傷（心臓損傷） 高度無酸素性脳損傷（脳損傷）	心停止：+12 日 心臓損傷：+5 日 脳損傷：+5 日	心停止：ウステキヌマブ 心臓損傷: ウステキヌマブ 脳損傷：ウステキヌマブ	心停止：1 日 心臓損傷：8 日 脳損傷：8 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
心停止：高度 心臓損傷：高度 脳損傷：高度	心停止：投与中止 心臓損傷：投与中止 脳損傷：投与中止	心停止：死亡 心臓損傷：死亡 脳損傷：死亡	心停止：関連なし 心臓損傷：関連なし 脳損傷：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）	
心停止（重篤、死亡）、心臓損傷（重篤、死亡）、脳損傷（重篤、死亡）		—	
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～2017 年 10 月（日付不明）	被験者はヘロイン嗜癖であった。
2018 年 5 月 23 日	本試験に参加。
2018 年 6 月 18 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与／最終投与を受けた。 最終来院（ベースライン）。
2018 年 6 月 23 日	重篤な有害事象として、脳損傷及び心臓損傷が発現した。 同日夕方、被験者は激しい口論の間に心臓部に刺創を負い、約 30 分間倒れていた。目撃者はおらず、実際に倒れていた時間はこれよりも長いと考えられた。倒れていた時間が不明であることから、救急救命室で開胸が行われた。この際、刺創は右心室まで達しており、手術室で心臓外科手術により修復された。また、蘇生中、右大腿静脈にカテーテルが留置されていたが、腹膜腔内に入ったため、輸液及び血液製剤が腹腔内に流入した。外傷に対して、探索的に開腹も行われた。術後、支持療法継続のため、被験者は集中治療室へ搬送された。尿中薬物検査の結果、opiate 及び amphetamine 陽性であった。被験者にはヘロイン嗜癖の既往歴があり、methadone による治療プログラムを受けていたことが確認された。治験担当医師の報告では、被験者は amphetamine を 1 回使用したことを認め、1 回限りの使用であったことを疑う理由はないとした。CT 検査（1 回目）の結果では明らかな脳損傷は認められなかった。
2018 年 6 月 25 日	頭部 CT 検査（2 回目）の結果、脳ヘルニアを伴う高度びまん性脳浮腫が認められた。脳波検査の結果、ミオクローヌス状態が確認された。すべての所見を鑑み、被験者は極めて予後不良であると考えられた。複数の医師による評価で、瞳孔反応の減弱（4mm）、ミオクローヌス状態、角膜反射陽性、咽頭反射の消失、運動機能の消失が確認された。これらの所見は、低血圧などの交絡因子を伴わない鎮静外で再現性がみられた。穿通性外傷性心停止に続発する高度無酸素性脳損傷のため極めて予後不良であることから、被験者家族との話し合いが複数回行われ、救命治療継続の無益性について説明された。現在の救命治療の増強、具体的には、人工呼吸器の装着、心臓再同期療法及び心肺蘇生法の実施は適当でないと判断された。
2018 年 6 月 30 日	重篤な有害事象として、心停止が発現した。 同日夕方、脳幹圧迫に典型的な死戦期呼吸が認められた。この浅薄呼吸に続いて低酸素症が発現し、最終的に心停止となった。19 時 2 分、被験者の死亡が宣告された。診断は、長時間の停止時間を伴う穿通性外傷性心停止に続発する高度の無酸素性脳損傷であった。二次診断として、右大腿部カテーテル留置に関連した後腹膜出血及びオピオイド使用障害が挙げられた。剖検の実施の有無は不明であった。 脳損傷、心臓損傷及び心停止の転帰は「死亡」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。 被験者は死亡／試験中止のため、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

6.5.9.2　その他の重篤な有害事象の詳細

（1） BKZ 320mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]-06370（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：脳梗塞】

被験者番号：[redacted]-06370	性別：男性	年齢：60 歳	罹病期間：14.66 年
既往歴		合併症	
糖尿病性潰瘍、血糖コントロール不良		薬物過敏症［Dalacin 及び atorvastatin（下痢）］、肥満（BMI: 31.6kg/m²）、2 型糖尿病、勃起不全、高血圧、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
亜急性左後大脳動脈内梗塞（脳梗塞）	+31 日	BKZ 320mg Q4W	88 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	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）	
脳梗塞（重篤）		metformin、dulaglutide、empagliflozin、gliclazide、olmesartan medoxomil with hydrochlorothiazide	

a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過

2018 年 8 月 10 日　本試験に参加。

2018 年 8 月 29 日　BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。

2018 年 11 月 10 日　被験者は待機的ロボット支援下 1 吻合胃バイパス術を受けた。

2019 年 5 月 7 日　BKZ 320mg Q4W 最終投与。

2019 年 6 月 7 日　重篤な有害事象として、脳梗塞（亜急性左後大脳動脈内梗塞）が発現した。
不安定、視覚変化及びインフルエンザ様症状が認められた。被験者は血糖コントロール不良のため体調が優れず、突然の視野欠損及び不安定歩行が認められた。

2019 年 6 月 20 日　頭痛、霧視、不安定歩行及び高血圧のため、総合診療医の診察を受けた。脳の核磁気共鳴画像法（MRI）検査の結果、亜急性左後大脳動脈内梗塞が認められた。画像上は、塞栓よりも血栓による可能性が高いと考えられた。出血性所見及び腫瘤効果の兆候はなく、他に臨床的に重要な所見は認められなかった。被験者の状態は間欠的な亜急性左後大脳動脈内梗塞と診断された。治療薬として、acetylsalicylic acid、atorvastatin 及び telmisartan が投与された。脳梗塞後の治療が専門の医師により atorvastatin の投与が推奨された。atorvastatin による副作用は報告されなかった。

2019 年 7 月 18 日　頚動脈ドップラー超音波検査の結果、頚動脈の両側にプラークが認められ、内腔径が 50%～69%と狭窄がみられた。

2019 年（日付不明）　心エコー検査の結果、洞調律であり、明らかな塞栓は認められなかった。
一部のバイタルサインの結果を下表に示した。

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
10 Aug 2018/Screening	150/90	80
29 Aug 2018/Baseline	130/80	70
03 Sep 2018/Week 1	150/90	82
24 Sep 2018/Week 4	140/80	78
22 Nov 2018/Week 12	132/80	72
25 Jan 2019/Week 20	140/80	74
15 Mar 2019/Week 28	128/82	88
07 May 2019/Week 36	150/90	73
26 Jun 2019/Unscheduled Week 36.1	112/70	66
23 Jul 2019/Week 44	118/74	85
19 Aug 2019/Unscheduled Week 44.1	160/80	68
02 Sep 2019/Week 52	125/70	84

PS0009 Interim CSR Listing 9.1.1.1

一部の心電図検査の結果を下表に示した。

日付/来院	心拍数 (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	異常
10 Aug 2018/ Screening	82	734	153	104	389	454	431	NAV
22 Nov 2018/ Week 12	66	903	165	100	404	425	418	NAV
12 Apr 2019/ Week 32	63	956	150	99	413	422	419	NAV
02 Sep 2019/ Week 52	77	784	154	95	396	447	430	NAV

NAV：該当せず

PS0009 Interim CSR Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.1

2019 年 9 月 2 日	最終来院。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。脳梗塞の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-06205（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：インターフェロンγ応答測定陽性】

被験者番号：[redacted]-06205	性別：女性	年齢：20 歳	罹病期間：2.33 年
既往歴		合併症	
外陰腟真菌感染、丹毒		—	
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
IGRA 検査陽性（インターフェロンγ応答測定陽性）	+13 日	BKZ 320mg Q4W	不明
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	該当せず	不明	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）	
胃腸炎、外耳炎、麦粒腫（2 回）、口腔ヘルペス（2 回）、鼻咽頭炎（3 回）、インターフェロンγ応答測定陽性（重篤）		desogestrel	

a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過

2018 年 7 月 24 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 28 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 5 月（日付不明）	被験者は呼吸器科病棟で看護師として勤務しており、感染予防については十分な教育を受けていた。同月、活動性結核患者と接触するまでに結核患者との密接した接触はなかった。
2019 年 5 月 8 日	活動性結核患者との接触があった（治験実施計画書に規定の Week 36 の結核質問票で「はい」と回答）。
2019 年 6 月 6 日	IGRA 検査実施（結果は陰性）。
2019 年（月日不明）	湿性咳嗽が認められた（入院の約 4 週間前）。
2019 年 7 月 30 日	48 週時来院。BKZ 320mg Q4W 最終投与。IGRA 検査実施（結果は陽性）。
2019 年 8 月 12 日	重篤な有害事象として、インターフェロンγ応答測定陽性が発現した。 IGRA 検査の結果が陽性であったことから、潜伏結核が疑われた。被験者は当初、呼吸器科病棟に入院したが、IGRA 検査の結果が陽性であり、結核感染の可能性があったことから、隔離病棟に移された。胸部 X 線検査の結果は不明瞭であった。病院の衛生科を受診後、隔離病棟から転棟した。
2019 年 8 月 13 日	IGRA 検査の結果は陽性であったが、臨床症状は認められなかった。
2019 年 8 月 14 日	気管支鏡検査の結果、異常は認められなかった。気管支肺胞洗浄検査、喀痰培養検査及び結核ポリメラーゼ連鎖反応検査の結果、抗酸性菌は検出されず、その他の病理学的所見も認められなかった。
2019 年 8 月 20 日	被験者は退院した。isoniazid による治療が予定されていたが、すべての検査結果が陰性であり、結核と診断されなかったことから、isoniazid は投与されなかった。 入院中、結核菌同定のために実施された細菌培養検査の結果は次のとおりであった。顕微鏡検査（キニヨン染色検体）：抗酸性桿菌陰性。液体培養検査：マイコバクテリア陰性。マイコバクテリア固体発酵法（Loewenstein-Jansen 及び Stonebrink-Agar 培地）：陰性。生体分子検査：結核菌デオキシリボ核酸陰性、rpoB 遺伝子変異は検出されず。

2019 年 8 月 27 日	最終来院。 被験者は本試験を完了した。PS0014 試験（非盲検継続投与試験）には移行しなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	インターフェロンγ応答測定陽性の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「不明」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 10 月 8 日	IGRA 検査実施（結果は陰性）。治験担当医師は、精査のために実施した結核検査の結果がいずれも陰性であったことから、48 週時来院の IGRA 検査の結果は偽陽性であると判断した。

【被験者番号：[redacted]-06391（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：椎間関節症候群】

被験者番号：[redacted]-06391	性別：男性	年齢：71 歳	罹病期間：31.66 年
既往歴		合併症	
光線角化症（光線角化細毛体の再発）、右股関節手術、脊椎椎間板手術、腰部脊柱管狭窄症手術（第 4 及び第 5 腰椎）、光線角化症（光線角化細毛体）、右背部細胞母斑切除、光線角化細毛体の凍結療法（2 回）、メラノサイト性母斑、脊髄神経根圧迫症候群手術（第 4 及び第 5 腰椎）ビタミン D 欠乏、光線角化症、滑液嚢腫、左手首手術、腰痛		慢性気管支炎、椎間関節症候群、高血圧、慢性閉塞性肺疾患、うつ病、白内障、血尿、痛風、心房細動、胃食道逆流性疾患	
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
第 4 及び第 5 腰椎の椎間関節症の悪化（椎間関節症候群）	102 日	BKZ 320mg Q4W	12 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）	
鼻咽頭炎（4 回）、椎間関節症候群（重篤）、血尿、湿性咳嗽		acetylsalicylic acid、apixaban、candesartan、colecalciferol、pantoprazole、spironolactone、torasemide、venlafaxine	

処置及び経過	
2018 年 8 月 14 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 30 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 9 日	重篤な有害事象として、椎間関節症候群が発現した。 被験者は入院し、第 4 及び第 5 腰椎の椎間関節症の悪化と診断された。被験者には第 4 及び第 5 腰椎の脊柱管狭窄症の既往歴があった。起床後、最初に右腸骨仙骨関節の真上の背部痛の悪化を認め、触れると痛みがあった。また、右足にかけて拡がる偽神経根性症状も認められた。臨床的及び神経学的に感覚運動障害は認められず、歩行器での移動は可能であった。右下肢の電気的な疼痛感覚及びしびれ感が間欠的に認められた。保存療法ではこれらの症状が改善せず、治療抵抗性の症状であったため、外科的介入が提案された。
2018 年 12 月 10 日	第 4 及び第 5 腰椎の椎間関節の内視鏡検査及び右側腸骨仙骨関節の脱神経療法（神経構造の切断）が実施された。術後、背部痛は改善し、右下肢の電気的な疼痛感覚及びしびれ感は消失した。活動時（歩行時）には、後遺症として間欠的な疼痛が認められた。術後 1 日目から退院まで、被験者は自力で病棟内の移動が可能であった。
2018 年 12 月 12 日	被験者は退院した。退院時、感覚運動障害及び創部刺激症状はなく、疼痛は改善していた。4～6 週間の静養後、経過観察のため外来で診察を受けることが助言された。また、術後 10 日目に抜糸することとした。治験担当医師は、本事象による後遺症として一時的に疼痛が認められたこと、及び腰椎の可動性が減少したことを確認した。
2018 年 12 月 20 日	椎間関節症候群の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 8 月 1 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 8 月 28 日	最終来院。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-06146（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：乾癬】

被験者番号：[redacted]-06146	性別：女性	年齢：35 歳	罹病期間：15.59 年
既往歴		合併症	
—		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
尋常性乾癬の悪化（乾癬）	+15 日	BKZ 320mg Q4W	86 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）	
扁桃炎、乾癬（2 回、非重篤）、乾癬（重篤）、膿疱性乾癬（5 回）		salbutamol、hydroxyprogesterone	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			

	被験者には、頭皮乾癬を含む尋常性乾癬の既往歴があり、頭皮に加えて主に上半身及び肘の伸筋側に症状があった。また、右第 4 指に間欠的な関節痛（VAS で 3）があり、左第 4 趾爪に変化が認められた。アレルギー性喘息に加え、アトピー性疾患及び皮膚腫瘍に関連する既往歴はなかった。被験者は、薬物又は栄養補助食品に対するアレルギーはないと報告した。投薬歴として、Fumaderm（紅潮反応あり）、methotrexate（副反応なし）及び不特定の局所療法があった。本試験開始前の被験者の乾癬の状態は不明であり、試験開始時の患者による全般的評価は中等度、PASI スコアは 15.6 及び病変 BSA は 22%であった。乾癬に対する治療歴には、fumaric acid ester の投与並びに紫外線 A 及び B を用いた光線療法又は光化学療法があった。
2018 年 7 月 17 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 2 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 8 月 11 日	非重篤な有害事象として、膿疱性乾癬（足底膿疱性乾癬、1 回目）が発現した。治療薬として、ketoconazole が投与された。
2018 年 8 月 24 日	膿疱性乾癬（1 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 9 月 8 日	非重篤な有害事象として、膿疱性乾癬（足底膿疱性乾癬、2 回目）が発現した。
2018 年 9 月 10 日	膿疱性乾癬（2 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 9 月 15 日	非重篤な有害事象として、膿疱性乾癬（足底膿疱性乾癬、3 回目）が発現した。
2018 年 9 月 18 日	膿疱性乾癬（3 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 12 月 1 日	非重篤な有害事象として、乾癬（掌蹠膿疱症の悪化、1 回目）が発現した。
2019 年 1 月 27 日	乾癬（1 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 1 月 28 日	非重篤な有害事象として、膿疱性乾癬（掌蹠膿疱性乾癬、4 回目）が発現した。
2019 年 4 月 1 日	膿疱性乾癬（4 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 4 月 11 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 4 月 17 日	非重篤な有害事象として、乾癬（尋常性乾癬の悪化、2 回目）が発現した。 尋常性乾癬の中等度悪化が認められた。背部に紅い蕁麻疹様の皮膚変化が認められた。治療薬として、methylprednisolone が投与された。
2019 年 4 月 18 日	医師による暫定診断は白癬であり、外用治療を開始した。
2019 年 4 月 19 日	そう痒は極めて高度になり、皮膚状態は増悪した。
2019 年 4 月 21 日	非重篤な有害事象として、扁桃炎が発現した 両側に軽度扁桃炎が認められた。治療薬として、benzydamine が投与された。
2019 年 4 月 22 日	扁桃炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。 扁桃炎は尋常性乾癬の悪化の原因である可能性があると報告された。当初、乾癬に対する治療効果は良好であり、その後の経過で手掌足底に水泡性発疹が発現したが、数日内に減少した。
2019 年 4 月 23 日	毛髪で覆われた頭部及び眉、オートバイに乗車した後の大腿部内側に Koebner 現象のような乾癬に典型的な皮膚変化が認められたことから、乾癬の再燃が疑われた。これまでの外用治療では改善しなかったため、Advantan cream による外用治療を開始した。本試験の一環として、生物学的製剤の投与を中止した。この過程で、被験者は Hulio 又は Tremfya の投与を開始していた可能性があった。

2019 年 4 月 26 日	乾癬（2 回目）の転帰は「悪化」であり、治験薬と関連なしと判断された。 重篤な有害事象として、乾癬（尋常性乾癬の悪化、3 回目）が発現した。 被験者は尋常性乾癬の悪化のため入院した。皮膚には縁が明瞭な円形の落屑性局面が複数認められ、一部ははっきりとした標的状を呈しており、一部は中心性であった。毛髪で覆われた左側の頭皮、殿裂、両側耳介部に乾癬を示唆する赤鱗片状プラークが認められた。左第 4 趾爪は爪乾癬のような異栄養性であった。被験者の皮膚状態は Fitzpatrick 分類でタイプ II～III であり、新生細胞性母斑も認められた。悪性腫瘍の徴候はなかった。連鎖球菌検査の結果は陰性であった。入院中、被験者は高度のそう痒（VAS で 10 中 5）を訴えた。口唇ヘルペスは認められなかった。臨床検査の結果、好中球は 74%（基準範囲：40%～70%）、リンパ球は 15%（基準範囲：25%～40%）であった。自己抗体検査の結果、均質的な斑状の蛍光パターンがみられた。腹部中心から採取した皮膚組織検体から、様々なオルト及びパラ多角化を伴う表皮過形成、細長い乳頭体の血管拡張、リンパ球増加による上皮下の中等度浸潤及び血管周囲うっ滞、表皮内孔を伴う好中球性顆粒球を含む乾癬の所見が認められた。periodic acid-Schiff（PAS）染色の結果は陰性であった。所見は最初に治療した尋常性乾癬と一致し、臨床的な暫定診断である多形滲出性紅斑及び Rowell 症候群の徴候はなかった。背部中央から採取した皮膚組織検体から、軽度の海綿状変化を伴う限局的な薄い顆粒層に不全角化で覆われた表皮肥厚、基底層上の有糸分裂及び少数の表皮内好中球性顆粒球、深部に中等度の表在的血管周囲うっ滞及び血管内好中球を伴うリンパ組織球浸潤が認められた。細胞間には好中球及び好酸球は認められなかった。PAS 染色の結果は陰性であり、境界部皮膚炎の徴候はみられなかった。直接免疫蛍光法での測定結果は正常皮膚（皮膚疾患陰性）であった。被験者の症状は、乾癬の再燃と診断され、鑑別診断は多形滲出性紅斑及び Rowell 症候群であった。自己抗体検査の結果は次のとおりであった：抗体 vs 抗核抗体は均質的に斑状の蛍光パターンを示した。抗体 vs dense fine speckled（DFS）70 は陽性で、複数の疾患（アトピー性皮膚炎、喘息、フォークト・小柳症候群）と相関がみられ、有病率及び特異性は比較的低かった。また、リボ核蛋白質-70、リボ核蛋白質-Sm、Sm、SS-A 60、SS-A 52、SS-B、Sci-70、centromere-B 及び Jo-1 に対する自己抗体は認められなかった。
2019 年 4 月 28 日	抗体 vs 二本鎖デオキシリボ核酸（ラジオイムノアッセイ）の自己抗体検査の結果は 5IU/mL 未満（基準範囲：7IU/mL 未満）であった。抗体 vs 抗核抗体は 1:6400（基準範囲：1:100 未満）であった。抗体 vs ヌクレオソーム及び抗体 vs ヒストン（ブロット）では検出されず、抗体 vs DFS70 は陽性、抗核抗体スクリーニング検査の結果は 0.2（基準範囲：1 未満）であった。
2019 年 5 月 6 日	試験紙による尿検査の結果、白血球数は 125Leu/μL であった。治療薬として、pantoprazole、brodalumab、Ecural、Silkis、Monovo Salbe、cetomacrogol、Unguentum Emulsificans Aquosum、Stieprox shampoo、Daivobet、prednisolone、Monovo ointment、Alfason Basis Cresa、Belmon-Lygal head cap 及び calcipotriol が投与された。 同日、被験者は退院した。全身状態は良好であり、皮膚状態は著明な改善がみられた。
2019 年 6 月 1 日	非重篤な有害事象として、膿疱性乾癬（足底膿疱性乾癬、5 回目）が発現した。治療薬として、methylprednisolone が投与された。
2019 年 7 月 20 日	乾癬（3 回目、重篤）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 8 月 25 日	安全性追跡調査来院。 PK バイオマーカー及び抗薬物抗体バイオマーカー検査が実施された（結果は未報告）。
2019 年 8 月 29 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者は尋常性乾癬の悪化（3 回目、重篤）のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

試験中の PASI スコア及び改善率を下表に示した。

日付/来院	PASI スコア	PASI50 改善率	PASI75 改善率	PASI90 改善率
17 Jul 2018/Screening	16.2	NAV	NAV	NAV
02 Aug 2018/Baseline	16.2	NAV	NAV	NAV
09 Aug 2018/Week 1	14.2	No	No	No
16 Aug 2018/Week 2	11.3	No	No	No
30 Aug 2018/Week 4	0.0	Yes	Yes	Yes
27 Sep 2018/Week 8	0.0	Yes	Yes	Yes
25 Oct 2018/Week 12	0.0	Yes	Yes	Yes
22 Nov 2018/Week 16	1.6	Yes	Yes	Yes
18 Dec 2018/Week 20	1.2	Yes	Yes	Yes
16 Jan 2019/Week 24	1.6	Yes	Yes	Yes
12 Feb 2019/Week 28	1.2	Yes	Yes	Yes
14 Mar 2019/Week 32	0.4	Yes	Yes	Yes
11 Apr 2019/Week 36	0.4	Yes	Yes	Yes
25 Apr 2019/Withdrawal	19.0	No	No	No
29 Aug 2019/Safety Follow-Up	2.4	Yes	Yes	No

NAV：該当せず

PS0009 Interim CSR Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.1.1

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	膿疱性乾癬（5 回目）の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-06207（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：声門下喉頭炎、声帯不全麻痺】

被験者番号：[redacted]-06207	性別：女性	年齢：28 歳	罹病期間：7.36 年
既往歴		合併症	
—		季節性アレルギー（枯草熱）	
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
声門下喉頭炎（声門下喉頭炎） 声帯不全麻痺（声帯不全麻痺）	声門下喉頭炎：+3 日 声帯不全麻痺：+3 日	声門下喉頭炎：BKZ 320mg Q4W 声帯不全麻痺：BKZ 320mg Q4W	声門下喉頭炎：37 日 声帯不全麻痺：37 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
声門下喉頭炎：中等度 声帯不全麻痺：中等度	声門下喉頭炎：投与中断 声帯不全麻痺：投与中止	声門下喉頭炎：回復 声帯不全麻痺：回復	声門下喉頭炎：関連あり 声帯不全麻痺：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）	
口腔カンジダ症、レンサ球菌性咽頭炎、声門下喉頭炎（重篤）、血中カリウム減少、声帯不全麻痺（重篤）、顔面腫脹、乾癬、膿疱性乾癬		Marvelon	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			

処置及び経過

2018 年 7 月 24 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 9 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 1 月 1 日	非重篤な有害事象として、レンサ球菌性咽頭炎が発現した。
2019 年 1 月 10 日	非重篤な有害事象として、口腔カンジダ症が発現した。治療薬として、amphotericin B が投与された。口腔咽頭部の細菌感染に対する治療薬として、phenoxymethylpenicillin が投与された。顔面腫脹の副作用のため、同日、phenoxymethylpenicillin の投与を中止した。 舌及び咽頭から塗抹標本を採取し、培養検査を実施した結果、β 溶血性レンサ球菌陽性に加えてカンジダ陽性であった。
2019 年 1 月 11 日	非重篤な有害事象として、顔面腫脹が発現した。治療薬として、amphotericin B が投与された。
2019 年 1 月 13 日	顔面腫脹の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

2019 年 2 月 1 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。 レンサ球菌性咽頭炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。 口腔カンジダ症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。 軽度の嗄声は認められたものの、被験者の状態は改善した。
2019 年 2 月 4 日	重篤な有害事象として、声門下喉頭炎及び声帯不全麻痺が発現した。 被験者に呼吸困難が認められた。嗄声のため、耳鼻咽喉検査が実施され、声帯結節が認められた。抗生物質を投与したが改善がみられなかった。鼻内視鏡検査の結果、閉塞は認められなかった。フレキシブルファイバースコープを用いた喉頭鏡検査の結果、左声帯からの膨隆、平滑粘膜及び嚢胞が認められた。
2019 年 2 月 11 日	呼吸困難及び吸気時喘鳴、並びに原因不明の両側声帯麻痺の初期徴候を伴う失声症のため、被験者は入院した。フレキシブルファイバースコープを用いた喉頭鏡検査の結果、両側声帯に発赤が認められ、振動はごくわずかであった。1 ヵ月前に口腔カンジダ症が発現しており、治療薬として fluconazole、clindamycin 及び epinephrine（ネブライザー吸入）が投与された。
2019 年 2 月 12 日	呼吸困難悪化のため、被験者は集中治療室へ移送され、酸素飽和度がモニタリングされた。入院中、治療薬として、clindamycin 及び clotrimazole が投与された。corticosteroids を 24 時間投与した後、呼吸困難は改善し、被験者に呼吸困難感はなかった。
2019 年 2 月 13 日	被験者は集中治療室から一般病棟に転棟した。医師は、声帯不全麻痺及び声門下腫脹の症状は継続していると判断した。 被験者は 2 月 18 日又はその数日前から発声ができなかった（3 週間の発声困難）と訴えた。入院中、C 反応性蛋白（CRP）は 12.8mg/L（基準範囲：0.0～6mg/L）であった。追加の喀痰培養検査及び診断的検査の結果、細菌又は真菌による感染症の再発は除外された。 Novalgin を投与したところ、背部及び腹部にアレルギー反応が疑われる膨疹が認められた。Ranitidine 投与後もこれらの症状が悪化したため、Novalgin の投与を中止した。抗真菌薬を caspofungin に切り替えた。咽頭スワブ検査の結果、病原体の存在は確認されず、咽頭洗浄が実施された。血清単純ヘルペスウイルス検査の結果、ウイルスは検出されなかった。caspofungin 及び clindamycin による治療後も症状に変化はみられなかった。
2019 年 2 月（日付不明）	内視鏡検査の結果、声帯の発赤及び腫脹が認められたが、最初の所見と比較して改善がみられた。不明瞭な声門下組織の増殖及び発赤の徴候が認められ、声帯の可動性減少は継続していた。肺の検査で、両肺の病的換気及び著明な吸気時喘鳴が認められた。 beclomethasone（2 吸入分）が投与され、症状は改善した。
2019 年 2 月 15 日	被験者は退院した。追跡調査のため手術から 10 日後に来院するよう勧められ、自宅での Sole-Sage tea 吸入及び cortisone/prednisolone の漸減を助言された。治療薬として、potassium citrate 及び prednisolone 21-sodium succinate が投与された。 入院中、Clexane、Perfalgan、diclofenac、paracetamol 及び pantoprazole が投与された。
2019 年 2 月 18 日	声帯結節の外科的切除が実施された。
2019 年 2 月 19 日	CRP は 9.81mg/L であった。
2019 年 2 月 22 日	病理学的検査の結果、声帯及び喉頭の麻痺が認められた。抗生物質による治療及び微生物学的評価では改善がみられなかった。肉眼検査のため、検体を 2 つ採取した。検体 1（声門下、右側）は複数の断片として提出され、全体の大きさは合わせて 0.3×0.2×0.2cm であった。検体 2（声門下、左側）の大きさは合わせて 0.4×0.2×0.1cm であった。検体 1 では、著明な発赤を伴う扁平上皮粘膜が認められ、外見からは潰瘍性炎症と思われた。検体 2 では慢性発赤性炎症と共に、中等度の好酸球増加が認められた。
2019 年 2 月 25 日	生検の結果、肉芽腫形成及び悪性腫瘍の徴候は認められなかった。確定診断は続発性緊張性発声障害及び遷延性塊状声門下喉頭炎であった。prednisolone による治療が継続された。
2019 年 2 月（日付不明）	追跡調査のため、被験者は専門医を受診し、声帯の可動性が両側で同様に認められることが確認された。圧迫により充血がみられ、声門閉鎖は努力下でのみ可能であった。マイクロストロボスコープ検査の結果、両側声帯の振動性は良好であった。声は嗄れており荒く、明らかな発声抑制及び呼吸パターンの混在が認められた。音声リハビリテーションが推奨された。
2019 年（月日不明）	QuantiFeron 結核検査の結果は陰性（−0.01）であった。微生物学的評価の結果は陰性であり、結核菌群による感染症の可能性は低いと考えられた。
2019 年 3 月 12 日	声門下喉頭炎及び声帯不全麻痺の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 6 月 18 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。被験者は、声帯不全麻痺のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]-06289（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：上肢骨折】

被験者番号：[redacted]-06289	性別：男性	年齢：46 歳	罹病期間：1.38 年
既往歴		合併症	
精管切除		—	
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
両側肘内障骨折（上肢骨折）	308 日	BKZ 320mg Q4W	34 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）	
中耳炎、上肢骨折（1 回目、非重篤）、上肢骨折（2 回目、重篤）		—	

処置及び経過

2018 年 8 月 1 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 16 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 6 月 14 日	非重篤な有害事象として、上肢骨折（1 回目）が発現した。 被験者は電動自転車に乗車中、事故に遭い、両上肢の左橈骨頭粉砕骨折、脱臼骨折、右橈骨頭骨折（肘内障骨折）を受傷した。両肘の X 線検査（2 方向撮影）の結果、手首に明らかな段差形成を伴う左橈骨頭骨折及び脱臼を伴わない右橈骨頭骨折が認められた。 また、左手首背部遠位方向に遠位尺骨脱臼、右手首に広範囲の靭帯損傷が認められた。治療薬として、ibuprofen 及び metamizole が投与された。
2019 年 6 月 17 日	CT 検査の結果、左側では関節面嵌入（約 3mm）及び欠損（約 5mm）を伴う橈骨頭粉砕骨折及び嵌入による軽度の骨片脱臼が認められ、肘頭部関節は正常であった。右側では、橈骨頭中央に非脱臼骨折が認められ、側面は小さく剥離していた。また、関節面に明らかな陥凹は認められず、関節は正常であった。
2019 年 6 月 19 日	上肢骨折（1 回目、非重篤）の転帰は「悪化」であり、治験薬と関連なしと判断された。 重篤な有害事象として、上肢骨折（2 回目）が発現した。 被験者は入院した。Leibinger スクリュー4 本を用いて、左腕の整復固定術が施行された。右腕はスプリントによる固定を行わなかった。骨折は固定され安定していた。術後は、スプリントによる固定以外に、左腕の屈曲、進展及び回転などの受動的理学療法が実施された。術後管理として実施した X 線検査の結果、Leibinger スクリューの位置は正常であった。治療薬として、dexamethasone、cefuroxime、clonidine、neostigmine、atropine、propofol、ibuprofen、Novalgin（analgin）及び pantozol（pantoprazole）が投与された。
2019 年 6 月 21 日	被験者は退院した。
2019 年 7 月 18 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 7 月 22 日	上肢骨折（2 回目、重篤）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 8 月 19 日	最終来院。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-06190（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：骨端症】

被験者番号：[redacted]-06190	性別：女性	年齢：32 歳	罹病期間：18.61 年
既往歴		合併症	
—		靭帯断裂（右足首関節上部外傷性靭帯断裂後状態）、片側難聴	
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
外傷性断裂後離断性骨端症ステージ II-右足首関節上部（骨端症）	23 日	BKZ 320mg Q4W	継続中
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	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）	
中耳炎（2 回）、鼻咽頭炎、副鼻腔炎（2 回）、靭帯断裂、骨端症（重篤）、頭痛（2 回）		Certostat	

処置及び経過	
2018 年 7 月 23 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 9 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 8 月 31 日	重篤な有害事象として、骨端症が発現した。 被験者は、本試験参加前から外傷性足首損傷を有しており、持続性の疼痛があった。 この既存の合併症に対して MRI 検査を実施した結果、離断性骨端症ステージ II が認められ、外科的手術が予定された。右足関節上部の疼痛に対する治療薬として、ibuprofen が投与された。
2018 年 11 月 29 日	被験者は、右足首関節上部の離断性骨端症ステージ II のため入院した。関節鏡下滑膜切除及びアキレス腱経皮的縫合術が施行され、続いて足首関節上部に対する Brostrom-Gould 法及びギプス包帯法が適用された。術後、疼痛は減弱し、創傷治癒過程で合併症は認められなかった。問題となる関節浸出液及び血栓症の徴候は認められなかった。被験者は松葉杖により歩行可能であった。整形外科的リハビリテーションが実施された。治療薬として、enoxaparin、pantoprazole、naproxen 及び metamizole が投与された。
2019 年 2 月 21 日	被験者は、関節固定のため整形器具（種類不明）の使用を開始したが、本器具は適切な補助具なしに使用されたため、運動に問題があった。離断性骨端症は生涯にわたるものと診断された。リハビリテーションは合併症なく継続された。
2019 年 7 月 11 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 8 月 8 日	最終来院。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	骨端症の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-06110（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：胃腸炎】

被験者番号：[redacted]-06110	性別：女性	年齢：57 歳	罹病期間：1.00 年
既往歴		合併症	
—		高血圧、尋常性白斑	
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
胃小腸結腸炎（胃腸炎）	+23 日	BKZ 320mg Q4W	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）	
白血球減少症、好中球減少症、直腸ポリープ、下痢、胃腸炎（重篤）、迷路炎、咽頭炎、副鼻腔炎、睡眠時無呼吸症候群		ramipril	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			

処置及び経過	
2018 年 7 月 11 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 31 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 5 月 8 日	非重篤な有害事象として、好中球減少症が発現した。
2019 年 5 月 9 日	非重篤な有害事象として、白血球減少症が発現した。
2019 年 5 月 24 日	好中球減少症及び白血球減少症の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 7 月 2 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 7 月 10 日	非重篤な有害事象として、下痢が発現した。下痢は 2 週間継続していた。
2019 年 7 月 25 日	下痢の転帰は「悪化」であり、治験薬と関連なしと判断された。 重篤な有害事象として、胃腸炎が発現した。 被験者は入院した。下痢、発熱、嘔吐及び血便以外の胃小腸結腸炎の徴候及び症状は認められなかった。入院前、被験者はいずれの治療も受けていなかった。 同日、非重篤な有害事象として、睡眠時無呼吸症候群が発現した。
2019 年（月日不明）	胃内視鏡検査の結果で異常は認められず、便検査の結果、クロストリジウム・ディフィシレの抗原であるグルタミン酸脱水素酵素、寄生虫、ヘリコバクター・ピロリ及びノロウイルスは陰性であった。腹部超音波検査の結果は正常であった。

2019 年 7 月 30 日　非重篤な有害事象として、直腸ポリープが発現した。
結腸内視鏡検査の結果、皺襞、血管及び粘膜は正常であった。結腸内視鏡検査中、盲腸及び虫垂開口部に器具を挿入し、2mm 大のポリープを切除した。これを組織病理学的検査のために提出した。直腸ポリープの生検結果は微小過形成性直腸ポリープであった。胃小腸結腸炎と診断された。この他に、炎症性腸疾患を除外するための生検は実施されなかった。治療薬として、Polpril、Prokit、Lacidofil、Gastrolit、Citrafleet fentanyl、Xifaxan、electrolytes 及び Midanium が投与された。

2019 年 7 月 31 日　被験者は下痢から完全に回復した。下痢の要因として感染性の診断はなかった。
被験者は感染症科から退院した。被験者の状態は、非感染性胃小腸結腸炎、直腸ポリープ、閉塞性睡眠時無呼吸及び鉄欠乏と診断された。
胃腸炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
一部の臨床検査結果を下表に示した。

日付	検査項目	結果*	単位
25 Jul 2019	Alanine aminotransferase	11.5	U/L
	Blood alkaline phosphatase	83	U/L
	Blood bilirubin	0.18	mg/dL
	Blood creatine	0.64	NAV
	Blood glucose	96.5	mg/dL
	Blood iron	31.7	µg/dL
	Blood urea	38	mg/dL
	C-reactive protein	2.92	mg/dL
	Gamma-glutamyltransferase	27	U/L
	Hematocrit	41.1	%
	Hemoglobin	14	NAV
	Mean cell volume	86.2	NAV
	Platelet count	298	NAV
	Red blood cell count	4.77	NAV
	White blood cell count	5.28	NAV

NAV：該当せず
* Normal ranges not reported.
CIOMS# 2019032729

2019 年 8 月 6 日　最終来院。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　睡眠時無呼吸症候群の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
直腸ポリープの転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-05950（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：心筋梗塞、胃癌】

被験者番号：[redacted]-05950	性別：男性	年齢：73 歳	罹病期間：12.50 年
既往歴		合併症	
白内障手術（両眼）		記憶障害	
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
横隔膜心筋梗塞（心筋梗塞） 胃噴門部癌（胃癌）	心筋梗塞：+23 日 胃癌：+110 日	心筋梗塞：BKZ 320mg Q4W 胃癌：BKZ 320mg Q4W	心筋梗塞：1 日 胃癌：継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
心筋梗塞：高度 胃癌：中等度	心筋梗塞：該当せず 胃癌：該当せず	心筋梗塞：回復 胃癌：未回復	心筋梗塞：関連なし 胃癌：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）	
心筋梗塞（重篤）、出血性胃潰瘍、消化性潰瘍、胃癌（重篤）、急性精神病、皮膚炎		心筋梗塞：donepezil 胃癌：acetylsalicylic acid、clopidogrel、donepezil、nebivolol、zofenopril、atorvastatin	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			
2018 年 6 月 11 日　本試験に参加。 2018 年 6 月 14 日　治験薬投与開始前の非重篤な有害事象として、関節腫脹が発現した。			

2018 年 7 月 2 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 7 月 11 日	関節腫脹の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 11 月 21 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2018 年 12 月 14 日	重篤な有害事象として、心筋梗塞が発現した。 これ以前に、被験者は断続的な胸骨後痛を認め、この疼痛は約 2 日間持続した。ST 上昇型下壁心筋梗塞のため、被験者は入院した。心電図検査の結果、正常洞調律であり、心拍数は 65bpm であった。また、心電図波形から、第 2、第 3 及び aVF 誘導で Q 波心筋梗塞及び ST 上昇、その他の誘導で ST 低下が認められた。臨床検査の結果、心筋壊死マーカーは陽性、クレアチンキナーゼ筋型/脳型は 34.27ng/mL、トロポニンは 16.347ng/mL、低比重リポ蛋白（LDL）は 190mg/dL、血中トリグリセリドは 162.0mg/dL、高比重リポ蛋白（HDL）は 58mg/dL、血中コレステロールは 284mg/dL、動脈硬化指数は 4.9、血中グルコースは 93.5mg/dL、血小板数は 138×10^3/μL 及び 128×10^3/μL であった。冠動脈造影検査の結果、右冠動脈に血栓を伴う高度狭窄が認められた。心室サイズは正常、下壁収縮性に軽度の部分的異常は認められたものの、左室収縮機能も保たれており、問題となる弁異常は認められなかった。右冠動脈に対して経皮的血管形成及びステント（薬剤溶出性ステント）留置が施行され、併せて IIB/IIIA 受容体阻害薬が投与された。集中治療室（循環器科）で Integrilin (eptifibatide)が投与された。点滴から約 4 時間後、上部消化管からの大量出血が認められため、eptifibatide 及び抗凝固薬の投与を一時的に中断し、止血治療を開始した。胃プローブを挿入し、adrenaline で胃洗浄した。 心筋梗塞の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 同日、非重篤な有害事象として、出血性胃潰瘍及び消化性潰瘍が発現した。
2018 年 12 月 15 日	赤血球濃厚液 3 単位及び新鮮凍結血漿 2 単位による輸血を実施した。血小板数の一連の結果は 96×10^3/μL、111×10^3/μL、110×10^3/μL 及び 89×10^3/μL であった。被験者に入院による急性精神病が認められたため、midazolam 投与によりコントロールした。
2018 年 12 月 16 日	非重篤な有害事象として、急性精神病が発現した。
2018 年 12 月 17 日	胃内視鏡検査の結果、胃内に出血性潰瘍が認められた。潰瘍に adrenaline を注入した。カテーテル留置部に、左腓腹組織の炎症が認められたため、経験的な抗生物質による治療を開始したところ、状態は部分的に徐々に改善し、炎症に関するパラメータも減少した。
2018 年 12 月 18 日	胃内視鏡再検査の結果、出血は認められず、組織病理学検査のために一部組織を採取した。出血性潰瘍及び入院による急性精神病は消失した。 出血性胃潰瘍及び急性精神病の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 12 月（日付不明）	左下肢皮下組織の炎症に対する治療薬として、cefotaxime 及び ciprofloxacin が投与された。左下肢皮下組織の炎症は消失した。被験者の精神状態は、軽度記憶障害はあるものの会話可能であった。被験者は allo-psychic 及び auto-psychic orientation を有し、質問内容を完全に理解していた。被験者は自立しており、第三者による介助は不要であった。
2018 年 12 月 24 日	血小板数は 253×10^3/μL であった。心電図検査の結果、正常洞調律であり、心拍数は 60bpm であった。また、第 3 及び aVF 誘導では T 波陰性であり、第 2～第 6 誘導にかけて左右非対称の円蓋状 T 波が認められた。治療薬として、pantoprazole、cyclonamine、heparin、adrenaline、haloperidol、Exacyl、Dormicum、Areplex、Acard、Integrilin、Zahron、atorvastatin、sodium chloride、Biotaksym、Nebilenin、Zofenil、Cipropol、Fastum、Donepex 及び Lioton が投与された。 被験者は退院した。早期の心臓リハビリテーション及び消化器クリニックの外来受診が推奨された。
2019 年 3 月 11 日	重篤な有害事象として、胃癌が発現した。 胃内視鏡再検査の結果、胃腫瘍が認められた。被験者に癌の家族歴はなく、腫瘍による症状はないことを確認した。組織学的検査の結果、胃噴門部癌であった。胃細針吸引が施行されたが、病期は特定されなかった。 消化性潰瘍の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 4 月 2 日	胃噴門部癌の診断のため、被験者は入院した。心臓評価が実施され、acetylsalicylic acid が処方された。また、心エコー検査が実施された。
2019 年 4 月 3 日	超音波検査（食道、胃及び十二指腸）が実施された（結果は未報告）。診断的検査時の麻酔として、lidocaine、midazolam 及び fentanyl が投与された。 被験者は退院し、状態は安定していた。入院後の推奨事項は、受領したすべての検査結果に基づく腫瘍の治療、癌専門医を受診及び高蛋白質・易消化性食の摂取であった。

バイタルサインの結果を下表に示した。

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
11 Jun 2018/Screening	152/75	59
02 Jul 2018/Baseline	140/75	67
09 Jul 2018/Week 1	130/74	58
16 Jul 2018/Week 2	133/81	58
30 Jul 2018/Week 4	135/79	54
27 Aug 2018/Week 8	142/73	58
24 Sep 2018/Week 12	132/68	71
24 Oct 2018/Week 16	148/75	66
21 Nov 2018/Week 20	113/75	61
08 Apr 2019/Withdrawal	130/70	60

PS0009 Interim CSR Listing 9.1.1.1

心電図検査の結果を下表に示した。

日付/来院	心拍数 (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	異常
11 Jun 2018/ Screening	53	1123	160	104	412	388	396	NAV
24 Sep 2018/ Week 12	64	941	152	93	385	397	393	NAV

NAV：該当せず

PS0009 Interim CSR Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.1

2019 年 4 月 9 日	最終来院。被験者は胃癌のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	胃癌の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-06052（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：心筋梗塞】

被験者番号：[redacted]-06052	性別：男性	年齢：42 歳	罹病期間：24.54 年
既往歴		合併症	
上気道感染（2 回）、気管支炎（2 回）、鼻咽頭炎（2 回）、血小板減少症、咽頭炎		高血圧、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、過体重	
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
心筋梗塞（心筋梗塞）	172 日	BKZ 320mg Q4W	10 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	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）	
心筋梗塞（重篤）、心筋虚血、ドレスラー症候群、5 型高脂血症		losartan、phospholipids	

処置及び経過

2018 年 6 月 27 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 18 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 1 月 5 日	重篤な有害事象として、心筋梗塞が発現した。 急性胸痛後に、心室細動が認められた。被験者は意識を消失し心停止に至ったため、入院した。被験者の蘇生に成功した。前壁及び側壁心筋梗塞と診断された。冠動脈造影検査の結果、左冠状動脈前下行枝の完全閉塞が認められた。高感受性トロポニン値は 36.2（単位未報告）であった。脂質パネル検査の結果、総コレステロールは 234、トリグリセリドは 185.9、HDL は 33.7、LDL は 167 であった（いずれも単位及び基準範囲未報告）。治療薬として、acetylsalicylic acid、ticagrelor、zofenopril、metoprolol succinate、oxazepam、metoprolol tartrate、enoxaparin 及び pantoprazole が投与された。 同日、非重篤な有害事象として、ドレスラー症候群及び 5 型高脂血症が発現した。5 型高脂血症に対する治療薬として、rosuvastatin が投与された。
2019 年 1 月 6 日	eptifibatide の投与を開始した。経皮的冠動脈インターベンション（PCI）により、薬剤溶出性ステント（Xience ステント）が留置された。

2019 年 1 月 14 日　被験者は退院し、循環器リハビリテーションセンターへ紹介された。glyceryl trinitrate 及び omeprazole の投与が開始された。
心筋梗塞の転帰は「回復（後遺症あり）」であり、治験薬と関連なしと判断された。
心筋梗塞の後遺症として、慢性心臓病（PCI 後虚血性心疾患）、薬物療法継続及び QOL 低下が報告された。

2019 年 4 月 8 日　心筋梗塞後の追跡検査のため、被験者は入院した。関連する検査は、心エコー検査、ホルター心電図検査、心負荷検査、血液学的検査及び生化学検査であった。
非重篤な有害事象として、心筋虚血（虚血性心疾患）が発現した。

2019 年 4 月 11 日　被験者は退院し、治療薬として sotalol が投与された。
バイタルサインの結果を下表に示した。

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
27 Jun 2018/Screening	121/82	56
18 Jul 2018/Baseline	118/85	64
25 Jul 2018/Week 1	122/83	66
01 Aug 2018/Week 2	144/94	66
09 Aug 2018/Week 4	138/81	62
12 Sep 2018/Week 8	140/85	68
10 Oct 2018/Week 12	140/90	67
07 Nov 2018/Week 16	137/88	70
05 Dec 2018/Week 20	131/90	76
26 Mar 2019/Week 36	119/80	58
24 Apr 2019/Week 40	115/80	64
22 May 2019/Week 44	127/80	64
19 Jun 2019/Week 48	122/77	60
29 Jul 2019/Week 52	121/80	58

PS0009 Interim CSR Listing 9.1.1.1

心電図検査の結果を下表に示した。

日付/来院	心拍数 (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	異常
27 Jun 2018/ Screening	61	988	184	102	402	405	404	NAV
10 Oct 2018/ Week 12	67	894	183	103	383	405	398	NAV
29 Jul 2019/ Week 52	58	1040	187	97	407	399	402	NAV

NAV：該当せず
PS0009 Interim CSR Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.1

2019 年 6 月 19 日　BKZ 320mg Q4W 最終投与。

2019 年 7 月 29 日　最終来院。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　ドレスラー症候群、5 型高脂血症及び心筋虚血の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で「軽快」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-06222（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：鼻出血】

被験者番号：[redacted]-06222	性別：男性	年齢：35 歳	罹病期間：9.60 年
既往歴		合併症	
鼻中隔腔疾患		高血圧、脂質異常症、脂肪肝、背部痛	
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
鼻出血（鼻出血）	+120 日	BKZ 320mg Q4W	20 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	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）	
鼻咽頭炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、鼻出血（1 回目、非重篤）、鼻出血（2 回目、重篤）、脱毛症		ketoprofen、diclofenac diethylamine、Twynsta、eperisone、mucopolysaccharide polysulfuric acid、betamethasone butyrate propionate、diflucortolone、lansoprazole、prednisolone、Daivobet、carbohydrates with potassium chloride and sodium	

a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過

2018 年 7 月 26 日　本試験に参加。

2018 年 8 月 9 日　BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。

2018 年 9 月 28 日　非重篤な有害事象として、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が発現した。

2018 年 10 月 4 日　BKZ 320mg Q4W 最終投与。
非重篤な有害事象として、肝酵素上昇が発現した。

2019 年 1 月 31 日　非重篤な有害事象として、鼻出血（1 回目）が発現した。
右側からの鼻出血が認められたため、救急車を要請した。血圧は 97/80mmHg まで低下しており、被験者はショック状態にあると評価された。救急車内で酸素が供給された。治療薬として、carbohydrates with potassium chloride and sodium が投与された。

2019 年 2 月 1 日　鼻出血（1 回目、非重篤）の転帰は「悪化」であり、治験薬と関連なしと判断された。
重篤な有害事象として、鼻出血（2 回目）が発現した。
24 時 24 分頃、被験者は入院した。止血のため鼻粘膜焼灼術が施行された。出血により、ヘモグロビンは 11.9g/dL（基準範囲：13.7～16.8g/dL）まで低下し、循環血漿量の減少及びショックに至った。血液量減少性ショックに対して Soldem 及び saline が投与された。被験者の姿勢により症状が悪化したため、補液を継続した。

2019 年 2 月 2 日　ヘモグロビンは 9.4g/dL であった。

2019 年 2 月 3 日　血圧は 128/73mmHg であった。症状は改善し、被験者は退院した。

2019 年 2 月 20 日　ヘモグロビンは 11.2g/dL であった。治験担当医師は血液量減少の原因は鼻出血のみであると判断した。
鼻出血（2 回目、重篤）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
一部の臨床検査の結果を下表に示した。

日付	検査項目	測定値	単位	基準範囲
23 Jan 2019	Alanine aminotransferase	157	U/L	10-42
	Aspartate aminotransferase	119	U/L	13-30
	Gamma-glutamyltransferase	259	U/L	13-64
	Blood urea	6.5	mg/dL	8-20
	Haemoglobin	17.6	g/dL	13.7-16.8
	Platelet count	453	$\times 10^3/\mu L$	168-348
01 Feb 2019	Alanine aminotransferase	69	U/L	10-42
	Aspartate aminotransferase	28	U/L	13-30
	Blood urea	28.8	mg/dL	8-20
	Haemoglobin	11.9	g/dL	13.7-16.8
	Platelet count	339	$\times 10^3/\mu L$	168-348
02 Feb 2019	Alanine aminotransferase	47	U/L	10-42
	Aspartate aminotransferase	22	U/L	13-30
	Blood urea	20.4	mg/dL	8-20
	Haemoglobin	9.4	g/dL	13.7-16.8
	Platelet count	229	$\times 10^3/\mu L$	168-348
20 Feb 2019	Alanine aminotransferase	125	U/L	10-42
	Aspartate aminotransferase	126	U/L	13-30
	Blood urea	7	mg/dL	8-20
	Gamma-glutamyltransferase	226	U/L	13-64
	Haemoglobin	11.2	g/dL	13.7-16.8
	Platelet count	227	$\times 10^3/\mu L$	168-348

NAV：該当せず
CIOMS# 2019004575

2019 年 7 月 24 日　最終来院（安全性追跡調査来院）。
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連ありと判断された。
被験者は肝酵素上昇のため、試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]-05727（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：上腕骨骨折】

被験者番号：[redacted]-05727	性別：男性	年齢：44 歳	罹病期間：0.80 年
既往歴		合併症	
外傷性くも膜下出血、喘息		高血圧、うっ血性心不全、高血圧性心筋症、歯肉炎	
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
左上腕骨上部末端骨折（上腕骨骨折）	281 日	BKZ 320mg Q4W	継続中
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	軽快	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）	
鼻咽頭炎、上腕骨骨折（重篤）、湿疹（2 回）		spironolactone、carvedilol、telmisartan	

処置及び経過

2018 年 4 月 13 日	本試験に参加。
2018 年 5 月 11 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 2 月 15 日	重篤な有害事象として、上腕骨骨折が発現した。 9 時 50 分、被験者はオートバイに乗車中に転倒した。10 時以降に、被験者は入院した。X 線検査及び CT 検査の結果、左上腕骨上部末端骨折と診断された。頭部 CT 検査の結果、異常は認められなかった。経過観察のため、2 週間の入院が必要と報告された。治療薬として、Calonal、loxoprofen、troxipide 及び Lyrica が投与された。
2019 年 2 月 27 日	胸部 X 線検査の結果、状態に変化はなかった。
2019 年 3 月 14 日	被験者は退院した。左上腕骨上部末端骨折について評価した結果、病院でのリハビリテーション継続が推奨された。
2019 年 4 月 11 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 5 月 16 日	最終来院。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
2019 年 7 月 31 日	被験者はリハビリテーション計画を完了したが、依然として疼痛が持続しており、仕事への完全復帰はできなかった。
2019 年 9 月 5 日	被験者に疼痛はなく、仕事へ完全復帰した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	上腕骨骨折の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-06087（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：頭蓋内動脈瘤】

被験者番号：[redacted]-06087	性別：男性	年齢：44 歳	罹病期間：2.54 年
既往歴		合併症	
うつ病、薬物乱用		高血圧、高尿酸血症、腎結石症	
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
脳動脈瘤（頭蓋内動脈瘤）	100 日	BKZ 320mg Q4W	継続中
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	軽快	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）	
頭蓋内動脈瘤（重篤）、脳梗塞、頭痛、くも膜嚢胞、出血		Blopress Plus、candesartan、carvedilol、cilnidipine、doxazosin、loxoprofen、Toronorm	

処置及び経過

2018 年 7 月 5 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 25 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 10 月 1 日	非重篤な有害事象として、頭痛が発現した。 被験者は発熱及び持続性頭痛を認めた。
2018 年 10 月 19 日	非重篤な有害事象として、くも膜嚢胞が発現した。 被験者は再び発熱及び頭痛を認めた。PHQ-9 スコアが増加したため、治験薬の投与を延期した。CT 検査が実施された。被験者は神経内科を受診した。鑑別診断は緊急性の低い椎骨動脈解離であり、片頭痛が疑われた。治療薬として、鎮痛薬が投与された。
2018 年 10 月 23 日	PHQ-9 スコアが増加したため、精神科医による評価が実施され、うつ病と診断された。
2018 年 10 月 26 日	長時間持続する頭痛が認められたため、再度、神経内科医による評価が実施された。被験者は薬物乱用の既往歴を有していたことから、鎮痛薬を食後・頓用として処方された。

2018 年 10 月 31 日	発熱及び頭痛の症状は改善し、うつ病は認められなかったことから、4 回目の治験薬（12 週時）が投与された。同日夕方、MRI 検査が実施された。
2018 年 11 月 1 日	重篤な有害事象として、頭蓋内動脈瘤が発現した。 MRI 検査の結果、脳動脈瘤が認められた。MRI 画像では、左右の椎骨動脈解離及び右椎骨動脈の動脈瘤が認められた。
2018 年 11 月 2 日	再度 MRI 検査を実施した。結果は前回の画像（2018 年 10 月 31 日）と同様であった。
2018 年 11 月 29 日	頭部 MRI 検査の結果、脳動脈瘤は増大しており、血栓は消失していた。
2018 年 12 月 3 日	脳血管造影検査のため、被験者は入院した。
2018 年 12 月 4 日	大脳動脈検査の結果、脳動脈瘤は大脳動脈と同程度の大きさであった。治験担当医師は、椎骨動脈の動脈瘤であることを確認した。仕事から離れて 6 ヵ月間の経過観察、又は治療のいずれかの実施が助言された。神経外科医による評価も受けたところ、緊急的な手術又は治療よりも、現在の治療継続が最善と判断されたが、被験者は手術を希望した。
2018 年 12 月 15 日	被験者は治療を受け、仕事に復帰することを決心した。
2019 年 1 月 4 日	脳動脈瘤に対するコイル塞栓術のため、被験者は入院した。
2019 年 1 月 7 日	脳動脈瘤に対してコイル塞栓術が施行され、経口抗凝固薬の投与が開始された。脳動脈瘤に対する治療薬として、Bayaspirin、Cilostazol OD 及び clopidogrel が投与された。手術は合併症なく終了した。
2019 年 1 月 11 日	術後の経過は順調であった。高血圧に対する治療薬として candesartan、cilnidipine、doxazosin、Blopress Plus 及び carvedilol、高尿酸血症に対する治療薬として Toronorm、その他の治療薬として sodium chloride、normal saline、loxoprofen、rebamipide、ozagrel、omeprazole、nicardipine、cefazolin、carbazochrome、tranexamic acid、remifentanil、fentanyl、sugammadex、heparin、propofol、rocuronium、ephedrine、phenylephrine、dexamethasone、Ringer-Lactatis、Physio140、nicorandil、Xylocaine Polyamp、sevoflurane、desflurane 及び lidocaine が投与された。 脳動脈瘤は治験薬によるものではなく、仕事など、被験者の生活様式によるものと報告された。
2019 年 1 月 16 日	被験者は退院した。動脈瘤内の血栓は消失したことが確認された。
2019 年 1 月 30 日	経過観察のため、被験者は神経外科を受診した。術後の状態は安定しており、仕事が許可された。
2019 年 4 月 18 日	術後の経過観察のため、頭部 MRI 検査が実施された。 非重篤な有害事象として、脳梗塞及び出血が発現した。
2019 年 4 月 25 日	MRI 検査の結果に問題はなかった。
2019 年 6 月 24 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 7 月 11 日	頭部 MRI 検査の結果、後下小脳動脈先端の解離拡張が疑われた。3 ヵ月後に神経外科医の診察が予定された。
2019 年 7 月 22 日	最終来院。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	頭蓋内動脈瘤及び頭痛の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。 くも膜嚢胞、脳梗塞及び出血の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-05776（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：アルコール症】

被験者番号：[redacted]-05776	性別：男性	年齢：76 歳	罹病期間：12.06 年
既往歴		合併症	
—		加齢黄斑変性、結膜炎、副鼻腔炎	
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
アルコール症（アルコール症）	283 日	BKZ 320mg Q4W	継続中
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	軽快	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）	
アルコール症（重篤）		pranoprofen	
処置及び経過			
2018 年 5 月 2 日	本試験に参加。		
2018 年 5 月 23 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		

2019 年 3 月 1 日　重篤な有害事象として、アルコール症が発現した。
アルコール乱用、並びに妻に対する暴力的及び攻撃的な会話のため、被験者は家族と共に精神科を受診した。アルコール症と診断されたため被験者は入院し、禁酒プログラムに参加した。アルコール症に関連する症状は入院後に改善した。
本試験のための規定来院中、被験者の精神状態は改善しており、アルコール症の症状は認められなかった。eC-SSRS 及び PHQ-9 スコアはいずれも 0 であった。被験者の状態及び臨床経過が中止基準に該当しないことを確認し、治験薬の投与を継続した。血液検査の結果で異常値は認められなかった。被験者は pranoprofen 点眼薬を使用していた。

2019 年 4 月 24 日　BKZ 320mg Q4W 最終投与。

2019 年 5 月 22 日　最終来院。被験者は本試験を完了した。

2019 年 5 月 31 日　被験者は禁酒プログラムを終了し、退院した。退院後に被験者は来院しなかった。
臨床検査結果を下表に示した。

日付	検査項目	結果	基準範囲*
01 Mar 2019	Alanine aminotransferase	15	4-44
	Aspartate aminotransferase	24	8-38
	Blood alkaline phosphatase	155	105-330
	Blood bilirubin	0.6	0.2-1.2
	Blood cholesterol	223	130-220
	Blood cholinesterase	362	213-501
	Blood creatinine	0.95	0.66-1.11
	Blood lactate dehydrogenase	175	120-245
	Blood triglycerides	106	30-149
	Blood urea	11.4	8-20
	Gamma-glutamyltransferase	43	0-80
	Hemoglobin	12.4	14-18

* Units not reported
CIOMS# 2019013315

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　アルコール症の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。
本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、被験者が PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行したかは不明であった。

【被験者番号：[redacted]-05896（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：壊死性筋膜炎】

被験者番号：[redacted]-05896	性別：男性	年齢：47 歳	罹病期間：19.47 年
既往歴		合併症	
虫垂切除、左膝関節鏡下手術、腎結石症		タバコ使用者、口腔ヘルペス、多発性関節炎、高脂血症、高血圧、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
陰嚢及び会陰の壊疽性菌膜炎（壊死性筋膜炎）	+17 日	BKZ 320mg Q4W	8 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	投与中断	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）	
便秘、壊死性筋膜炎（重篤）、上気道感染、処置による疼痛		chlortalidone、rosuvastatin	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			

2018 年 5 月 23 日　本試験に参加。

2018 年 6 月 21 日　BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。

2019 年 3 月 28 日　BKZ 320mg Q4W 最終投与。

2019 年 4 月 11 日　夜間、被験者は気分が優れなかった。

2019 年 4 月 12 日　被験者は、会陰部に疼痛を伴う腫大したざ瘡を認めた。

2019 年 4 月 14 日	重篤な有害事象として、壊死性筋膜炎が発現した。 被験者は救急救命室を受診した。検査の結果、陰嚢及び会陰の壊疽性筋膜炎が疑われた。2019 年 4 月 14 日の夜間から 2019 年 4 月 15 日の朝にかけて、緊急的にデブリードマンが実施された。3L の洗浄液で創傷を洗浄した。創縁を切除し、bupivacaine with epinephrine を創周囲組織に注入した。陰嚢左側及び会陰部に創傷が認められた。
2019 年 4 月 16 日	被験者は入院した。術後疼痛に対する治療薬として、tramadol 及び paracetamol が投与された。デブリードマン実施直後から、抗生物質（piperacillin 及び tazobactam）の投与を開始し、継続中のデブリードマンによる創傷のパッキングを評価された。病棟で数日間療養し、被験者の状態は極めて良好であった。血液検査の結果は安定しており、腎機能は正常であった。血液及び創傷培養検査はいずれも実施されず、原因菌を特定するための検査も実施されなかった。
2019 年 4 月（日付不明）	入院 2 日目、創傷はクリーンであり、被験者は自力で排尿可能と判断されたことから、導尿カテーテルを抜去した。排便がみられなかったため、下剤等による処置を施した。処置後、排便がみられた。入院 3 日目、創傷は閉鎖処置に十分な程度に、順調に回復していた。形成外科医は皮弁による再建の可能性について評価した。入院 4 日目、追加のデブリードマン及び創傷の一次閉鎖が実施された。Ioban パッキングが実施され、clindamycin の経口投与に変更された。術後 1 日目、発熱はなく、バイタルサインは安定していた。被験者は疼痛がほとんどなく規定食を摂取できていた。放屁は継続してみられ、排尿に支障はなかった。創傷からの排出液はわずかであり、Ioban パッキングを除去した。デブリードマンを実施した陰嚢部の理学的検査の結果、陰嚢右側には創傷が認められなかった。陰嚢左側は全層皮膚欠損が認められたが、創傷床はクリーンであり健康的な肉芽腫組織がみられた。また、約 10%～20%の範囲で sloth が認められた。下方では、縫線が認められた。一部に死腔があったが、一次閉鎖には十分な弛緩が認められた。膿汁及び感染の徴候は認められなかった。
2019 年 4 月 21 日	被験者は退院した。被験者は、必要時の一般開業医の受診、並びに創傷ケア及び更なる感染の徴候への注意について指導を受けた。退院時処方は clindamycin、Colace 及び Tramacet であった。 壊死性筋膜炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 6 月 25 日	最終来院。被験者は同意撤回により試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]-06106（実施国：カナダ、人種：アジア人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：潰瘍性大腸炎】

被験者番号：[redacted]-06106	性別：男性	年齢：32 歳	罹病期間：8.62 年
既往歴		合併症	
膵炎、口唇の鶏眼除去		食物アレルギー（ピーナッツ）、高血圧、脱毛症（顔面及び頭皮）、睫毛眉毛脱落症（眉毛の脱毛症）	
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
高度潰瘍性大腸炎（潰瘍性大腸炎）	+31 日	BKZ 320mg Q4W	継続中
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	未回復	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）	
潰瘍性大腸炎（重篤）、下痢、上腹部痛（2 回）、便秘、無力症、鼻咽頭炎、尾骨痛、皮膚乳頭腫（2 回）、腎結石症		—	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			

処置及び経過	
2018 年 7 月 10 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 14 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 8 月 27 日	非重篤な有害事象として、便秘が発現した。
2018 年 8 月 29 日	便秘の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 9 月 25 日	非重篤な有害事象として、上腹部痛（1 回目）が発現した。
2018 年 9 月（日付不明）	被験者は禁煙した（喫煙は、潰瘍性大腸炎を悪化させることが知られている）。
2018 年 10 月 1 日	非重篤な有害事象として、下痢が発現した。
2018 年 10 月 9 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。

2018 年 10 月 18 日	非重篤な有害事象として、無力症が発現した。
2018 年 10 月 20 日	上腹部痛（1 回目）の転帰は「悪化」であり、治験薬と関連なしと判断された。 非重篤な有害事象として、上腹部痛（2 回目、胃痛の悪化）が発現した。
2018 年 10 月（日付不明）	進行性の下痢が発現し、血便となった。また、恥骨上の腹痛が認められた。
2018 年 10 月 25 日	CT 検査の結果、均質な腸管壁肥厚がみられ、上行結腸とおそらく直腸像は乏しく、横行結腸周囲に糸状構造及び腹部全体に軽度リンパ節症が認められた。膵臓、胆嚢及び肝臓に特筆すべき所見はなかった。
2018 年 11 月 8 日	S 状結腸鏡検査の結果、左結腸の高度炎症及びサイトメガロウイルス性大腸炎を示唆する打ち抜き病変が認められた。腹部 X 線検査の結果、腸管壁肥厚が認められたものの、中毒性巨大結腸の徴候はなかった。
2018 年 11 月 9 日	重篤な有害事象として、潰瘍性大腸炎が発現した。 来院時、被験者に気分不良、発熱及び頻脈が認められたがすぐに回復した。診察時の状態は良好であり、腹部の診察で異常は認められなかった。既に 4 回 CT 検査が実施されていること、及び被験者の年齢が若いことから、臨床的悪化が認められた場合にのみ、再度 CT 検査を実施することとした。腹部不快感及び下痢の精査のため、予定されていた結腸内視鏡検査が実施された。処置中、潰瘍性大腸炎が認められたため、生検用検体が採取された。同日、被験者は入院した。治療薬として、ステロイド及び抗生物質（詳細不明）が静脈内投与された。潰瘍性大腸炎が疑われたことから、Solu-Medrol の静脈内投与が継続された。
2018 年（月日不明）	血液培養検査、便培養検査及び感受性検査の結果、並びにクロストリジウム・ディフィシレに対する検査結果は陰性であった。サイトメガロウイルスの免疫組織化学染色の結果は陰性であった。臨床検査の結果、白血球数は 21.9、血中クレアチニンは 13.1、ヘモグロビンは 116、血小板は 583、赤血球沈降速度は 75、CRP は 146、リパーゼは 26 であった（いずれも単位及び基準範囲未報告）。
2018 年 11 月 12 日	経過観察のための結腸内視鏡検査の結果、内視鏡的所見は潰瘍性大腸炎（全大腸炎型）であった。内視鏡的所見で打ち出し病変と一致する潰瘍が 1 つ認められたが、全体的には変化がなかった。
2018 年 11 月 14 日	ステロイドの静脈内投与から prednisone 40mg/日の経口投与に切り替え、5mg/週まで減量することとした。ステロイドによる効果が認められたため、ganciclovir による治療は開始しなかった。結腸内視鏡検査時の生検の結果、回腸末端部には異常な徴候は認められなかった。結腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸及び直腸の生検結果では、潰瘍性大腸炎で見られる斑状の潰瘍を含む中等度～高度活動性の慢性汎大腸炎と確認された。ウイルス性含有物は特定されなかった。結腸及び偽ポリープの生検結果は炎症性ポリープ（偽ポリープ）であり、異形成は認められなかった。
2018 年 11 月 15 日	固形食が再開された。ビタミン D 低値に対して、multivitamin, vitamin D 及び calcium が投与された。治療薬として、ciprofloxacin、metronidazole、fentanyl、midazolam 及び prednisone が投与された。
2018 年（月日不明）	被験者は退院した。
2018 年 12 月（日付不明）	下痢及び上腹部痛（2 回目）の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連ありと判断された。 無力症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 12 月 20 日	中止来院。被験者は退院時と同じ cortisone の経口投与中であった。
2019 年 8 月 7 日	最終来院。被験者は潰瘍性大腸炎のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	潰瘍性大腸炎の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。

【被験者番号：[redacted]-05809（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：脊柱管狭窄症】

被験者番号：[redacted]-05809	性別：男性	年齢：59 歳	罹病期間：21.41 年
既往歴		合併症	
椎間板突出、椎間板ヘルニア（第 4 及び第 5 腰椎）、椎弓切除、臍ヘルニア、胆嚢摘出術、右膝関節半月板修復		高コレステロール血症、乾癬、甲状腺機能低下症、不安	
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
脊柱管狭窄症（脊柱管狭窄症）	204 日	BKZ 320mg Q4W	5 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	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）	
発熱、悪寒、脊柱管狭窄症（重篤）、シュワン細胞腫、神経腫、脂漏性角化症、頭痛、坐骨神経痛、腓骨神経麻痺		atorvastatin、levothyroxine、escitalopram	

処置及び経過

2018 年 5 月 9 日	本試験に参加。
2018 年 5 月 29 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 5 月 30 日	非重篤な有害事象として、腓骨神経麻痺が発現した。
2018 年 6 月 1 日	非重篤な有害事象として、頭痛及び坐骨神経痛が発現した。
2018 年 6 月 2 日	非重篤な有害事象として、発熱及び悪寒が発現した。治療薬として ibuprofen が投与され、influenza vaccine が接種された。
2018 年 6 月 5 日	頭痛、発熱及び悪寒の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 7 月 23 日	非重篤な有害事象として、シュワン細胞腫及び神経腫が発現した。
2018 年 9 月 1 日	非重篤な有害事象として、脂漏性角化症が発現した。
2018 年 9 月 17 日	脂漏性角化症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 11 月 28 日	腰椎の CT 検査（造影剤なし）の結果、腰椎の退行性変性が認められ、第 4～第 5 腰椎で最も顕著であった。複数のレベルで変性を伴う椎間板の膨隆がみられ、これによる第 3～第 4 腰椎の高度脊柱管狭窄、第 2～第 3 腰椎及び第 4～第 5 腰椎の中等度脊柱管狭窄が認められた。また、様々な段階の骨神経性椎間孔狭窄がみられ、第 3～第 4 腰椎及び第 4～第 5 腰椎の右側で最も高度であった。垂れ足により脊柱管狭窄症に至ったと考えられた。
2018 年 12 月 10 日	BKZ 320mg Q4W の投与を一時的に中断した。
2018 年 12 月 18 日	坐骨神経痛の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 重篤な有害事象として、脊柱管狭窄症が発現した。 脊柱管狭窄症のため、被験者は入院した。第 4～第 5 腰椎及び第 5 腰椎～第 1 仙椎の後方腰椎椎体間固定術及び減圧療法が施行され、減圧療法は本報告時点で継続中であった。被験者の状態は脊柱管狭窄症と確認された。麻酔薬として midazolam、fentanyl、ephedrine、lidocaine、propofol、rocuronium、phenylephrine、oxygen、cefazolin 及び lactated Ringer’s solution が投与された。治療薬として、Bacitracin、vancomycin、sodium chloride 0.9%、Percocet 及び Keflex が投与された。
2018 年 12 月 22 日	被験者は回復し、退院した。Percocet 及び Keflex の服用は自宅で継続するよう助言された。 脊柱管狭窄症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 5 月 8 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 6 月 3 日	最終来院。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	腓骨神経麻痺、シュワン細胞腫及び神経腫の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

（2） PBO/BKZ 320mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]-06127（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：メタボリック手術】

被験者番号：[redacted]-06127	性別：女性	年齢：33 歳	罹病期間：15.57 年
既往歴		合併症	
帝王切開、乳房形成		食物アレルギー（ナッツ、核果）、肥満、季節性アレルギー（花粉症）、甲状腺機能低下症、疲労、睡眠障害、下腹部痛	
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
長期肥満による胃縮小術（メタボリック手術）	302 日	BKZ 320mg Q4W	5 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	投与中断	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）	
アフタ性潰瘍、中耳炎、鼻咽頭炎（2 回）、尿路感染、肝機能検査値上昇、体重増加、椎間板障害、椎間板突出、メラノサイト性母斑、口腔咽頭痛、メタボリック手術（重篤）		子宮内避妊器具、levothyroxine、Nivea	

処置及び経過

年月日不明	合併症として妊娠以降に肥満があった（被験者は過体重だと感じていた）。
2018 年 7 月 12 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 27 日	PBO/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、PBO の初回投与を受けた。 非重篤な有害事象として、体重増加が認められた。
2018 年 11 月 13 日	投与 16 週時に BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた。
2019 年 5 月 24 日	重篤な有害事象として、メタボリック手術が実施された。 被験者は入院し、胃縮小術を受けた。治験担当医師は、胃縮小術は被験者の希望であり、その他に手術に至るような既知の臨床的要因はないことを確認した。治療薬として、anesthetics、paracetamol 及び他の抗血栓剤（特定の薬剤は未報告）が投与された。
2019 年 5 月 28 日	メタボリック手術の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 6 月 13 日	BKZ 320mg Q4W の投与を中断した。
2019 年 7 月 2 日	BKZ 320mg Q4W 投与再開（最終投与）。
2019 年 7 月 31 日	最終来院。 被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	体重増加の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、治験薬と関連ありと判断された。

【被験者番号：[redacted]-05915（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：腱損傷】

被験者番号：[redacted]-05915	性別：男性	年齢：43 歳	罹病期間：33.46 年
既往歴		合併症	
—		—	
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
外傷による二頭腱損傷（腱損傷）	8 日	PBO	12 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）	
腱損傷（重篤）		—	

処置及び経過

2018 年 5 月 29 日	本試験に参加。
2018 年 6 月 19 日	PBO/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、PBO の初回投与を受けた。
2018 年 6 月 26 日	重篤な有害事象として、腱損傷が発現した。 被験者は外傷により右の二頭腱を損傷した。

2018 年 7 月 5 日	被験者は入院し、Mitek Axillary 麻酔下で予定されていた二頭腱再接合手術を受けた。更なる情報は得られなかった。
2018 年 7 月 7 日	腱損傷の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 10 月 9 日	投与 16 週時に BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた。
2019 年 5 月 21 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 6 月 19 日	最終来院。 被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-06393（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：食道カンジダ症】

被験者番号：[redacted]-06393	性別：女性	年齢：57 歳	罹病期間：3.89 年
既往歴		合併症	
—		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
食道カンジダ症（食道カンジダ症）	+27 日	BKZ 320mg Q4W	14 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	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）	
白血球減少症、慢性胃炎、食道カンジダ症（重篤）、口腔カンジダ症、熱傷		rosuvastatin、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester、heparinoid、prednisolone、Talion、Propeto	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			

処置及び経過

年月日不明	治験薬の初回投与前 12 ヵ月間に真菌感染の既往歴はなかった。
2018 年 8 月 15 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 29 日	PBO/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、PBO の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 22 日	臨床検査の結果、好中球数は 1.45×10^9/L（基準範囲：1.8～7×10^9/L）であった。
2018 年 12 月 17 日	投与 16 週時に BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた。BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2018 年 12 月 28 日	非重篤な有害事象として、口腔カンジダ症が発現した。
2019 年 1 月 13 日	重篤な有害事象として、食道カンジダ症が発現した。 被験者は頸部と腹部の間の領域に急性疼痛を認め、医師の診察を受け lansoprazole が処方された。
2019 年 1 月 15 日	臨床検査の結果、好中球数は 1.26×10^9/L であった。被験者は治験実施施設の皮膚科医により口腔カンジダ症と診断された。口腔カンジダ症の発現日は 2018 年 12 月 28 日であると報告された。
2019 年 1 月 15 日～16 日	口腔カンジダ症に対する治療薬として、amphotericin、rebamipide、vonoprazan、tranexamic acid、fluconazole、diclofenac、sodium gluconate の投与が開始された。
2019 年 1 月 16 日	非重篤な有害事象として、慢性胃炎が発現した。 咽頭痛及び嚥下痛の症状が認められ、被験者は入院した。上部消化管内視鏡検査では、塊になった白苔、弱った粘膜及び内腔狭窄が認められた。胃内視鏡検査では、慢性胃炎が認められ、十二指腸には異常所見は認められなかった。Kodsi 分類でグレード 4 のカンジダ性食道炎と判定された。治験実施期間中の臨床検査結果は、絶対好中球数を除き正常であった。病変部は口腔と食道の間であった。被験者は食事を摂ることができず、水を経口摂取することが少し困難であったため、点滴による水分補給が開始された。
2019 年 1 月 17 日	前部及び基底部に異常は認められなかった。
2019 年 1 月 18 日	嚥下の際に咽頭痛及び不快感があった。被験者は半分だけ食事を摂取できた。
2019 年 1 月 20 日	嚥下は困難ではなかったが、咽頭の不快感は継続していた。
2019 年 1 月 21 日	心エコー検査の結果、疣贅は認められなかった。肝臓及び脾臓に異常は認められなかった。同日の血液培養検査の結果は陰性であった。
2019 年 1 月 22 日	咽頭の不快感及び嚥下困難は軽減した。深在性真菌症の検査結果は陰性であった。入院中の追加の治療薬として、Bfluid、Hachiazule、Fungizone、flumazenil、midazolam 及び sodium gluconate が投与された。
2019 年 1 月 25 日	上部消化管のフォローアップ内視鏡検査では、食道に臨床的に重要な所見は認められなかった。食道に付着していた白苔の改善と消失が認められた。同日の胃内視鏡検査では、慢性胃炎が認められ、十二指腸には異常所見は認められなかった。
2019 年 1 月 26 日	被験者は退院した。 食道カンジダ症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。

2019 年 2 月 5 日	好中球数は 1.87×10^9/L であった。 口腔カンジダ症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 6 月 4 日	最終来院。 被験者は食道カンジダ症のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	慢性胃炎の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-06129（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：急性心筋梗塞】

被験者番号：[redacted]-06129	性別：男性	年齢：47 歳	罹病期間：40.60 年
既往歴		合併症	
扁桃摘出、オートバイ事故		高脂血症、椎間板変性症（頸椎の変性椎間板疾患）、下肢切断（左膝上切断）、胃食道逆流性疾患、背部痛、勃起不全	
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
急性心筋梗塞（急性心筋梗塞）	147 日	BKZ 320mg Q4W	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）	
急性心筋梗塞（重篤）、口腔カンジダ症、上気道感染、顔面損傷		Ultracet、rosuvastatin、tadalafil、diclofenac、pantoprazole、celecoxib	

処置及び経過

2018 年 7 月 12 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 7 日	PBO/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、PBO の初回投与を受けた。
2018 年 9 月 19 日	非重篤な有害事象として、顔面損傷が発現した。
2018 年 9 月 30 日	顔面損傷の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 11 月 23 日	投与 16 週時に BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた。
2018 年 12 月 31 日	重篤な有害事象として、急性心筋梗塞が発現した。 8 時頃、被験者は安静時に顎及び両腕への放散痛を伴う胸部中央の圧迫感を感じた。本症状は発汗、悪心及び浮動性めまいを伴っていた。被験者は入院した。入院記録では、被験者に心疾患の既往歴はなかった。心電図検査の結果、下壁誘導で ST 部分上昇を認めた。急性冠動脈症候群プロトコルが開始された。急性心筋梗塞に対して bisoprolol、perindopril、Plavix、acetylsalicylic acid、ticagrelor 及び nitroglycerin、高脂血症に対して rosuvastatin が投与された。また、治療薬として、tramadol with acetaminophen 及び vitamin D が投与された。選択的冠動脈造影では、正常な左室収縮機能、下壁局所運動の軽度な異常及び右単冠状動脈疾患を認めた。臨床検査の結果、トリグリセリドは 1.6、総コレステロールは 4.65、LDL コレステロールは 3.06、HDL コレステロールは 0.88、総コレステロールと HDL の比率は 5、非 HDL コレステロールは 3.77 であった（いずれも単位及び基準範囲未報告）。被験者は ST 上昇型心筋梗塞と診断された。心臓カテーテルを行い、右冠状動脈に 2 つの薬剤溶出性ステントを留置し、PCI は成功した。冠疾患集中治療室で 24 時間の経過観察が行われ、PCI 後の被験者の状態は安定していることが分かった。同日、経胸壁心エコー像では、駆出率が 60%であり、下壁及び下外側の低運動～無運動が認められ、正常な弁の構造及び機能が確認された。被験者はテレメトリーで観察され、不整脈は認められなかった。急性冠動脈症候群プロトコルの早期開始及び薬剤溶出性ステントの留置により後遺症は起きないと考えられた。退院時投薬が行われ、退院予定日は 2019 年 1 月 4 日となった。

一部のバイタルサインの結果を下表に示した。

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
12 Jul 2018/Screening	118/85	52
07 Aug 2018/Baseline	122/80	89
13 Aug 2018/Week 1	130/92	82
07 Sep 2018/Week 4	125/87	77
30 Oct 2018/Week 12	122/92	77
23 Nov 2018/Week 16	130/89	80
27 Dec 2018/Week 20	137/94	80
21 Jan 2019/Week 24	106/66	65
07 Mar 2019/Week 32	125/85	76

PS0009 Interim CSR Listing 9.1.1.1

一部の心電図検査の結果を下表に示した。

日付/来院	心拍数 (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	異常
12 Jul 2018/ Screening	54	1115	145	101	417	395	402	NAV
23 Nov 2018/ Week 16	76	788	128	97	384	433	416	NAV
07 Mar 2019/ Week 32	66	910	142	103	382	401	395	NAV
08 Aug 2019/ Week 52	77	780	136	97	382	432	415	NAV

NAV：該当せず
PS0009 Interim CSR Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.1

2019 年 1 月 4 日	急性心筋梗塞の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 3 月 16 日	非重篤な有害事象として、口腔カンジダ症が発現した。治療薬として、nystatin が投与された。
2019 年 5 月 1 日	口腔カンジダ症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 6 月 9 日	非重篤な有害事象として、上気道感染が発現した。治療薬として、NyQuil Day が投与された。
2019 年 6 月 20 日	上気道感染の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 7 月 8 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 8 月 8 日	最終来院。 被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-05707（実施国：米国、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：肝機能検査値上昇】

被験者番号：[redacted]-05707	性別：女性	年齢：61 歳	罹病期間：6.30 年
既往歴		合併症	
胆管穿孔、月経過多、甲状腺アブレーション、腹式子宮全摘、総胆管修復術、胆石症、胆嚢切除、黄疸、慢性上腹部痛		甲状腺機能低下症、不安、うつ病	
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
肝機能検査値上昇（肝機能検査値上昇）	141 日	BKZ 320mg Q4W	29 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	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）	
直腸ポリープ、憩室、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、バレット食道、腸潰瘍、無力症、疲労、非アルコール性脂肪性肝炎、胆管狭窄、鼻咽頭炎、肝機能検査値上昇（重篤）、食欲減退		levothyroxine、fluoxetine	
処置及び経過			
2018 年 4 月 2 日	本試験に参加。		
2018 年 4 月 18 日	PBO/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、PBO の初回投与を受けた。		
2018 年 8 月 8 日	投与 16 週時に BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた。		

2018 年 8 月 15 日	非重篤な有害事象として、鼻咽頭炎が発現した。治療薬として、Alka-Seltzer Plus Cold and Cough が投与された。
2018 年 8 月 18 日	非重篤な有害事象として、疲労が発現した。
2018 年 8 月 26 日	鼻咽頭炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 9 月 3 日	非重篤な有害事象として、無力症及び食欲減退が発現した。
2018 年 9 月 5 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。 重篤な有害事象として肝機能検査値上昇、非重篤な有害事象として非アルコール性脂肪性肝炎が発現した。 被験者は飲酒及び薬剤摂取を否定した。ウィルソン病及び α1 抗トリプシン欠損症の発現はなかった。虚血性肝炎、毒性化学物質への曝露、薬物性肝障害の既往歴はなかった。被験者には感冒の症状があり、疲れていた。被験者に発熱はなく、その他の異常もなかった。治験責任医師は、疲労の評価のために規定外の臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）を指示した。臨床検査の結果、AST、血中ビリルビン、GGT 及び ALT の増加が認められた。被験者は、疲労を伴う脂肪肝と診断された。
2018 年 9 月 6 日	非重篤な有害事象として、上腹部痛が発現した。
2018 年 9 月 10 日	腹部の超音波検査でびまん性脂肪肝疾患が確認された。
2018 年 9 月 11 日	臨床検査の結果、A 型肝炎ウイルス抗体、B 型肝炎表面抗原、B 型肝炎コア抗体及び B 型肝炎コア免疫グロブリン M 抗体はいずれも陰性であった。抗核抗体価は 40 倍（陰性）、抗核抗体パターンは均質型であった。
2018 年 9 月 13 日	疲労の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 9 月 19 日	被験者は右上腹部間欠痛を発現し、肝臓専門医を受診した。被験者の便通は平均週 4～5 回で、既往歴として胆管（部分）切除、胆管拡張及び黄疸があった。体重の増減の既往歴、発熱、悪寒、寝汗、食欲減退及び無力症はなかった。また、腹部膨満感、血便、便秘、下痢、嚥下障害、胸やけ、痔核、悪心、吐き戻し及び嘔吐の既往歴もなかった。肝臓専門医は、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎及び右上腹部痛を認め、一方で胆管（部分）切除及び黄疸は回復したと結論付けた。 無力症及び食欲減退の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 10 月 3 日	臨床検査の結果、GGT は 751U/L であったが、その他の検査項目はベースライン値に戻った。週に 1 回のフォローアップ臨床検査は継続された。 肝機能検査値上昇及び上腹部痛の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 10 月 4 日	磁気共鳴胆管膵管造影で問題は認められなかった。磁気共鳴胆管膵管造影では、肝内・肝外胆管系の拡張及び腔内の異常所見は認められず、胆嚢は外科的処置により切除済みで、膵管の大きさは正常、嚢胞性変化及び拡張は認められず、膵腫瘤もなかった。肝臓、膵臓、副腎、胃、腎臓及び脾臓の可視化部分に問題はなかった。
2018 年 10 月 8 日	非重篤な有害事象として、直腸ポリープ及び憩室が発現した。 食道胃十二指腸内視鏡検査の結果、紅斑性潰瘍を伴う胃食道逆流性疾患（ロサンゼルス分類グレード B）が認められた。中程度の大きさの憩室が大腸のあちこちにあり、直腸ポリープが認められたので切除された。Z 線より下の小結節、胃及び十二指腸の生検が行われた。 直腸ポリープの転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 10 月 16 日	食道胃十二指腸内視鏡での病理学的検査の結果は以下のとおりである： 十二指腸の生検結果は正常で、セリアック病又は活動性十二指腸炎に関連する組織学的所見はなかった。胃洞の生検結果は正常で、顕著な再生性異形成（再生性胃疾患）を伴う反応性胃障害があり、異形成の徴候はなく、ギムザ染色でヘリコバクター・ピロリ陰性、腸上皮化生陰性であった。食道の生検結果では、慢性食道胃炎が認められ、腸上皮（杯細胞）化生及び真菌要素は認められなかった。直腸ポリープの生検では、管状腺腫が確認された。
2018 年 10 月 24 日	腹部 CT 検査の結果は正常で、肝酵素値上昇及び疼痛の原因を説明できるような急性所見は認められなかった。
2018 年 11 月 8 日	被験者に症状はなかった。
2018 年 11 月 9 日	非重篤な有害事象として、胆管狭窄が発現した。 肝臓の生検で、非アルコール性脂肪性肝炎（グレード及びステージ：0～1）とほぼ合致する軽度の肝炎が認められた。鉄特殊染色は陰性であった。ジアスターゼを用いた過ヨウ素酸シッフでは、α1 抗トリプシン小体陰性であった。治療薬として、omeprazole、levothyroxine 及び fluoxetine が投与された。肝臓専門医からの最終追跡調査報告書では、胆管（部分）切除及び非アルコール性脂肪性肝炎の既往による胆管狭窄が報告された。被験者は、3～4 ヵ月以内に追跡調査のため受診すること、禁煙及び治療薬として Cipros の服用が推奨された。肝臓専門医は、肝機能検査値上昇の原因を胆管狭窄及び結石が通過した可能性によるものであるとした。

一部の臨床検査の結果を下表に示した。

日付	検査項目	結果	単位	基準範囲
18 Apr 2018	Alanine aminotransferase	14	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	16	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	71	U/L	40-150
	Blood bilirubin	0.50	mg/dL	≤1.20
	Gamma-glutamyltransferase	35	U/L	9-36
08 Aug 2018	Alanine aminotransferase	15	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	17	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	74	U/L	40-150
	Blood bilirubin	0.51	mg/dL	≤1.20
	Gamma-glutamyltransferase	38	U/L	9-36
05 Sep 2018	Alanine aminotransferase	494	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	486	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	328	U/L	40-150
	Blood bilirubin	6.10	mg/dL	≤1.20
	Gamma-glutamyltransferase	>1200	U/L	9-36
06 Sep 2018	Alanine aminotransferase	428	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	296	U/L	10-35
	Blood bilirubin	2.5	mg/dL	≤1.20
	Blood glucose	147	mg/dL	65-139
	Blood alkaline phosphatase	326	U/L	33-130
11 Sep 2018	Alanine aminotransferase	257	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	147	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	361	U/L	40-150
	Blood bilirubin	1.31	mg/dL	≤1.20
	Prothrombin level	15.5	Sec	11.4-14.9
	Gamma-glutamyltransferase	1181	U/L	9-36
	International normalized ratio	1:20	NAV	1:14
13 Sep 2018	Alanine aminotransferase	168	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	105	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	340	U/L	40-150
	Blood bilirubin	1.08	mg/dL	≤1.20
	Gamma-glutamyltransferase	1052	U/L	9-36
17 Sep 2018	Alanine aminotransferase	128	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	58	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	298	U/L	40-150
	Blood bilirubin	0.82	mg/dL	≤1.20
	Gamma-glutamyltransferase	956	U/L	9-36
20 Sep 2018	Alanine aminotransferase	62	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	37	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	252	U/L	40-150
	Blood bilirubin	0.82	mg/dL	≤1.20
	Gamma-glutamyltransferase	801	U/L	9-36
24 Sep 2018	Alanine aminotransferase	200	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	225	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	284	U/L	40-150
	Blood bilirubin	0.96	mg/dL	≤1.20
	Gamma-glutamyltransferase	>1200	U/L	9-36
27 Sep 2018	Alanine aminotransferase	61	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	26	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	216	U/L	40-150
	Blood bilirubin	0.56	mg/dL	≤1.20
	Gamma-glutamyltransferase	881	U/L	9-36
01 Oct 2018	Alanine aminotransferase	93	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	112	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	211	U/L	40-150
	Blood bilirubin	0.91	mg/dL	≤1.20
	Gamma-glutamyltransferase	904	U/L	9-36
03 Oct 2018	Alanine aminotransferase	46	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	28	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	178	U/L	40-150
	Blood bilirubin	0.53	mg/dL	≤1.20
	Gamma-glutamyltransferase	751	U/L	9-36

	NAV：該当せず CIOMS# 2018041588
2019 年 1 月 23 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者は肝機能検査値上昇のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	非アルコール性脂肪性肝炎、憩室及び胆管狭窄の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-06132（実施国：米国、人種：白人）、投与群：PBO/BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：感染性腱鞘炎】

被験者番号：[redacted]-06132	性別：女性	年齢：63 歳	罹病期間：6.57 年
既往歴		合併症	
—		高血圧、乾癬性関節炎	
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
右手第 3 指感染性腱鞘炎（感染性腱鞘炎）	258 日	BKZ 320mg Q4W	8 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）	
麦粒腫、感染性腱鞘炎（重篤）、蕁麻疹		paracetamol、acetylsalicylic acid、verapamil、diphenhydramine	

処置及び経過	
2018 年 7 月 12 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 27 日	PBO/BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、PBO の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 16 日	投与 16 週時に BKZ 320mg Q4W 投与に切り替えた。
2019 年 4 月 5 日	本試験のための規定来院。被験者から訴えはなく、皮膚病変及び関節痛は認められなかった。
2019 年 4 月 8 日	非重篤な有害事象として、蕁麻疹が発現した。アレルギー反応も認められた。治療薬として、diphenhydramine 及び prednisone が静脈内投与された。アレルギー反応を伴う蕁麻疹の原因は特定されなかったが、感染、昆虫咬傷又はアレルゲン接触が原因又は誘因となった可能性が報告された。
2019 年 4 月 9 日	被験者は右手第 3 指に肘前窩まで拡がる紅斑及び熱感を伴う腫脹を認めた。右手第 3 指の屈曲は困難であった。被験者は熱っぽさを感じたが、悪心、嘔吐、排尿困難、胸痛及び息切れはなかった。
2019 年 4 月 10 日	重篤な有害事象として、感染性腱鞘炎が発現した。 表皮欠損を伴う右手第 3 指の腫脹及び疼痛のため、被験者は救急救命室を受診した。被験者の日常生活に変化はなく、外傷又は切傷を否定した。またアレルギーの記録もなかった。右手第 3 指腱鞘炎のため、被験者は入院した。腫脹及び疼痛の発現前に皮膚に小さな損傷又は擦過傷があったかは不明であった。被験者には乾癬性関節炎の病歴があった。本試験参加中に乾癬性関節炎の著明な改善が認められたが、再燃し腱鞘炎に罹患しやすい状態であったこと、その後に 2 次感染に至った可能性が考えられた。治療薬として、vancomycin 及び Zosyn が静脈内投与された。右手指の X 線検査の結果、画像上で骨髄炎の徴候は認められなかった。臨床検査として全血球数及び分画、並びに総合的な代謝パネル検査が実施された。創傷培養検査の結果、グラム陽性球菌（化膿レンサ球菌）が検出された。右手第 3 指感染性腱鞘炎に対して、切開及びドレナージが施行された。
2019 年 4 月 11 日	暫定診断は右手第 3 指腱鞘炎であり、乾癬性関節炎の再燃の可能性を除外するためリウマチ科医による診察を予定することとした。 同日、腕、体幹、背部及び顔面の蕁麻疹が悪化した。また、口唇に血管浮腫が認められた。
2019 年 4 月 12 日	右手第 3 指感染性腱鞘炎に対して、切開及びドレナージが施行された。2 回目の創傷培養検査の結果は陰性であった。1 回目の切開及びドレナージによる創傷培養検査の結果でグラム陽性球菌が検出されたことから、vancomycin を中止し、Unasyn の投与を開始した。 入院中、被験者の呼吸状態及び血行動態は安定していた。治験担当医師は腱鞘炎の要因として乾癬性関節炎の再燃の可能性を挙げた。被験者は最近の日常生活（猫、犬、植物又は旅行）に変化はなく、右手第 3 指の直接的な外傷もないとした。治療薬として、paracetamol が投与された。

2019 年 4 月 14 日	被験者は退院した。退院時処方は、感染性腱鞘炎に対する経口 penicillin、アレルギー反応疑いのフォローアップとしての prednisone であった。
2019 年 4 月 15 日	蕁麻疹の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 4 月 17 日	感染性腱鞘炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 6 月 26 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 7 月 9 日	非重篤な有害事象として、麦粒腫が発現した。
2019 年 7 月 30 日	最終来院。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	麦粒腫の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

（3） ウステキヌマブ群

【被験者番号：[redacted]-06036（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：椎間板突出】

被験者番号：[redacted]-06036	性別：男性	年齢：55 歳	罹病期間：20.55 年
既往歴		合併症	
椎間板突出（LLS 椎間板突出、2 回）、椎間板手術（2 回）		腹部膨満	
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
第 4・第 5 腰椎の椎間板突出（椎間板突出）	55 日	ウステキヌマブ	13 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（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）	
椎間板突出（重篤）		—	
処置及び経過			
2018 年 6 月 26 日	本試験に参加。		
2018 年 7 月 23 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与を受けた。		
2018 年 9 月 15 日	重篤な有害事象として、椎間板突出が発現した。 椎間板突出は第 4 及び第 5 腰椎に認められた。		
2018 年 9 月 17 日	臨床検査の結果、血中カルシウムは 2.71mmol/L（基準範囲：2.10～2.55mmol/L）であった。		
2018 年 9 月 24 日	被験者は入院した。		
2018 年 9 月 25 日	被験者は第 4 椎間板（左）の神経根ブロック治療を受けた。		
2018 年 9 月 27 日	第 4/5 椎間板（左）の腐骨摘出術が施行された。治療薬として、ibuprofen、fentanyl、propofol、atracurium、pantoprazole、Novalgin、Tilidin、Clexane 及び desflurane が投与された。 椎間板突出の転帰は「回復（後遺症あり）」であり、治験薬と関連なしと判断された。		
2018 年 10 月 1 日	被験者は退院した。		
2019 年 4 月 29 日	ウステキヌマブ最終投与。		
2019 年 7 月 29 日	最終来院。 被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。		

【被験者番号：[redacted]-05847（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：肺炎】

被験者番号：[redacted]-05847	性別：男性	年齢：34 歳	罹病期間：15.36 年
既往歴		合併症	
—		2 型糖尿病、高血圧、ジルベール症候群	
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
肺炎（肺炎）	180 日	ウステキヌマブ	13 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）	
気管支炎、肺炎（重篤）、鼻咽頭炎		amoxi-clavulanico、glimepiride、nebivolol、metformin、telmisartan	

処置及び経過	
2018 年 5 月 16 日	本試験に参加。
2018 年 6 月 13 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与を受けた。
2018 年 12 月 2 日	非重篤な有害事象として、鼻咽頭炎が発現した。
2018 年 12 月 6 日	鼻咽頭炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 非重篤な有害事象として、気管支炎が発現した。治療薬として、amoxi-clavulanico が投与された。
2018 年 12 月 9 日	気管支炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 重篤な有害事象として、肺炎が発現した。
年月日不明	被験者は入院した。更なる情報は得られなかった。
2018 年 12 月 21 日	肺炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 12 月 27 日	ウステキヌマブ最終投与。
2019 年 3 月 6 日	最終来院（中止来院）。 被験者は同意を撤回して試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]-06287（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：痔核】

被験者番号：[redacted]-06287	性別：男性	年齢：40 歳	罹病期間：19.62 年
既往歴		合併症	
左膝関節靭帯再建		胃潰瘍	
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
痔核悪化（痔核）	145 日	ウステキヌマブ	1 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）	
肛門そう痒症（2 回）、痔核（1 回目、非重篤）、痔核（2 回目、重篤）、口腔ヘルペス、せつ（2 回）、湿疹、そう痒症		他の皮膚用製剤（組成不明）	

処置及び経過	
2018 年 8 月 1 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 16 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与を受けた。
2018 年 9 月 1 日	非重篤な有害事象として、肛門そう痒症（1 回目）が発現した。
2018 年 11 月 7 日	非重篤な有害事象として、痔核（1 回目）が発現した。治療薬として、他の皮膚用製剤（組成不明）が投与された。
2019 年 1 月 7 日	肛門そう痒症（1 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 重篤な有害事象として、痔核（2 回目、痔核の悪化）が発現した。 被験者は痔核の悪化のため入院し、痔核切除が施行された。治療薬として、oak bark extract、metamizole 及び Skudexa が投与された。更なる情報は得られなかった。 痔核（2 回目、重篤）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 5 月 3 日	非重篤な有害事象として、肛門そう痒症（2 回目）が発現した。治療薬として、Emolium が投与された。
2019 年 5 月 23 日	ウステキヌマブ最終投与。
2019 年 8 月 14 日	最終来院。 被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	肛門そう痒症（2 回目）の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-05990（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：水頭症】

被験者番号：[redacted]-05990	性別：女性	年齢：38 歳	罹病期間：29.25 年
既往歴		合併症	
—		—	
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
水頭症（水頭症）	205 日	ウステキヌマブ	継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	投与中断	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）	
変形性脊椎症、頭痛、水頭症（重篤）、感覚鈍麻、錯感覚		desogestrel、diclofenac	

処置及び経過

2018 年 6 月 18 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 2 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与を受けた。
2018 年 10 月 29 日	非重篤な有害事象として、感覚鈍麻が発現した。治療薬として、diclofenac が投与された。被験者は頭痛及び左手のしびれ感を認めた。救急救命室を受診した。X 線検査が実施された（結果は未報告）。
2019 年 1 月 22 日	重篤な有害事象として、水頭症が発現した。 頭部 CT 検査の結果、外傷、癌、出血及び増殖の徴候は認められなかったが、脳室系が拡張していた。正常圧水頭症と診断され、脳神経外科手術の緊急性はないと判断された。治験実施施設は、被験者の状態が悪化しなかったことを確認した。
2019 年 2 月 12 日	治験薬の投与を中断した。
2019 年 2 月 28 日	治験薬投与再開。
2019 年 4 月 3 日	非重篤な有害事象として、変形性脊椎症、錯感覚及び頭痛が発現した。被験者は入院した。治療薬として、amitriptyline 及び pregabalin が投与された。胸部 X 線検査、脊椎 MRI 検査、脳血管造影術、臨床検査（D ダイマー、ボレリア症、脂質を含む）及び心電図検査が実施された（結果は未報告）。
2019 年 4 月（日付不明）	胸部 X 線検査の結果に顕著な異常は認められなかった。
2019 年 4 月 8 日	頸椎 MRI 検査の結果、第 4、第 5、第 6 及び第 7 頸椎並びに第 1 胸椎に軽度の椎間板症が認められたが、狭窄はなかった。脳 MRI 検査の結果、軽度の拡張が認められた。活動性水頭症は認められなかったが、脳神経外科的処置が必要な軽度の拡張が認められた。入院中、被験者に個人的な理由による気分低下の徴候が認められたため、心理検査が実施された。治験担当医師は、治験期間中に自殺念慮や自殺行為の心配はないことを確認した。左上肢のしびれ感は頭痛を伴い悪化しているようであった。治療薬として、ketoprofen、mannitol 及び paracetamol が投与された。
2019 年 4 月 11 日	被験者は退院した。
2019 年 4 月 18 日	ウステキヌマブ最終投与。
2019 年 7 月 4 日	最終来院。 被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
2019 年 9 月 17 日	診断を目的に被験者は神経科に 2019 年 9 月 24 日まで入院（計画入院）した。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	水頭症、感覚鈍麻、変形性脊椎症、錯感覚及び頭痛の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で「未回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-06177（実施国：ロシア、人種：白人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：創傷感染】

被験者番号：[redacted]-06177	性別：男性	年齢：34 歳	罹病期間：3.39 年
既往歴		合併症	
—		—	
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
左手の創傷感染（創傷感染）	44 日	ウステキヌマブ	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）	
アルコール性肝炎、創傷感染（重篤）、四肢損傷、頭痛、鼻漏、そう痒症		Valeriana officinalis extract	

処置及び経過	
2018 年 7 月 19 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 7 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与を受けた。
2018 年 9 月 4 日	ウステキヌマブ最終投与。
2018 年 9 月 15 日	非重篤な有害事象として、四肢損傷（左手の損傷）が発現した。 重い物が被験者の左手に落ちてきて、損傷を受けた。
2018 年 9 月 19 日	四肢損傷の転帰は「悪化」であり、治験薬と関連なしと判断された。 重篤な有害事象として、創傷感染（左手の創傷感染）が発現した。 左手の損傷後、創傷感染が認められた。損傷が悪化したので、被験者は病院を受診し、入院した。治療薬として、Analginum 及び ceftriaxone が投与された。
2018 年 9 月 20 日	臨床検査の結果、ヘモグロビンは 152g/L、赤血球数は 4.87×10^{9}/L、白血球数は 13.68×10^{9}/L、リンパ球は 11.1%、単球は 6.6%、総蛋白は 71g/L、血糖は 5.6mmol/L、血中クレアチニンは 74.4mmol/L、血中ビリルビンは 14.8mmol/L、血中尿酸は 31.2mmol/L であった（いずれも基準範囲未報告）。尿検査の結果、比重は 1.010、白血球は 3～4（単位及び基準範囲未報告）、上皮細胞は 5～6、pH はアルカリ性、蛋白は陰性であった。
2018 年 9 月 25 日	状態は良好で被験者は退院した。創傷感染の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 11 月 21 日	非重篤な有害事象として、アルコール性肝炎が発現した。治療薬として、ursodeoxycholic acid が投与された。
2018 年 12 月 18 日	アルコール性肝炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 2 月 19 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者はアルコール性肝炎のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]-06309（実施国：英国、人種：白人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：尿路感染】

被験者番号：[redacted]-06309	性別：男性	年齢：60 歳	罹病期間：43.74 年
既往歴		合併症	
ヘリコバクター感染、狭心症、心筋梗塞、血管形成、3 つのステント挿入		心筋虚血、左室機能不全、睡眠時無呼吸症候群、高血圧、不安、非アルコール性脂肪性肝炎、ジルベール症候群	
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
尿路感染による右側腹部の筋骨格痛／尿中血及び亜硝酸塩陽性（尿路感染）	2 日	ウステキヌマブ	5 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）	
歯痛、下痢、鼻咽頭炎、尿路感染（重篤）、関節痛		calcipotriol、acetylsalicylic acid、glyceryl trinitrate、atorvastatin、ramipril、bisoprolol fumarate、diltiazem	

処置及び経過	
2018 年 8 月 2 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 23 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与を受けた。
2018 年 8 月 24 日	重篤な有害事象として、尿路感染が発現した。 右側腹部痛が発現し、被験者は救急救命室を受診した。腹部 X 線検査の結果、腎結石は除外された。最終診断は尿路感染及び筋骨格痛で、被験者は入院した。

2018 年 8 月 28 日	腎臓、尿管及び膀胱の CT 検査の結果に異常は認められなかった（尿路結石なし）。尿検査の結果、尿潜血陽性及び亜硝酸塩陽性であった。全血球数は正常であった。血液生化学検査の結果、ビリルビンは 23mmol/L（基準範囲：0～21mmol/L）であったが、その他の項目は正常であった。尿路感染に対する治療薬として、trimethoprim、paracetamol、codeine 及び Panadeine Co が投与された。被験者は退院した。退院時投薬は analgesia 及び trimethoprim であった。尿路感染の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 7 月 25 日	ウステキヌマブ最終投与。
2019 年 8 月 26 日	最終来院。 被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-06186（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：黄斑円孔】

被験者番号：[redacted]-06186	性別：男性	年齢：67 歳	罹病期間：5.17 年
既往歴		合併症	
虫垂炎		—	
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
左黄斑円孔（黄斑円孔）	66 日	ウステキヌマブ	42 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）	
高眼圧症、黄斑円孔（重篤）、背部痛		—	

処置及び経過

2018 年 7 月 23 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 6 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与を受けた。
2018 年 10 月 10 日	重篤な有害事象として、黄斑円孔が発現した。 被験者は左眼に視覚異常があることに気が付いた。
2018 年 11 月 2 日	被験者は眼科医を受診し、外科手術の必要な左黄斑円孔と診断された。眼底検査のため、oxybuprocaine 及び Mydrin P が投与された。 非重篤な有害事象として、高眼圧症が発現した。治療薬として、carteolol 及び acetazolamide が投与された。
2018 年 11 月 6 日	高眼圧症に対する治療薬として、Mikelan LA が投与された。
2018 年 11 月 14 日	左黄斑円孔の外科手術のため、被験者は入院した。
2018 年 11 月 15 日	硝子体茎離断術、水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術が施行された。
2018 年 11 月 16 日	左眼の眼圧が上昇した。治療薬として、Gatiflo、hydroxyzine、epinephrine、cyclopentolate、fluconazole、povidone-iodine、sodium chloride、triamcinolone、bupivacaine、ofloxacin、betamethasone、pentazocine、lidocaine、Diamox、fluorometholone、levofloxacin、diclofenac 及び orgadrone が投与された。
2018 年 11 月 20 日	左眼の眼圧に改善が認められ、左黄斑円孔は閉鎖した。術後、視力は改善し、被験者は左黄斑円孔から回復した。 黄斑円孔の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 11 月 23 日	被験者は退院した。
2019 年 3 月 6 日	高眼圧症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 7 月 8 日	ウステキヌマブ最終投与。
2019 年 8 月 5 日	最終来院。 被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-05881（実施国：日本、人種：アジア人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：糖尿病】

被験者番号：[redacted]-05881	性別：男性	年齢：48 歳	罹病期間：13.45 年
既往歴		合併症	
砕石		アレルギー性鼻炎、高血圧、肝機能異常、高尿酸血症、尿管結石症、糖尿病、非アルコール性脂肪性肝炎、脾腫	
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
糖尿病の悪化（糖尿病）	197 日	ウステキヌマブ	86 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）	
糖尿病（重篤）		perindopril、febuxostat、hydrocortisone、heparinoid	

処置及び経過

2018 年 5 月 22 日	本試験に参加。
2018 年 6 月 12 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与を受けた。
2018 年 10 月 2 日	血糖は 147mg/dL（基準範囲：74～139mg/dL）であった。
2018 年 10 月 30 日	治験薬投与前の血糖は 249mg/dL であった。
2018 年 11 月 27 日	血糖は 252mg/dL であった。
2018 年 12 月 25 日	重篤な有害事象として、糖尿病（糖尿病の悪化）が発現した。 被験者は Week 28 来院のため治験実施施設を受診した。臨床検査の結果、血糖は 302mg/dL（高値）、ヘモグロビン A1C（HbA1C）は 8.3%（基準範囲：4.9%～6.0%）、尿糖は 2000mg/dL（基準範囲：99mg/dL 未満）であった。 ウステキヌマブ最終投与。
2019 年 1 月 22 日	被験者は Week 32 来院のため治験実施施設を受診した。血糖は 583mg/dL、HbA1C は 10.1%、尿糖は 2000mg/dL であった。内分泌科医は、被験者は糖尿病を患っているが、糖尿病が悪化した原因は不明であるとした。肝硬変又は悪性腫瘍に関連した糖尿病の悪化の原因を特定するため、詳細な検査（ホルモン検査）と治療が予定された。治療薬として、Lantus XR solostar（insulin glargine）が投与された。
2019 年 1 月 29 日	被験者は治験実施施設を受診した。血糖は 201mg/dL、尿糖は 500mg/dL であった。insulin glargine の投与継続で血糖値が低下した。
2019 年 2 月 12 日	食事の変更により血糖値のコントロールは良好であった。空腹時血糖は 100～200mg/dL、ランダム血糖は 182mg/dL、尿糖は 250mg/dL であった。
2019 年 3 月 11 日	詳細な検査及び治療を実施して糖尿病の悪化の原因を特定するため、被験者は入院した。 乾癬に対する治療薬として、Locoid（hydrocortisone butyrate）ointment 及び Hirudoid（heparinoids）soft ointment が投与された。
2019 年 3 月 12 日	血糖は 134mg/dL、HbA1C は 7.7%であった。
2019 年 3 月 15 日	insulin glargine の投与量が減量され、Suglat（ipragliflozin）の投与が開始された。
2019 年 3 月 18 日	血糖は 107mg/dL であった。
2019 年 3 月 20 日	食事療法により血糖値が改善した。他の血液検査項目にホルモン異常は認められなかった。胸部 CT 検査の結果で明らかな悪性腫瘍を示唆する所見は認められなかった。 糖尿病（糖尿病の悪化）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
年月日不明	血糖値のコントロールは良好で、被験者は退院した。
2019 年 5 月 15 日	最終来院（安全性追跡調査来院）。 被験者は糖尿病（糖尿病の悪化）のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]-05780（実施国：米国、人種：白人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：乳様突起炎、外耳炎、急性中耳炎、甲状腺腺腫】

被験者番号：[redacted]-05780	性別：女性	年齢：37 歳	罹病期間：11.38 年
既往歴		合併症	
コクシジオイデス症		—	
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
急性乳様突起炎（乳様突起炎） 左耳の急性外耳炎（外耳炎） 左の急性中耳炎（急性中耳炎） 濾胞性甲状腺腫（甲状腺腺腫）	乳様突起炎：207 日 外耳炎：207 日 急性中耳炎：207 日 甲状腺腺腫：207 日	乳様突起炎：ウステキヌマブ 外耳炎：ウステキヌマブ 急性中耳炎：ウステキヌマブ 甲状腺腺腫：ウステキヌマブ	乳様突起炎：6 日 外耳炎：6 日 急性中耳炎：6 日 甲状腺腺腫：117 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
乳様突起炎：高度 外耳炎：高度 急性中耳炎：高度 甲状腺腺腫：中等度	乳様突起炎：変更なし 外耳炎：変更なし 急性中耳炎：変更なし 甲状腺腺腫：投与中断	乳様突起炎：回復 外耳炎：回復 急性中耳炎：回復 甲状腺腺腫：回復	乳様突起炎：関連あり 外耳炎：関連あり 急性中耳炎：関連あり 甲状腺腺腫：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）	
乳様突起炎（重篤）、外耳炎（重篤）、急性中耳炎（重篤）、甲状腺腺腫（重篤）		—	

処置及び経過

2018 年 5 月 2 日	本試験に参加。
2018 年 5 月 18 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与を受けた。
2018 年 11 月 30 日	ウステキヌマブ最終投与。
2018 年 12 月 10 日	重篤な有害事象として、乳様突起炎、外耳炎、急性中耳炎及び甲状腺腺腫が発現した。 左耳の急性中耳炎、急性乳様突起炎及び左耳の急性外耳炎のため、被験者は入院した。入院に至った徴候及び症状は、腫脹及び疼痛であった。同日、乳酸検査が実施された（結果は未報告）。 甲状腺の濾胞性腫瘍が発現した。右葉の結節性甲状腺腫の超音波ガイド下穿刺吸引細胞診の結果、濾胞性腫瘍の疑いのある腫瘍を伴うベセスダカテゴリー4 の濾胞性病変が認められた。甲状腺全摘術が施行された。甲状腺腺腫のため、治験薬の投与を中断した。
2018 年 12 月 11 日	眼窩、トルコ鞍及び後方窩の CT 検査が実施された。
2018 年 12 月 12 日	頸部軟組織の CT 検査（造影剤なし）並びに頭部及び頸部の超音波検査が実施された。また、遊離サイロキシン検査及び甲状腺刺激ホルモン検査も実施された（結果は未報告）。 尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査の結果は陰性であった。
2018 年 12 月 14 日	CRP は 6.10mg/dL（基準範囲：0.30～1.00mg/dL）であった。
2018 年 12 月 15 日	臨床検査（全血球数、総合的な代謝パネル、肝酵素、アルブミン／グロブリン比、アニオンギャップ、グロブリン、推算糸球体濾過量）が実施された（結果は未報告）。臨床検査の結果、赤血球沈降速度は 42mm/h（基準範囲：0～20mm/h）、ALT は 85（基準範囲：5～34、単位未報告）、AST は 49（基準範囲：9～34、単位未報告）であった。治療薬として、ciprofloxacin、hydrocortisone、clindamycin、ibuprofen、Lactinex、pantoprozole 及び Bactrim が投与された。 乳様突起炎、外耳炎及び急性中耳炎の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連ありと判断された。
2018 年 12 月 28 日	治験薬（PBO）最終投与。
2019 年 4 月 5 日	甲状腺腺腫の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 4 月 8 日	左副甲状腺の病理学的検査の結果、異形成及び悪性共に陰性の良性副甲状腺組織が認められた。甲状腺全摘後の病理学的検査では、右葉に最大径 2.5cm の良性の濾胞性腺腫が認められた。腺腫様過形成で覆われた左葉に大きな変性コロイド嚢胞があり、本嚢胞からの過去の出血及び新しい出血が認められた。左右の甲状腺の残りの部分に軽度の腺腫様過形成が認められ、異形成及び悪性共に陰性であった。甲状腺摘除に対して levothyroxine が投与された。
2019 年 6 月 28 日	最終来院。 被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-06330（実施国：米国、人種：白人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：関節炎】

被験者番号：[redacted]-06330	性別：男性	年齢：52 歳	罹病期間：4.89 年
既往歴		合併症	
帯状疱疹、自動車事故		変形性関節症（左股関節の変形性関節症）、高脂血症、高血圧	
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
左股関節炎の悪化（関節炎）	297 日	ウステキヌマブ	3 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）	
関節炎（重篤）		ibuprofen、acetylsalicylic acid、tramadol	

処置及び経過

2016 年（月日不明）	自動車事故により以前よりあった股関節痛が悪化した。
2018 年 8 月 6 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 20 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与を受けた。
2019 年 5 月 28 日	ウステキヌマブ最終投与。
2019 年 6 月 12 日	重篤な有害事象として、関節炎が発現した。 左股関節炎が悪化し、人工股関節置換術が施行された。術後の左股関節 X 線検査の結果、ハードウェアの固定は良好であることが確認され、骨折及び脱臼は認められなかった。全血球数検査の結果、赤血球数低値及びヘモグロビン低値が認められた。治療薬として、Procet、acetylsalicylic acid、ferrous sulfate 及び docusate が投与された。
2019 年 6 月 14 日	被験者は退院した。 関節炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 6 月 24 日	被験者は歩行器での歩行が可能で、若干の痛みがあった。可動性は良好であり、熱はなかった。同日、理学療法を開始した。
2019 年 8 月 19 日	最終来院。 被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-05927（実施国：米国、人種：白人）、投与群：ウステキヌマブ群、有害事象名：脛骨骨折】

被験者番号：[redacted]-05927	性別：男性	年齢：40 歳	罹病期間：19.45 年
既往歴		合併症	
—		—	
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
左脛骨骨折（脛骨骨折）	212 日	ウステキヌマブ	129 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）	
尿路感染、脛骨骨折（重篤）、2 型糖尿病、高脂血症		fenofibrate、metformin	

処置及び経過

2018 年 5 月 30 日	本試験に参加。
2018 年 6 月 13 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、ウステキヌマブの初回投与を受けた。
2019 年 1 月 10 日	重篤な有害事象として、脛骨骨折が発現した。 被験者ははしごを登っている最中に屋根から転落した。同日、被験者は入院し、左脛骨骨折と診断された。整形外科的処置により脛骨が固定された。
2019 年 1 月 16 日	被験者は退院した。退院時投薬は、自宅での疼痛管理のための鎮痛剤（tramadol、gabapentin、Tylenol）であった。
2019 年 5 月 18 日	脛骨骨折の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 5 月 20 日	ウステキヌマブ最終投与。
2019 年 6 月 13 日	最終来院。 被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

6.5.10　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

本試験の無作為化被験者 567 例のうち、108 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を表 6.5-33（導入期間、RS）及び表 6.5-34（維持期間、MS）に示した。

日本人集団では、試験参加の文書同意が得られた 122 例についてスクリーニング検査を実施した。このうち、スクリーニング脱落となった 14 例を除く 108 例（BKZ 320mg Q4W 群 62 例、ウステキヌマブ群 29 例、PBO/BKZ 320mg Q4W 群 17 例）が無作為に割り付けられた（PS0009 Interim CSR Table 1.1.1.1.2、Table 1.1.1.3.2）。

日本人集団で導入期間を完了した被験者は、無作為化された 108 例のうち合計 102 例（94.4%）であり、投与群別の割合は、BKZ 320mg Q4W 群 96.8%（60/62 例）、ウステキヌマブ群 93.1%（27/29 例）及び PBO/BKZ 320mg Q4W 群 88.2%（15/17 例）であった。導入期間の全被験者で報告された中止理由は、有害事象（3/108 例、2.8%）、同意撤回（2/108 例、1.9%）及び効果不十分（1/108 例、0.9%）であった（PS0009 Interim CSR Table 1.1.2.1.2）。

日本人集団で維持期間を完了した被験者は、維持期間に移行した 102 例のうち合計 93 例（91.2%）であり、投与群別の割合は、BKZ 320mg Q4W 群 91.7%（55/60 例）、ウステキヌマブ群 92.6%（25/27 例）及び PBO/BKZ 320mg Q4W 群 86.7%（13/15 例）であった。維持期間の全被験者で報告された中止理由は、有害事象（6/102 例、5.9%）、効果不十分（2/102 例、2.0%）及び同意撤回（1/102 例、1.0%）であった（PS0009 Interim CSR Table 1.1.2.2.2）。

表 6.5-33　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（導入期間）−RS

	PBO/BKZ 320mg Q4W 群	BKZ 320mg Q4W 群	ウステキヌマブ群	全被験者
	n (%)			
全体集団				
無作為化例	83 (100)	321 (100)	163 (100)	567 (100)
完了例	74 (89.2)	306 (95.3)	157 (96.3)	537 (94.7)
中止例	9 (10.8)	15 (4.7)	6 (3.7)	30 (5.3)
日本人集団				
無作為化例	17 (100)	62 (100)	29 (100)	108 (100)
完了例	15 (88.2)	60 (96.8)	27 (93.1)	102 (94.4)
中止例	2 (11.8)	2 (3.2)	2 (6.9)	6 (5.6)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
PS0009 Interim CSR Table 1.1.2.1.1、Table 1.1.2.1.2

表 6.5-34　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（維持期間）–MS

	PBO/BKZ 320mg Q4W 群	BKZ 320mg Q4W 群	ウステキヌマブ群	全被験者
	n (%)			
全体集団				
維持期間移行例	74 (100)	306 (100)	157 (100)	537 (100)
完了例	69 (93.2)	283 (92.5)	141 (89.8)	493 (91.8)
中止例	5 (6.8)	23 (7.5)	16 (10.2)	44 (8.2)
日本人集団				
維持期間移行例	15 (100)	60 (100)	27 (100)	102 (100)
完了例	13 (86.7)	55 (91.7)	25 (92.6)	93 (91.2)
中止例	2 (13.3)	5 (8.3)	2 (7.4)	9 (8.8)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、MS：維持期間解析対象集団
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period. Placebo subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
PS0009 Interim CSR Table 1.1.2.2.1、Table 1.1.2.2.2

（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（RS）を表 6.5-35 に示した。

日本人集団全体 108 例の平均年齢は 51.6 歳、性別は男性が 89 例（82.4%）、平均体重は 72.570kg 及び平均 BMI は 25.68kg/m^2 であった。また、日本人集団全体のベースラインの PASI スコア（平均値）は 22.26、病変 BSA（平均値）は 32.3%であり、すべての被験者で IGA スコアが 3（中等度）以上であった。

全体集団と比較すると、日本人集団では男性の割合がわずかに大きく、平均体重及び平均 BMI が低かった。体重が 100kg 以下であった被験者の割合は、全体集団で 72.0%であったのに対し、日本人集団では 92.6%であった（PS0009 Interim CSR Table 3.1.1.1.1、Table 3.1.1.1.2）。また、日本人集団では、平均罹病期間（12.700 年）が全体集団（17.079 年）と比較して短く、生物学的製剤の使用経験を有する被験者の割合（19.4%）が全体集団（39.0%）より小さかった。これらの被験者背景の違いによる有効性及び安全性の結果への影響は認められなかった。

表 6.5-35　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−RS

	PBO/BKZ 320mg Q4W 群	BKZ 320mg Q4W 群	ウステキヌマブ群	全被験者
全体集団	N=83	N=321	N=163	N=567
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	49.7 (13.6)	45.2 (14.0)	46.0 (13.6)	46.1 (13.9)
性別 (男性)、n (%)	60 (72.3)	229 (71.3)	117 (71.8)	406 (71.6)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	89.059 (26.402)	88.731 (23.059)	87.244 (21.078)	88.352 (23.006)
BMI (kg/m^2)、平均値 (標準偏差)	30.01 (7.55)	29.57 (7.00)	29.35 (6.43)	29.57 (6.92)
罹病期間 (年)、平均値 (標準偏差)	19.690 (13.760)	16.015 (11.611)	17.845 (11.597)	17.079 (11.998)
過去の生物学的製剤の使用あり、n (%)	33 (39.8)	125 (38.9)	63 (38.7)	221 (39.0)
PASI スコア、n	83	321	162	566
平均値 (標準偏差)	20.05 (6.81)	22.04 (8.55)	21.32 (8.29)	21.54 (8.26)
病変 BSA (%)、n	83	321	162	566
平均値 (標準偏差)	27.0 (16.3)	29.0 (17.1)	27.3 (16.7)	28.2 (16.9)
IGA スコア、n (%)				
2 (軽度)	1 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.6)	3 (0.5)
3 (中等度)	54 (65.1)	201 (62.6)	96 (58.9)	351 (61.9)
4 (重度)	28 (33.7)	119 (37.1)	66 (40.5)	213 (37.6)
日本人集団	N=17	N=62	N=29	N=108
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	53.2 (13.3)	49.7 (12.4)	54.9 (13.8)	51.6 (13.0)
性別 (男性)、n (%)	16 (94.1)	53 (85.5)	20 (69.0)	89 (82.4)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	71.901 (13.389)	74.070 (18.301)	69.754 (15.813)	72.570 (16.932)
BMI (kg/m^2)、平均値 (標準偏差)	25.06 (3.63)	25.94 (5.65)	25.50 (5.62)	25.68 (5.34)
罹病期間 (年)、平均値 (標準偏差)	10.422 (7.072)	11.963 (8.026)	15.611 (10.228)	12.700 (8.661)
過去の生物学的製剤の使用あり、n (%)	3 (17.6)	14 (22.6)	4 (13.8)	21 (19.4)
PASI スコア、平均値 (標準偏差)	20.45 (6.58)	23.10 (9.90)	21.51 (8.90)	22.26 (9.17)
病変 BSA (%)、平均値 (標準偏差)	30.3 (17.0)	33.5 (20.0)	30.9 (20.7)	32.3 (19.6)
IGA スコア、n (%)				
2 (軽度)	0	0	0	0
3 (中等度)	8 (47.1)	39 (62.9)	18 (62.1)	65 (60.2)
4 (重度)	9 (52.9)	23 (37.1)	11 (37.9)	43 (39.8)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: No subjects were younger than 18 years at date of informed consent.
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
Note: Duration of disease (years)=(Date of randomization−date of onset of plaque psoriasis)/365.25
PS0009 Interim CSR Table 3.1.1.1.1、Table 3.1.1.1.2、Table 3.1.2.1.1、Table 3.1.2.1.2

（3）　有効性

1）　複合主要評価項目

全体集団及び日本人集団の Week 16 の PASI90 改善率（RS-NRI）を表 6.5-36 に、Week 16 の IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 6.5-37 に示した。

日本人集団では、複合主要評価項目に関して全体集団の結果と一貫する結果が認められた。日本人集団の Week 16 の PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 85.5%及び PBO 群 5.9%であり、臨床的に意義のある群間差が認められ、PBO 群に対するオッズ比は 94.889 であった（95%信頼区間：10.947～822.699、名目上の p<0.001）。また、日本人集団の Week 16 の IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 82.3%及び PBO 群 0%であり、臨床的に意義のある群間差が認められ、PBO 群に対するオッズ比は 61.211 であった（95%信頼区間：7.106～527.290、名目上の p<0.001）。ウステキヌマブ群との比較でも、日本人集団では、Week 16 の PASI90 改善率がウステキヌマブ群（51.7%）と比較して高く（95%信頼区間：1.940～14.858、名目上の p<0.001）、Week 16 の IGA 0/1 改善率もウステキヌマブ群（48.3%）と比較して高かった（95%信頼区間：1.887～13.583、名目上の p<0.001）。

表 6.5-36　全体集団及び日本人集団の Week 16 の PASI90 改善率−RS（NRI）

	PBO 群	BKZ 320mg Q4W 群	ウステキヌマブ群
全体集団	N=83	N=321	N=163
PASI90 改善率			
n (%)	4 (4.8)	273 (85.0)	81 (49.7)
n/Nsub (%)	4/76 (5.3)	273/307 (88.9)	81/155 (52.3)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	99.869	—
95%信頼区間	—	34.020, 293.175	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	—	6.056	—
95%信頼区間	—	3.874, 9.466	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
リスク差 [c]	79.9	—	35.2
95%信頼区間	74.0, 85.9	—	27.0, 43.4
日本人集団	N=17	N=62	N=29
PASI90 改善率			
n (%)	1 (5.9)	53 (85.5)	15 (51.7)
n/Nsub (%)	1/15 (6.7)	53/61 (86.9)	15/27 (55.6)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	94.899	—
95%信頼区間	—	10.947, 822.699	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	—	5.369	—
95%信頼区間	—	1.940, 14.858	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
リスク差 [c]	79.7	—	33.2
95%信頼区間	65.6, 93.7	—	13.3, 53.1

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団、Uste：ウステキヌマブ

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders.

Note: Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages are calculated accordingly.

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

a Odds ratio calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

c Risk Difference: BKZ/Placebo or BKZ/Uste calculated using stratified CMH.

PS0009 Interim CSR Table 6.1.1.2.1、Table 6.1.1.2.2

表 6.5-37　全体集団及び日本人集団の Week 16 の IGA 0/1 改善率−RS（NRI）

	PBO 群	BKZ 320mg Q4W 群	ウステキヌマブ群
全体集団	N=83	N=321	N=163
IGA 0/1 改善率			
n (%)	4 (4.8)	270 (84.1)	87 (53.4)
n/Nsub (%)	4/76 (5.3)	270/307 (87.9)	87/156 (55.8)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	118.762	—
95%信頼区間	—	36.701, 384.307	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	—	4.809	—
95%信頼区間	—	3.096, 7.470	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
リスク差 [c]	78.9	—	30.4
95%信頼区間	72.9, 84.8	—	22.2, 38.7
日本人集団	N=17	N=62	N=29
IGA 0/1 改善率			
n (%)	0	51 (82.3)	14 (48.3)
n/Nsub (%)	0/15	51/61 (83.6)	14/27 (51.9)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	61.211	—
95%信頼区間	—	7.106, 527.290	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
ウステキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	—	5.063	—
95%信頼区間	—	1.887, 13.583	—
p 値 [b]	—	<0.001	—
リスク差 [c]	82.4	—	34.3
95%信頼区間	73.0, 91.9	—	13.7, 54.8

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団、Uste：ウステキヌマブ

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders.

Note: Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for IGA at the given week, and percentages are calculated accordingly.

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

Note: IGA 0/1 response is defined as Clear (0) or Almost clear (1) with at least a 2 category improvement from Baseline.

a Odds ratio calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.

b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.

c Risk Difference: BKZ/Placebo or BKZ/Uste calculated using stratified CMH.

PS0009 Interim CSR Table 6.1.1.2.1、Table 6.1.1.2.2

2）　副次評価項目

日本人集団における副次評価項目の解析結果（RS-NRI）を表 6.5-38 に示す。

有効性の副次評価項目に関しても、日本人集団では全体集団の結果と一貫する結果が認められ、乾癬の徴候、症状及び重症度が BKZ の投与により速やかかつ持続的に大きく改善した。日本人集団の Week 16 の PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 51.6%（32 例）、PBO 群 0%及びウステキヌマブ群 13.8%（4 例）であり、各投与群間で臨床的に意義のある差が認められた（PBO 群に対するオッズ比：14.647、ウステキヌマブ群に対するオッズ比：6.552、いずれも名目上の p<0.001）（PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.2）。

表 6.5-38　日本人集団における副次評価項目の解析結果−RS（NRI）

評価項目	来院	改善率			PBO 群に対する p 値 [a]	ウステキヌマブ群に対する p 値 [a]
		PBO 群 N=17 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=62 n (%)	ウステキヌマブ群 N=29 n (%)		
PASI100	Week 16	0	32 (51.6)	4 (13.8)	<0.001	<0.001
IGA 0	Week 16	0	32 (51.6)	5 (17.2)	<0.001	0.002
PASI90	Week 12	0	53 (85.5)	12 (41.4)	<0.001	<0.001
IGA 0/1	Week 12	0	48 (77.4)	13 (44.8)	<0.001	0.002
PASI75	Week 4	0	53 (85.5)	1 (3.4)	<0.001	<0.001
患者症状日誌：疼痛	n	8	51	20	—	—
	Week 16	1 (12.5)	40 (78.4)	12 (60.0)	<0.001	0.148
患者症状日誌：掻痒	n	12	54	25	—	—
	Week 16	1 (8.3)	40 (74.1)	16 (64.0)	<0.001	0.387
患者症状日誌：落屑	n	13	53	24	—	—
	Week 16	1 (7.7)	42 (79.2)	17 (70.8)	<0.001	0.475
scalp-IGA 0/1	n	17	59	26	—	—
	Week 16	2 (11.8)	49 (83.1)	17 (65.4)	<0.001	0.040
PASI90	Week 52	—	50 (80.6)	14 (48.3)	—	0.003
IGA 0/1	Week 52	—	46 (74.2)	13 (44.8)	—	0.007

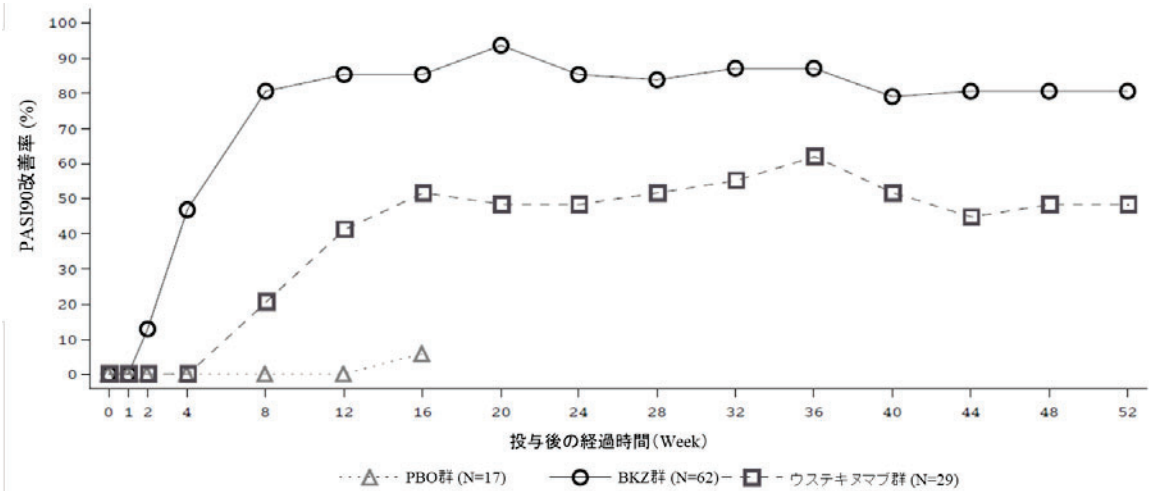
BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、PSD：患者症状日誌、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders.
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period. Placebo subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: (Scalp) IGA response is defined as clear or almost clear with at least two category improvement from Baseline.
Note: PSD score for each item is an average value of the week prior to the visit. Analysis is limited to subjects with a Baseline score at or above the given threshold score.
a Nominal p-values. P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.2

3）　その他の評価項目

日本人集団における PASI90 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.5-9 に、PASI100 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.5-10 に、IGA 0/1 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.5-11 に示した。

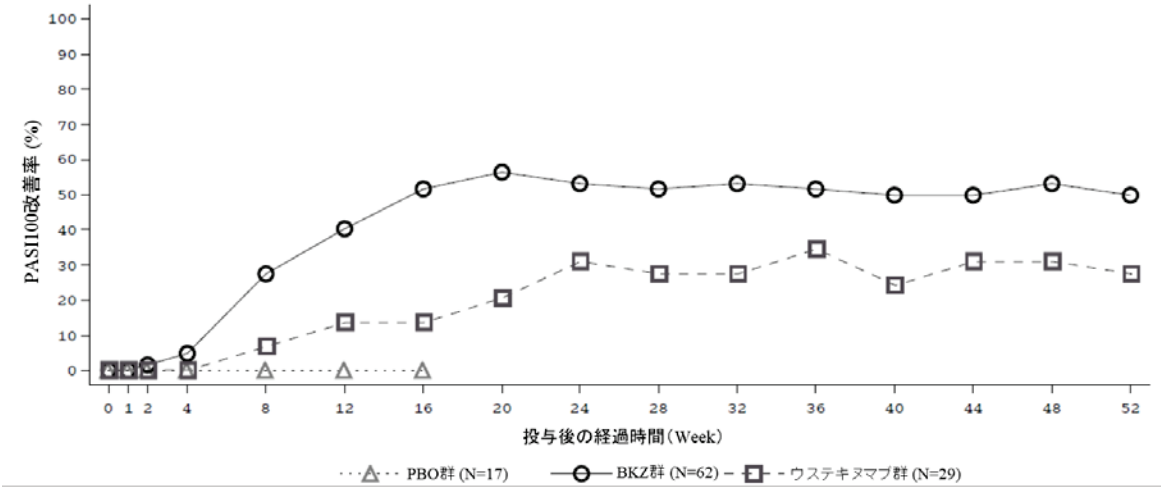
日本人集団では PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率がいずれも Week 52 まで持続し、Week 52 の PASI90 改善率は BKZ 320mg Q4W 群 80.6%（50/62 例）及びウステキヌマブ群 48.3%（14/29 例）（オッズ比：4.186、名目上の p=0.003）、Week 52 の IGA 0/1 改善率はそれぞれ 74.2%（46/62 例）及び 44.8%（13/29 例）（オッズ比：3.501、名目上の p=0.007）で、ウステキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった（PS0009 Interim CSR Table 6.2.1.1.2）。PASI100 改善率も Week 52 まで持続し、Week 52 に BKZ 320mg Q4W 群 50.0%（31/62 例）及びウステキヌマブ群 27.6%（8/29 例）であった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.8.2）。また、Week 16 に PBO 投与から BKZ 投与に切り替えた被験者では、PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率（MS-NRI）が切替え後最初の評価時点に速やかに上昇し、改善は Week 52 まで持続して Week 52 には BKZ 320mg Q4W 群とおおむね同程度の有効性が認められた（PS0009 Interim CSR Table 6.3.1.2.2、Table 6.3.4.4.2）。

図 6.5-9　日本人集団における PASI90 改善率の推移−RS（NRI）



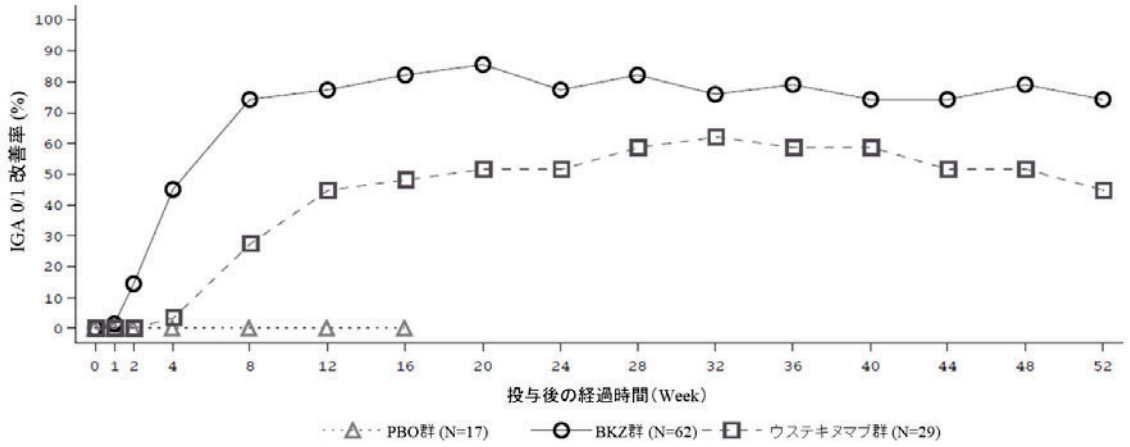
BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Placebo group only goes to Week 16 as subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders (NRI).
PS0009 Interim CSR Figure 1.1.1.2

図 6.5-10　日本人集団における PASI100 改善率の推移−RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Placebo group only goes to Week 16 as subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders (NRI).
PS0009 Interim CSR Figure 1.3.1.2

図 6.5-11　日本人集団における IGA 0/1 改善率の推移−RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Placebo group only goes to Week 16 as subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders (NRI).
Note: IGA response is defined as clear [0] or almost clear [1] with at least two category improvement from Baseline. Only subjects with a Baseline score of at least 2 are included.
PS0009 Interim CSR Figure 1.5.1.2

4）　関節症性乾癬に関連する評価項目

日本人集団では、ベースラインに関節症性乾癬を有していた被験者（関節症性乾癬の既往歴あり又は PASE スコア 47 以上）を対象に ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、PGADA 並びに HAQ-DI を評価した。BKZ 320mg Q4W 群では、PBO 群と比較して関節症性乾癬の徴候及び症状の改善が認められた。ただし、日本人集団で関節症性乾癬を有していた被験者は少なく、BKZ 320mg Q4W 群 15 例、ウステキヌマブ群 2 例及び PBO 群 3 例であった。

ACR20、ACR50 及び ACR70 改善を達成した被験者は、導入期間+維持期間に BKZ 320mg Q4W 群のみで認められ、改善率は Week 4～52 まで持続した。BKZ 320mg Q4W 群では、ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率（RS-NRI）が Week 4 にそれぞれ 26.7%（4/15 例）、20.0%（3/15 例）及び 6.7%（1/15 例）、Week 52 にそれぞれ 33.3%（5/15 例）、26.7%（4/15 例）及び 6.7%（1/15 例）であり、改善率は Week 4～52 まで維持された（PS0009 Interim CSR Table 6.3.10.1、Table 6.3.10.2、Table 6.3.10.3）。

PGADA スコアは、BKZ 320mg Q4W 群で Week 4 から改善が認められ、Week 16 の PGADA スコアのベースラインからの平均変化量（RS-LOCF）は−31.3 であり、PBO 群（11.0）及びウステキヌマブ群（−22.5）と比較して改善が大きかった。BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群では、Week 16 の PGADA スコアのベースラインからの平均変化量が Week 52 まで持続又は改善し、Week 52 にそれぞれ−40.2 及び−32.5 であった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.11.3.2）。

HAQ-DI スコアは、BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群で改善が認められ、Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量（RS-LOCF）はそれぞれ−0.4083 及び−0.5625 であり、PBO 群では−0.1667 であった。BKZ 320mg Q4W 群及びウステキヌマブ群では、Week 16 の HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量が Week 52 まで持続し、Week 52 にそれぞれ−0.4000 及び−0.5000 であった（PS0009 Interim CSR Table 6.3.17.3.2）。

5） 部分集団解析

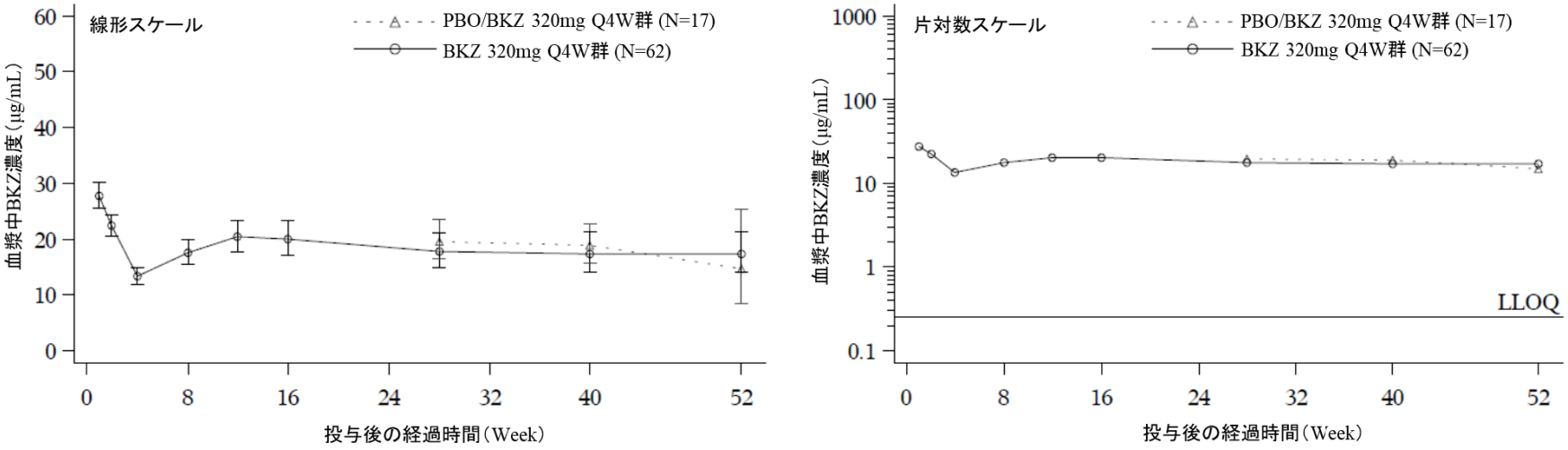
日本人集団の一部の部分集団では被験者数が相対的に少ないものの、すべての部分集団において、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関して、BKZ 320mg Q4W 群と PBO 群との間に臨床的に意義のある差が認められた（PS0009 Interim CSR Table 6.4.2.1.2、Table 6.4.4.1.2）。

（4） 薬物動態

日本人集団における導入期間+維持期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 6.5-12 に示した。

血漿中 BKZ 濃度を日本人集団（PS0009 Interim CSR Figure 1.9.1.2、Table 7.1.1.1.2）と全体集団［図 6.5-8（PS0009 Interim CSR Figure 1.9.1.1）、Table 7.1.1.1.1］で比較した結果、同様の推移が認められた。

図 6.5-12　日本人集団における導入期間+維持期間の幾何平均血漿中 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、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ are replaced by the value of LLOQ/2=0.125ug/ml in the calculations of geometric mean and confidence intervals.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint.
Note: Subjects summarized by randomized treatment groups. Placebo subjects switched to BKZ 320mg Q4W in the Maintenance Treatment Period.
PS0009 Interim CSR Figure 1.9.1.2

（5） 免疫原性

日本人集団では、免疫原性の結果に全体集団の結果と同様の傾向が認められた。

日本人集団では、BKZ 320mg Q4W 群でベースラインに抗 BKZ 抗体陽性であった被験者は 2/62 例（3.2%）であった。BKZ 320mg Q4W 群で導入期間のいずれかの評価時点に抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は 10/62 例（16.1%）であり、導入期間+維持期間では 17/62 例（27.4%）であった。PBO/BKZ 320mg Q4W 群で、Week 16 に PBO 投与から BKZ 投与に切替え後いずれかの評価時点に抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は 4/15 例（26.7%）であった（PS0009 Interim CSR Table 10.1.1.1.2）。

日本人集団では、抗 BKZ 抗体陽性の被験者で抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度が Week 16～52 までわずかに低かった（PS0009 Interim CSR Figure 1.9.2.2）。Week 16 及び 52 の PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率に対して、抗 BKZ 抗体陽性による明らかな影響は認められなかった（PS0009 Interim CSR Table 6.4.2.2.2、Table 6.4.3.2.2、Table 6.4.4.2.2）。

（6） 安全性

全体集団及び日本人集団の導入期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 6.5-39 に、導入期間+維持期間の有害事象発現例数の概要（AMS）を表 6.5-40 に示した。

日本人集団では、導入期間のすべての有害事象発現率が PBO 群（7 例、41.2%）及びウステキヌマブ群（17 例、58.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（40 例、64.5%）で高かった。重篤な有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W 群 1.6%（1 例）、PBO 群 0%、ウステキヌマブ群 3.4%（1 例）であり、投与群間で同程度であった。導入期間+維持期間では、すべての有害事象発現率は全 BKZ 投与 84.4%（65 例）、BKZ 320mg Q4W 群 85.5%（53 例）及びウステキヌマブ群 79.3%（23 例）、重篤な有害事象発現率はそれぞれ 6.5%（5 例）、6.5%（4 例）及び 6.9%（2 例）であり、いずれの発現率も投与間で同程度であった。導入期間及び維持期間に死亡の報告はなかった。

導入期間+維持期間に日本人集団で認められた重篤な有害事象は、全 BKZ 投与で食道カンジダ症、上腕骨骨折、頭蓋内動脈瘤、アルコール症及び鼻出血が各 1/77 例（1.3%）、ウステキヌマブ群で黄斑円孔及び糖尿病が各 1/29 例（3.4%）であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.3.3.2）。重篤な有害事象の詳細は 6.5.9.2 項に示した。

導入期間+維持期間に治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、全体集団［全 BKZ 投与 37.2%（147 例）、ウステキヌマブ群 20.2%（33 例）］と比較して日本人集団［全 BKZ 投与 42.9%（33 例）、ウステキヌマブ群 27.6%（8 例）］で高かった。

表 6.5-39　全体集団及び日本人集団の導入期間の有害事象発現例数の概要−SS

	PBO 群 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W 群 n (%) [#]	ウステキヌマブ群 n (%) [#]
全体集団	N=83	N=321	N=163
すべての有害事象	39 (47.0) [88]	181 (56.4) [476]	83 (50.9) [165]
重篤な有害事象	2 (2.4) [3]	5 (1.6) [6]	5 (3.1) [7]
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (7.2) [6]	6 (1.9) [6]	3 (1.8) [5]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	8 (9.6) [15]	79 (24.6) [145]	19 (11.7) [31]
高度の有害事象	3 (3.6) [3]	5 (1.6) [6]	3 (1.8) [5]
死亡	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.6) [3]
死亡に至った有害事象	1 (1.2) [1]	1 (0.3) [1]	1 (0.6) [3]
日本人集団	N=17	N=62	N=29
すべての有害事象	7 (41.2) [11]	40 (64.5) [96]	17 (58.6) [38]
重篤な有害事象	0	1 (1.6) [1]	1 (3.4) [1]
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (5.9) [1]	1 (1.6) [1]	1 (3.4) [1]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	1 (5.9) [1]	19 (30.6) [29]	5 (17.2) [7]
高度の有害事象	0	0	1 (3.4) [1]
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、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 one TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
PS0009 Interim CSR Table 8.1.1.1.1、Table 8.1.1.1.2

表 6.5-40　全体集団及び日本人集団の導入期間+維持期間の有害事象発現例数の概要−AMS

	全 BKZ 投与 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W 群 n (%) [#]	ウステキヌマブ群 n (%) [#]
全体集団	N=395	N=321	N=163
すべての有害事象	323 (81.8) [1318]	262 (81.6) [1109]	130 (79.8) [432]
重篤な有害事象	24 (6.1) [27]	19 (5.9) [22]	12 (7.4) [17]
治験薬の投与中止に至った有害事象	21 (5.3) [23]	18 (5.6) [20]	7 (4.3) [9]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	147 (37.2) [395]	123 (38.3) [326]	33 (20.2) [76]
高度の有害事象	20 (5.1) [24]	13 (4.0) [16]	8 (4.9) [13]
死亡	2 (0.5) [2]	2 (0.6) [2]	1 (0.6) [3]
死亡に至った有害事象	2 (0.5) [2]	2 (0.6) [2]	1 (0.6) [3]
日本人集団	N=77	N=62	N=29
すべての有害事象	65 (84.4) [304]	53 (85.5) [251]	23 (79.3) [84]
重篤な有害事象	5 (6.5) [5]	4 (6.5) [4]	2 (6.9) [2]
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (7.8) [7]	4 (6.5) [5]	2 (6.9) [2]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	33 (42.9) [81]	25 (40.3) [62]	8 (27.6) [10]
高度の有害事象	2 (2.6) [2]	1 (1.6) [1]	1 (3.4) [1]
死亡	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE in that category.
Note: BKZ 320mg Q4W group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
Note: BKZ 320mg Q4W Randomized includes all subjects who were randomized to BKZ at Baseline.
PS0009 Interim CSR Table 8.1.1.3.1、Table 8.1.1.3.2

日本人集団で導入期間及び導入期間+維持期間に認められた有害事象のうち、PT 別の発現率がいずれかの投与群で 5%超の有害事象をそれぞれ表 6.5-41（SS）及び表 6.5-42（AMS）に示した。日本人集団の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。

日本人集団では、SOC「皮膚および皮下組織障害」を除き、有害事象発現率に全体集団の結果と同様の結果が認められた。「皮膚および皮下組織障害」の発現率は全体集団と比較して日本人集団で高く、導入期間の日本人集団では BKZ 320mg Q4W 群 27.4%（17/62 例）、PBO 群 11.8%（2/17 例）及びウステキヌマブ群 17.2%（5/29 例）、全体集団ではそれぞれ 14.3%（46/321 例）、10.8%（9/83 例）及び 9.2%（15/163 例）であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.1.1、Table 8.1.2.1.2）。導入期間+維持期間でも「皮膚および皮下組織障害」の発現率は日本人集団で高く、日本人集団の全 BKZ 投与 41.6%（32/77 例）及びウステキヌマブ群 31.0%（9/29 例）であり、全体集団ではそれぞれ 22.3%（88/395 例）及び 16.6%（27/163 例）であった（PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.3.1、Table 8.1.2.3.2）。

また、臨床検査値、12 誘導心電図、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（PS0009 Interim CSR Table 9.1.1.1.2、Table 9.1.1.2.2、Table 9.1.2.2.2、Table 9.1.2.4.2、Table 9.2.1.1.2、Table 9.3.1.1.2、Table 9.3.1.2.2）。

表 6.5-41　日本人集団の導入期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）−SS

SOC PT	PBO 群 N=17 100 人年=0.05	BKZ 320mg Q4W 群 N=62 100 人年=0.19	ウステキヌマブ群 N=29 100 人年=0.09
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	7 (41.2) [11] 192.24 (77.29, 396.08)	40 (64.5) [96] 354.70 (253.40, 483.00)	17 (58.6) [38] 301.57 (175.67, 482.84)
胃腸障害	1 (5.9) [1] 19.23 (0.49, 107.16)	8 (12.9) [8] 46.83 (20.22, 92.27)	2 (6.9) [2] 23.42 (2.84, 84.60)
腸炎	1 (5.9) [1] 19.23 (0.49, 107.16)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (11.8) [2] 41.74 (5.06, 150.79)	27 (43.5) [37] 185.27 (122.09, 269.55)	5 (17.2) [5] 59.31 (19.26, 138.42)
蜂巣炎	1 (5.9) [1] 20.21 (0.51, 112.62)	0	1 (3.4) [1] 11.47 (0.29, 63.89)
口腔カンジダ症	0	6 (9.7) [6] 32.67 (11.99, 71.10)	0
鼻咽頭炎	1 (5.9) [1] 19.63 (0.50, 109.35)	8 (12.9) [9] 44.39 (19.17, 87.47)	2 (6.9) [2] 23.33 (2.83, 84.28)
代謝および栄養障害	1 (5.9) [1] 20.06 (0.51, 111.75)	1 (1.6) [1] 5.30 (0.13, 29.52)	2 (6.9) [2] 23.69 (2.87, 85.56)
糖尿病	1 (5.9) [1] 20.06 (0.51, 111.75)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (23.5) [5] 88.60 (24.14, 226.85)	1 (1.6) [1] 5.27 (0.13, 29.34)	7 (24.1) [8] 91.28 (36.70, 188.07)
滑液包炎	1 (5.9) [1] 19.75 (0.50, 110.06)	0	1 (3.4) [1] 11.57 (0.29, 64.44)
関節痛	1 (5.9) [1] 19.63 (0.50, 109.35)	0	0
筋炎	1 (5.9) [1] 20.15 (0.51, 112.25)	0	0
筋肉痛	0	0	2 (6.9) [2] 23.17 (2.81, 83.69)
筋痙縮	1 (5.9) [1] 20.09 (0.51, 111.94)	0	0
滑液嚢腫	1 (5.9) [1] 19.11 (0.48, 106.49)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (10.3) [3] 37.60 (7.75, 109.89)
口腔咽頭痛	0	0	2 (6.9) [2] 24.20 (2.93, 87.41)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.8) [2] 42.72 (5.17, 154.32)	17 (27.4) [21] 101.57 (59.17, 162.63)	5 (17.2) [5] 60.27 (19.57, 140.66)
ざ瘡	0	4 (6.5) [4] 21.07 (5.74, 53.95)	0
乾癬	2 (11.8) [2] 42.72 (5.17, 154.32)	1 (1.6) [1] 5.24 (0.13, 29.17)	1 (3.4) [1] 11.76 (0.30, 65.54)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.1.2

表 6.5-42　日本人集団の導入期間+維持期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）−AMS

SOC PT	全 BKZ 投与 N=77 100 人年=0.70	ウステキヌマブ群 N=29 100 人年=0.27
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての有害事象	65 (84.4) [304] 252.75 (195.07, 322.16)	23 (79.3) [84] 205.15 (130.05, 307.82)
胃腸障害	22 (28.6) [25] 37.42 (23.45, 56.66)	4 (13.8) [6] 16.24 (4.42, 41.57)
齲歯	5 (6.5) [5] 7.44 (2.42, 17.36)	1 (3.4) [1] 3.77 (0.10, 21.02)
感染症および寄生虫症	49 (63.6) [114] 123.40 (91.29, 163.14)	14 (48.3) [25] 67.66 (36.99, 113.52)
口腔カンジダ症	13 (16.9) [18] 20.83 (11.09, 35.63)	0
インフルエンザ	5 (6.5) [5] 7.35 (2.39, 17.16)	3 (10.3) [3] 11.46 (2.36, 33.50)
毛包炎	7 (9.1) [7] 10.58 (4.25, 21.80)	0
足部白癬	6 (7.8) [6] 8.93 (3.28, 19.43)	1 (3.4) [1] 3.73 (0.09, 20.77)
鼻咽頭炎	20 (26.0) [26] 33.89 (20.70, 52.35)	7 (24.1) [10] 28.44 (11.43, 58.60)
咽頭炎	6 (7.8) [6] 9.08 (3.33, 19.77)	2 (6.9) [4] 7.58 (0.92, 27.39)
傷害、中毒および処置合併症	11 (14.3) [12] 16.98 (8.47, 30.37)	5 (17.2) [5] 20.25 (6.58, 47.26)
節足動物咬傷	0	2 (6.9) [2] 7.60 (0.92, 27.46)
筋骨格系および結合組織障害	13 (16.9) [19] 20.14 (10.72, 34.43)	9 (31.0) [11] 43.78 (20.02, 83.11)
関節痛	5 (6.5) [6] 7.39 (2.40, 17.24)	0
筋肉痛	0	2 (6.9) [2] 7.76 (0.94, 28.04)
背部痛	4 (5.2) [4] 5.88 (1.60, 15.05)	1 (3.4) [1] 3.77 (0.10, 21.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (13.0) [13] 15.05 (7.22, 27.68)	3 (10.3) [4] 11.93 (2.46, 34.88)
口腔咽頭痛	0	2 (6.9) [3] 7.66 (0.93, 27.67)
皮膚および皮下組織障害	32 (41.6) [50] 63.13 (43.18, 89.12)	9 (31.0) [12] 38.65 (17.67, 73.37)
ざ瘡	4 (5.2) [4] 6.00 (1.64, 15.36)	0
皮膚乾燥	4 (5.2) [4] 5.98 (1.63, 15.31)	0
湿疹	9 (11.7) [12] 14.00 (6.40, 26.58)	1 (3.4) [1] 3.78 (0.10, 21.04)
接触性皮膚炎	6 (7.8) [7] 8.85 (3.25, 19.26)	1 (3.4) [1] 3.73 (0.09, 20.78)
皮脂欠乏性湿疹	2 (2.6) [2] 2.92 (0.35, 10.53)	2 (6.9) [3] 7.60 (0.92, 27.44)

AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
Note: BKZ 320mg Q4W group also includes subjects that switched from Placebo to BKZ (only events after switch).
PS0009 Interim CSR Table 8.1.2.3.2

（7） まとめ

本試験における日本人集団の被験者の内訳及び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、日本人集団でも全体集団の結果と一貫する結果が得られ、PBO と比較して臨床的に意義のある BKZ の有効性が認められた。また、少数例での検討ではあるものの、ウステキヌマブと比較して BKZ の有効性が上回る結果が認められた。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ず、重大な心血管系事象の報告はなかった。日本人集団の PK 及び免疫原性の結果に、全体集団の結果と同様の傾向が認められた。

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）

6.6.1　試験方法

試験方法の概略を表 6.6-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 6.6-2（試験全体）及び表 6.6-3（Escape 投与）に示した。

本試験は継続中の試験であり、本文書には Week 56 までの解析結果を要約した。

表 6.6-1　試験方法の概略：PS0013 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
開発の相	第 III 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、ビメキズマブ（BKZ）を 16 週間皮下投与した時の有効性をプラセボ（PBO）と比較する 副次目的： ・ BKZ を 16 週間投与した時の有効性（PASI100 改善率）を PBO と比較する ・ BKZ を 4 週間投与した時の有効性を PBO と比較する ・ BKZ を 16 週間投与した時の被験者の自発報告による掻痒、疼痛及び落屑の変化を患者症状日誌を用いて、PBO と比較する ・ BKZ を 16 週間投与した時の頭皮乾癬の変化を PBO と比較する（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） ・ Week 16 に BKZ 投与で PASI90 改善を達成した被験者を対象に、Week 56 の有効性（PASI90 改善率）について、BKZ を継続投与した時と治療離脱した時（すなわち、Week 16 以降で PBO に再無作為化された場合）で比較する ・ BKZ を 4 週間隔（Q4W）又は 8 週間隔（Q8W）で投与した時の有効性の持続を Week 56 に評価する ・ 被験者の曝露期間で補正した、治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を評価する その他の目的： ・ Week 16 に BKZ 投与で PASI90 改善を達成した被験者を対象に、再燃（PASI75 を達成しなかった場合）が認められるまでの時間を評価する ・ 無作為化離脱期間に再燃した被験者を対象に、12 週間 Escape 投与（非盲検下で BKZ 320mg Q4W 投与）した時の有効性を評価する ・ Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった被験者（PASI スコアのベースラインから 90%以上の減少が認められなかった被験者）を対象に、12 週間 Escape 投与した時の有効性を評価する ・ BKZ の有効性を経時的に評価する ・ BKZ を無作為化離脱期間に Q4W 又は Q8W で投与した時の有効性を評価する ・ 皮膚関連の QOL の変化を評価する

項目	内容
目的 (続き)	・ 全般的な健康関連 QOL の変化を評価する ・ 爪乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに爪病変を有する被験者のみ） ・ 頭皮乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） ・ 掌蹠乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ） ・ 乾癬性関節炎のスクリーニング及び評価（PASE）質問票を用いて、関節症性乾癬の症状を評価する ・ 被験者の自発報告による関節症状の変化を評価する（ベースラインに関節症性乾癬を有する被験者のみ） ・ 患者症状日誌（全項目）を用いて、被験者の自発報告による乾癬症状の変化を Week 16 まで評価する ・ うつについて評価する ・ BKZ の PK を評価する ・ BKZ の免疫原性を評価する ・ 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（バイオマーカーサブスタディへの参加に同意した被験者のみ） ・ BKZ の安全性及び忍容性を評価する
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
試験方法	試験デザインの概要を図 6.6-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（2～5 週間）、導入期間（16 週間）、無作為化離脱期間（40 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。 本試験への参加が適格と判断された被験者は、BKZ 320mg Q4W 群又は PBO 群に 4：1 の割合で無作為に割り付けられ導入期間を開始した。Week 16 に PASI90 改善を達成した BKZ 320mg Q4W 群の被験者は、BKZ 320mg Q4W 群、BKZ 320mg Q8W 群又は PBO 群に 1：1：1 の割合で再無作為化され、無作為化離脱期間に移行した。Week 16 に PASI90 改善を達成した PBO 群の被験者は、PBO を Q4W で継続投与した。 本試験終了後、適格と判断された被験者は非盲検試験（PS0014 試験）への参加を可とした。PS0014 試験に参加する被験者は、PS0013 試験の安全性追跡調査来院は不要とした。 導入期間の Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった被験者及び無作為化離脱期間（Week 56 まで）の Week 20 以降に再燃が認められたすべての被験者は、Escape 投与（非盲検下で BKZ 320mg Q4W 投与）を 12 週間受けた。Escape 開始後 Week 12 に PASI50 を達成した被験者は、PS0014 試験への参加を可とした。
対象	中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者

項目	内容
被験者数	計画例数：約 400 例 登録解析対象集団（ES）：576 例 無作為化解析対象集団（RS）：435 例（BKZ 320mg Q4W 群 349 例、PBO 群 86 例） 安全性解析対象集団（SS）：435 例（各投与群の例数は RS と同じ） 最大の解析対象集団（FAS）：435 例（各投与群の例数は RS と同じ） Escape 投与解析対象集団（ESS）：182 例［BKZ 320mg Q4W 群 101 例（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 7 例、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 4 例、BKZ 320mg Q4W/PBO 群 67 例、BKZ/Escape BKZ 320mg Q4W 群 23 例）、PBO/Escape BKZ 320mg Q4W 群 81 例］ Week 16 レスポンダー解析対象集団（WK16ResS）：312 例（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） 実薬投与解析対象集団（AMS）：430 例［BKZ 320mg Q4W 群 349 例（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 107 例、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 103 例、BKZ 320mg Q4W/PBO 群 107 例、BKZ/Escape BKZ 320mg Q4W 群 23 例、無作為化離脱期間移行前中止 9 例）、PBO/Escape BKZ 320mg Q4W 群 81 例］ 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：428 例（BKZ 320mg Q4W 群 344 例、PBO 群 84 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）：428 例（BKZ 320mg Q4W 群 348 例、PBO 群 80 例）
主な選択基準	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)　乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法の対象となり得る者

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] 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： <u>導入期間（二重盲検）</u> 被験者は割付けに従って導入期間に以下のいずれかの投与を受けた。 · BKZ 320mg Q4W 群： BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で皮下投与する · PBO 群：PBO（2 本）を Q4W で皮下投与する <u>無作為化離脱期間（二重盲検）</u> 導入期間の Week 16 に PASI90 改善を達成した BKZ 320mg Q4W 群の被験者は、以下のいずれかの投与に再割付けされた。Week 16 に PASI90 改善を達成した PBO 群の被験者は、Week 16 以降も PBO の投与を Q4W で継続した。 · BKZ 320mg Q4W/Q4W 群：Week 16 以降も、BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で皮下投与 · BKZ 320mg Q4W/Q8W 群：Week 16 以降は、BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）及び PBO（2 本）を Q4W で交互に皮下投与 · BKZ 320mg Q4W/PBO 群：Week 16 以降は、PBO（2 本）を Q4W で皮下投与 導入期間の Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった被験者及び無作為化離脱期間（Week 56 まで）の Week 20 以降に再燃が認められたすべての被験者は、Escape 投与として非盲検下で BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で 12 週間皮下投与した。
試験期間	最長試験期間 77 週間（Escape 投与に移行しない場合） · スクリーニング期間：2～5 週間 · 二重盲検導入期間：16 週間 · 二重盲検無作為化離脱期間：40 週間 · Escape 投与（必要に応じて）：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（PS0014 試験に移行しない被験者のみ）

項目		内容
評価項目	有効性	複合主要評価項目： ・ Week 16 の PASI90 改善率（PASI スコアがベースラインから 90%以上改善した被験者の割合） ・ Week 16 の 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］ 副次評価項目： ・ Week 16 の PASI100 改善率 ・ Week 16 の 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］ ・ Week 4 の PASI75 改善率 ・ Week 16 の疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく患者症状日誌（patient symptom diary：PSD）改善率（以下、PSD 改善率） ・ Week 16 の医師による頭皮乾癬の全般的評価（scalp-IGA）0/1 改善率（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） ・ Week 56 の PASI90 改善率（Week 16 の PASI90 レスポンダーのみ） その他の評価項目： ・ PASI50、PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率 ・ 導入期間に PASI50、PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間 ・ 無作為化離脱期間に再燃が認められるまでの時間 ・ 無作為化離脱期間に再燃が認められた被験者の割合 ・ 無作為化離脱期間にリバウンド［治療離脱（すなわち、Week 16 以降で PBO に再無作為化された場合）2 ヵ月以内に PASI スコアがベースラインから 25%以上増加］が認められた被験者の割合 ・ PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 ・ PASI スコアが 1 以下、2 以下、3 以下及び 5 以下の被験者の割合 ・ IGA 0 改善率 ・ IGA 0/1 改善率 ・ IGA スコアのベースラインからの推移 ・ 病変 BSA のベースラインからの変化量及び変化率 ・ 病変 BSA が 0%、1%以下、3%以下及び 5%以下の被験者の割合 ・ IGA×BSA のベースラインからの変化量及び変化率 ・ 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）スコア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 スコアで臨床的に意味のある最小の差（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

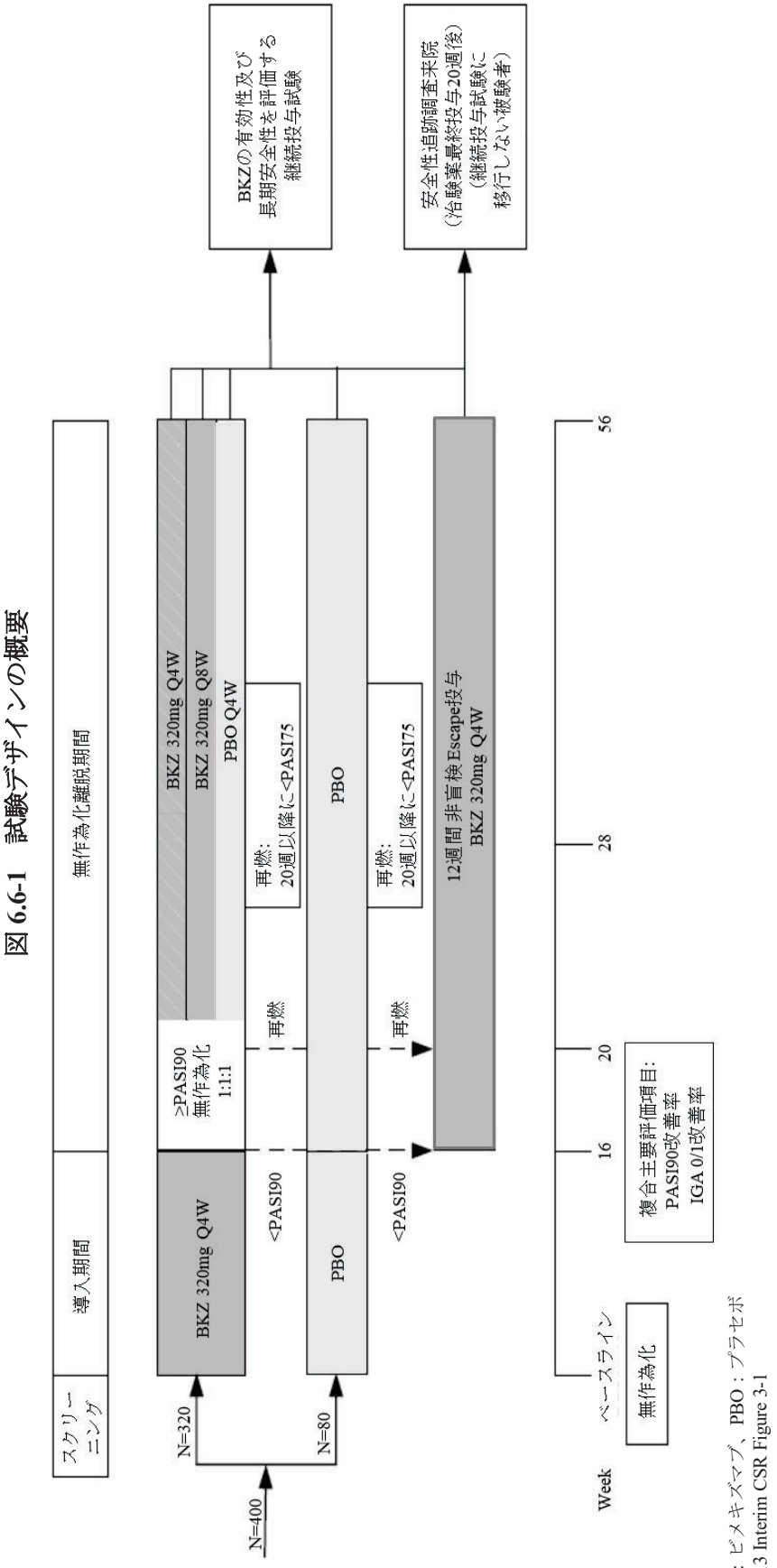
項目		内容
評価項目(続き)	有効性(続き)	・ 関節炎の視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた患者による疾患活動性の全般的評価スコアのベースラインからの変化（ベースラインの PASE スコアにより関節症性乾癬を有する被験者のみ） ・ 患者による乾癬症状重症度スコアの全般的評価のベースラインからの変化 ・ 患者症状日誌の各項目スコアの改善（ベースラインからの変化及び PSD 改善率） ・ scalp-IGA 0/1 改善率（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） ・ 修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）スコアのベースラインからの変化（ベースラインに爪病変を有する被験者のみ） ・ mNAPSI75、mNAPSI90 及び mNAPSI100 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） ・ 医師による掌蹠乾癬の全般的評価（pp-IGA） 0/1 改善率（ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ） ・ PASE 質問票スコア（機能スコア、症状スコア及び合計スコア）のベースラインからの変化 ・ PASE スコアのベースラインからの変動（スコアが 47 以上の場合、活動性関節症性乾癬であることを示す） ・ 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 ・ EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票の VAS スコア及びベースラインからの変化量
	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）
	安全性	副次評価項目： ・ 曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象 ・ 曝露期間で補正した重篤な有害事象 ・ 曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象 その他の評価項目： ・ 有害事象の重症度及び頻度 ・ バイタルサイン ・ 12 誘導心電図 ・ 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・ こころとからだの質問票（PHQ-9）

項目	内容
統計解析方法	本文書は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日でカットオフした中間報告書のデータに基づき、Week 56 までの結果がすべて含まれる。 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 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、ベースラインの複合主要有効性評価項目の各データを有する被験者 ESS：Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった又は無作為化離脱期間に再燃が認められたため、Escape 投与として BKZ 320mg を 1 回以上投与された被験者 WK16ResS：Week 16 に PASI90 改善を達成し、無作為化離脱期間（Week 16 以降）に治験薬を 1 回以上投与された被験者 AMS：実薬（BKZ）を 1 回以上投与された被験者 PPS：RS のうち、複合主要有効性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、薬物濃度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、定量可能な治験薬投与後の血漿中薬物濃度の測定結果を 1 回以上得られた被験者 解析方法： ベースライン値は、特に記載のない限り治験薬の初回投与前（初回投与日も含む）に入手した直近の測定値と定義した。Week 16 に再割付けされた被験者では、無作為化離脱期間のベースラインからの変化量は、ベースライン来院と Week 16 来院の両方に対して評価した。Week 16 来院に対する評価では、ベースライン値は、無作為化離脱期間の初回投与前に入手した直近の測定値と定義した。Escape 投与に移行した被験者では、Escape 投与のベースライン値を、Escape 投与期間の初回投与前に入手した直近の測定値と定義した。 有効性： 複合主要評価項目及び特定の副次評価項目の統計解析は、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールし、多重性を考慮した。 BKZ と PBO を比較する仮説（H_1、H_2、H_3、H_4、H_5、H_6、H_7、H_8、H_9 及び H_{10}）を、両側有意水準 0.05 で検定した。 最初の 2 つの仮説（H_1 及び H_2）では、複合主要評価項目に対応する仮説検定として、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に関して PBO に対する BKZ の優越性をそれぞれ検定した。両検定の結果、両側有意水準 0.05 で仮説が棄却された場合には検定の続行が可能となり、α 値を次の順序の検定に引き続き用いた。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	以降の検定は副次評価項目に関する仮説検定であり、PBO に対する BKZ の優越性を検定した。 下図に示した一連の検定順序に従って対比較を行い、各比較の統計学的有意差検定は、先の比較において両側 5%で統計学的有意差が得られた場合に実施した。  BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、PSD：患者症状日誌 <u>複合主要評価項目：</u> 本試験の複合主要評価項目は、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率であり、RS を対象に同じ解析を行った。Week 16 の PASI スコアがベースラインと比較して 90%以上改善した被験者を PASI90 レスポンダーとし、Week 16 の IGA スコアがベースラインと比較して 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者を IGA 0/1 レスポンダーとした。主要解析では、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づき実施した。一般連関統計量に対する p 値を用いた CMH 検定により、投与群の対比較を実施した。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。 <u>副次評価項目：</u> 導入期間の各評価時点の副次評価項目は、RS を対象に解析した。2 値変数（Week 16 の PASI100 改善率及び Week 4 の PASI75 改善率を含む）は、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いて優越性を検定した。Week 56 の PASI90 改善率は、WK16ResS を対象として、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 CMH 検定に基づき解析した。Week 56 の PASI90 改善率の解析では、BKZ を継続投与した時と治療離脱した時の有効性を比較するために、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び Q4W/Q8W 群を併合し、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（Week 16 に再割付けにより BKZ から PBO 投与に切替えた被験者）と比較した。副次評価項目の解析では、複合主要評価項目の主要解析と同様に欠測値の補完に NRI 法を用いた。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	患者症状日誌の 3 項目（掻痒、疼痛及び落屑）は、それぞれ主な副次評価項目として各項目に対する有効性を確認する目的で解析した。PSD 改善率は、患者症状日誌の掻痒、疼痛及び落屑スコアがベースラインにそれぞれ 2.39、1.98 及び 2.86 以上であった被験者を対象として、Week 16 に掻痒、疼痛及び落屑スコアがベースラインからそれぞれ 2.39、1.98 及び 2.86 以上改善した被験者をレスポンダーとし、累積割合として評価した。これらの各項目の PSD 改善率の解析には、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いた。掻痒、疼痛及び落屑の各項目に対して多重性を考慮した検定手順を用いて推測統計解析を実施した。 その他の評価項目： その他の評価項目は、推測統計量及び記述統計量を用いて収集したデータを解析した。特に記載がない限り多くのデータは記述統計量のみを用いて要約した。特定の評価項目に関しては、統計学的検定を実施して推測統計量を算出した。これらの検定は、多重性を考慮した検定手順に含まれていないため、算出された p 値は名目上の値であり、多重性は考慮されなかった。 欠測値の補完は、特に記載がない限り 2 値変数には NRI 法、連続変数には多重代入（MI）のマルコフ連鎖モンテカルロ／単調回帰法を用い、いくつかの評価項目では欠測値の補完を行わないデータ（OC）を示した。 薬物動態： PK 評価項目は、PK-PPS を対象に解析した。血漿中 BKZ 濃度はすべて実測値に基づき投与群別及び評価時点別に要約し、欠測値の補完は行わなかった。 また、幾何平均、幾何変動係数及び幾何平均の 95%信頼区間を含む記述統計量を算出した。 免疫原性： 免疫原性は、AMS を対象に解析した。抗 BKZ 抗体の発現状況を被験者数及びその割合を用いて投与群別及び評価時点別に要約した。 安全性： 安全性評価項目は、SS を対象に要約した。また、WK16ResS 及び ESS も対象に要約した。 治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日まで（安全性追跡調査期間 20 週間を含む）に発現した有害事象を、治験薬投与後に発現した有害事象と定義した。スクリーニング評価以降に臨床的に重要な変化と判断された身体所見は有害事象として記録した。
治験責任医師	77 名
治験実施医療機関	77 医療機関（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）
公表文献	なし
治験実施期間	2018 年 2 月～継続中

図 6.6-1 試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
PS0013 Interim CSR Figure 3-1

表 6.6-2　観察・検査実施スケジュール

来院 [a]/Week 実施項目	SCR	導入期間							無作為化離脱期間										SFU [b]
		BL	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56/ PEOT	
文書同意取得 [c]	X																X [d]		
選択/除外基準の確認	X	X																	
尿中薬物検査	X																	X	
被験者背景	X																		
乾癬の既往歴	X																		
重要な既往歴及び合併症	X	X [e]																	
身体所見 [f,g]	X	X					X			X			X			X		X	X
身長		X																	
体重		X					X			X			X			X		X	
バイタルサイン [h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査/血液生化学検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X	X
尿検査	X	X						X		X		X		X		X		X	X
12 誘導心電図	X						X					X				X		X	
妊娠検査 [i]	X	X			X	X	X	X	X	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 [k]	X																		
胸部 X 線検査 [l]	X																		
IGRA 結核検査	X																X		
結核質問票	X	X					X			X			X			X		X	X
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [m]		X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X		X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [m]		X			X	X	X	X	X	X			X			X		X	X
ゲノム、プロテオミクス、及びメタボロミクスバイオマーカー並びにバイオマーカー候補解析用採血 [c, m]		X	X			X	X	X										X	

表 6.6-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

来院 [a]/Week 実施項目	SCR	導入期間							無作為化離脱期間										SFU [b]
		BL	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56/ PEOT	
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [c, m]		X																X	
PASI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IGA	X	X	X	X	X	X	X	X	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	X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X		X		X	
PHQ-9	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
eC-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
患者症状日誌	X	X	X	X	X	X	X	X											
scalp-IGA		X	X [n]	X [n]	X [n]	X [n]	X [n]	X [n]	X [n]	X [n]		X [n]		X [n]		X [n]		X [n]	
mNAPSI		X			X [o]	X [o]	X [o]	X [o]	X [o]	X [o]		X [o]		X [o]		X [o]		X [o]	
pp-IGA		X			X [p]	X [p]	X [p]	X [p]	X [p]	X [p]		X [p]		X [p]		X [p]		X [p]	
EQ-5D-3L		X			X	X	X	X		X		X		X		X		X	
SF-36		X			X	X	X	X		X		X		X		X		X	
患者による乾癬の全般的評価 [q]										X		X		X		X		X	
PASE		X																X	
PGADA [r]		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	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IRT [s, t]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬投与 [s, t]		X			X	X	X	X [u]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

BKZ：ビメキズマブ、BL：ベースライン、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、IMP：治験薬、PEOT：早期中止、PsA：関節症性乾癬、PSO：乾癬、SCR：スクリーニング、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows of ±3 days from the first dose to the Week 24 visit. Visit windows of ±7 days from the Week 28 visit to the Week 52 visit. The SFU Visit window was ±7 days from final dose.

b The SFU Visit occurred 20 weeks after the final dose for study participants who did not enroll in the open-label study.

c All genomic, proteomic, and metabolomics samples were stored at -80°C at the central biorepository for up to 20 years.

d A separate ICF was required to be completed for the open-label study.

e Ensure no significant changes in medical history.

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

g The physical examination was performed as per Section 4.8.4.5.

h Vital signs (sitting systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and body temperature) were to be measured prior to blood sampling, and prior to dosing, where applicable.

i Pregnancy testing consisted of serum testing at the Screening. The pregnancy test was urine at all other visits.

j Study participants 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−) were 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) was also excluded. Study participants were also tested for anti-hepatitis B surface antibody.

k The HIV test results were not recorded in the eCRF.

l Screening chest x-ray occurred within 3 months prior to the Screening Visit.

m All blood samples were taken prior to dosing.
n The scalp IGA was only assessed for those study participants with scalp involvement (scalp IGA score >0) at Baseline.
o The mNAPSI was assessed only in study participants with nail involvement (mNAPSI score >0) at Baseline.
p The pp-IGA was only assessed in study participants with palmoplantar involvement (pp-IGA score >0) at Baseline.
q The Patient Global Assessment of PSO was performed as part of the Patient Symptom Diary on a weekly basis from Screening through the Initial Treatment Period. During the Randomized-Withdrawal Period this assessment was completed at the specified clinic visits.
r The PGADA was assessed only for study participants with PsA at Baseline (defined as a past medical history of PsA or PASE ≥47).
s IMP administration was based on randomization.
t The dosing window was ±3 days relative to the scheduled dosing visit through Week 24. The dosing window is ±7 days from Week 28 through the end of the study.
u At Week 16, study participants initially randomized to BKZ 320mg Q4W who achieved PASI90 response were re-randomized 1:1:1 to BKZ 320mg Q4W, BKZ 320mg Q8W, or placebo; study participants initially randomized to placebo who achieved PASI90 response at Week 16 continued to receive placebo; and study participants who did not achieve PASI90 response at Week 16 were allocated to the escape arm.
PS0013 Interim CSR Table 3-3

表 6.6-3　Escape 投与に移行した被験者の観察・検査実施スケジュール

来院 [a]/Week	非盲検 Escape 投与期間			Escape 開始後 Week 12/ PEOT	安全性 追跡調査 [b]
実施項目	Escape 開始 ベースライン	Escape 開始後 Week 4	Escape 開始後 Week 8		
eC-SSRS	X	X	X	X	X
尿中薬物検査				X	
身体所見				X	X
体重	X			X	
バイタルサイン [c]	X	X	X	X	X
血液学的検査/血液生化学検査	X	X	X	X	X
尿検査	X			X	X
12 誘導心電図				X	
妊娠検査 [d]	X	X	X	X	X
IGRA 結核検査				X	
結核質問票				X	X
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [e]	X	X	X	X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [e]	X	X	X	X	X
ゲノム、プロテオミクス、及びメタボロミクスバイオマーカー並びにバイオマーカー候補解析用採血 [e]	X			X	
遺伝子/エピジェネティクス解析用採血 [e]				X	
PASI	X	X	X	X	X
IGA	X	X	X	X	X
病変 BSA	X	X	X	X	X
DLQI	X	X	X	X	
PHQ-9	X	X	X	X	
scalp-IGA [f]	X	X	X	X	
mNAPSI [g]	X	X	X	X	
pp-IGA [h]	X	X	X	X	
EQ-5D-3L	X			X	
SF-36	X			X	
患者による乾癬の全般的評価 [i]	X			X	
PASE	X			X	
PGADA [j]	X	X	X	X	
併用薬	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X
IRT	X	X	X	X	X
治験薬投与 [k]	X	X	X		

BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PEOT：早期中止、PsA：関節症性乾癬、SFU：安全性追跡調査

a Visit windows of ±7 days from the first dose at all visits except SFU. SFU Visit window was ±7 days from final dose.

b The SFU Visit occurred 20 weeks after the final dose for study participants who did not enroll in the open-label study.

c Vital signs (sitting systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and body temperature) were measured prior to blood sampling, and prior to dosing, where applicable.

d A urine pregnancy test was performed at every study dosing visit. Pregnancy test results must have been negative prior to administering IMP.

e All blood samples were taken prior to dosing.

f The scalp IGA was only assessed for those study participants with scalp involvement at Baseline.

g The mNAPSI was assessed only in study participants with nail involvement at Baseline.

h The pp-IGA was only assessed in study participants with palmoplantar involvement at Baseline.

i During escape treatment, this assessment was completed at each clinic visit specified.

j The PGADA was assessed only for study participants with PsA at Baseline.

k The dosing window was ±7 days relative to the scheduled dosing visit.

PS0013 Interim CSR Table 3-4

6.6.2 被験者の構成

6.6.2.1 被験者の内訳

全試験期間の被験者の内訳（ES）を図 6.6-2 に示した。

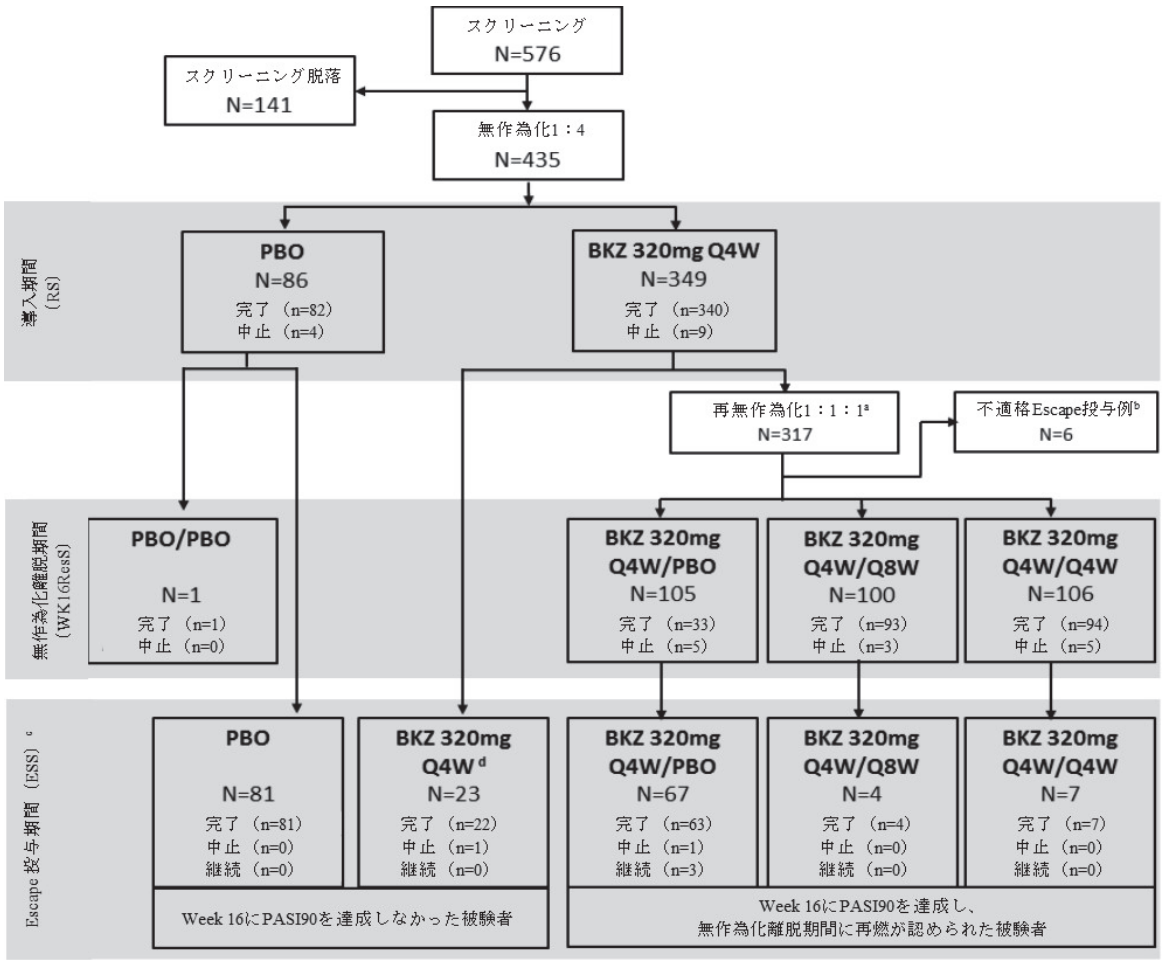
試験参加の文書同意が得られた 576 例についてスクリーニング検査を実施した。このうち、スクリーニング脱落となった 141 例（うち参加不適格 129 例）を除く、435 例（BKZ 320mg Q4W 群 349 例、PBO 群 86 例）が無作為に割り付けられた（PS0013 Interim CSR Table 1.1.1.1）。

無作為化された被験者のうち、導入期間を完了した被験者の割合はいずれの投与群も大きく、投与群別の割合は、BKZ 320mg Q4W 群 97.4%（340/349 例）及び PBO 群 95.3%（82/86 例）と同程度であった。導入期間に試験を中止した被験者の割合は小さく、いずれの投与群も同程度であった。導入期間の全被験者で最も多く報告された主な中止理由は、有害事象（5/435 例、1.1%）であった（PS0013 Interim CSR Table 1.1.2.1）。

導入期間の Week 16 に PASI90 改善を達成し、無作為化離脱期間に移行した被験者（WK16ResS）は合計 312 例（BKZ 320mg Q4W 群 311 例及び PBO 群 1 例）であった。このうち、BKZ 320mg Q4W 群の 311 例は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（106 例）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（100 例）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（105 例）に無作為に再割付けされた。導入期間に PBO 群に割り付けられ、Week 16 に PASI90 改善を達成した 1 例は、無作為化離脱期間に引き続き PBO を投与された（PBO/PBO 群）。再燃せずに無作為化離脱期間を完了した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（31.4%、33/105 例）と比較して、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（88.7%、94/106 例）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（93.0%、93/100 例）で大きかった。Escape 投与を受けた被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（63.8%、67/105 例）と比較して、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（6.6%、7/106 例）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（4.0%、4/100 例）で小さかった。無作為化離脱期間に試験を中止した被験者の割合は小さく、いずれの投与群も同程度であった。無作為化離脱期間の全被験者で最も多く報告された主な中止理由は、有害事象及び追跡不能（各 5/312 例、1.6%）であった（PS0013 Interim CSR Table 1.1.2.2）。

導入期間の Week 16 に PASI90 改善を達成しなかった又は無作為化離脱期間（Week 56 まで）の Week 20 以降に再燃が認められ、Escape 投与期間に移行した被験者は合計 182 例であった。Escape 投与期間を完了した被験者の割合は大きく、いずれの投与群も同程度であった（範囲：94.0%～100%）。無作為化離脱期間に BKZ の投与を受け、再燃が認められたため Escape 投与期間に移行した被験者は少なかった（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 7 例、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で 4 例）。無作為化離脱期間に再燃し、Escape 投与期間に移行した BKZ 320mg Q4W/PBO 群の 3 例（1.6%）は、データカットオフ時点で、試験を継続中であった。Escape 投与期間に試験を中止した被験者の割合は小さく、いずれの投与群も同程度であった。Escape 投与期間の全被験者で報告された中止理由は、有害事象及び同意撤回（各 1/182 例、0.5%）であった（PS0013 Interim CSR Table 1.1.2.3）。

図 6.6-2　全試験期間の被験者の内訳（ES）



BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団、ESS：Escape 投与解析対象集団、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団

a One study participant was re-randomized at Week 16 in error, but the study participant's last dose of IMP was at Week 8. This study participant was listed as discontinuing the study due to an adverse event with onset during the Initial Treatment Period and was thus not included in the WK16ResS and ESS.

b Incorrect escapers entered the Randomized-Withdrawal Period but later entered the escape arm without meeting the escape criteria. These study participants were excluded from the WK16ResS and ESS.

c All study participants were treated with BKZ 320mg Q4W in the Escape Treatment Period. Study participants were summarized according to randomized treatment in the Initial Treatment Period and assigned treatment in the Randomized-Withdrawal Period.

d Three study participants met escape criteria at Week 16 but entered the Escape Treatment Period at Week 20 or later. These participants were included in the ESS but were not included in the WK16ResS.

PS0013 Interim CSR Table 1.1.1.1、Table 1.1.1.2、Table 1.1.2.1、Table 1.1.2.2、Table 1.1.2.3、Listing 1.2.1.1、Listing 1.3.1.2、Listing 1.3.1.3、Listing 4.1.1.1、Listing 5.1.1.1

6.6.3　被験者背景

6.6.3.1　人口統計学的特性

導入期間の人口統計学的特性（RS）を表 6.6-4 に示した。

導入期間の人口統計学的特性は、BKZ 320mg Q4W 群及び PBO 群で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：18～81 歳）であった。被験者の多くが男性（72.0%）、白人（92.6%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（96.3%）であった。全被験者の体重の平均値は 89.31kg、BMI の平均値は 29.57kg/m^2 であった。全被験者のうち、体重が 100kg 超の被験者の割合は 26.7%（BKZ 320mg Q4W 群 25.2%、PBO 群 32.6%）であった。

表 6.6-4　人口統計学的特性−RS

		PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=435
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	43.5 (13.1)	44.5 (12.9)	44.3 (12.9)
	中央値	42.0	45.0	44.0
	最小値, 最大値	18, 77	18, 81	18, 81
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18～65 歳未満	82 (95.3)	328 (94.0)	410 (94.3)
	65～85 歳未満	4 (4.7)	21 (6.0)	25 (5.7)
	85 歳以上	0	0	0
年齢グループ、n (%)	40 歳未満	35 (40.7)	126 (36.1)	161 (37.0)
	40～65 歳未満	47 (54.7)	202 (57.9)	249 (57.2)
	65 歳以上	4 (4.7)	21 (6.0)	25 (5.7)
性別、n (%)	男性	58 (67.4)	255 (73.1)	313 (72.0)
	女性	28 (32.6)	94 (26.9)	122 (28.0)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	91.69 (22.20)	88.73 (20.59)	89.31 (20.92)
	中央値	89.30	86.00	87.00
	最小値, 最大値	57.0, 154.0	40.1, 157.9	40.1, 157.9
体重カテゴリー、n (%)	100kg 以下	58 (67.4)	261 (74.8)	319 (73.3)
	100kg 超	28 (32.6)	88 (25.2)	116 (26.7)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	173.72 (9.69)	173.62 (9.06)	173.64 (9.18)
	中央値	174.50	174.00	174.00
	最小値, 最大値	149.9, 196.0	145.0, 200.0	145.0, 200.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	30.36 (6.98)	29.38 (6.23)	29.57 (6.39)
	中央値	28.83	28.41	28.49
	最小値, 最大値	18.3, 52.7	16.1, 51.4	16.1, 52.7
人種、n (%)	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	0	0
	アジア人	5 (5.8)	13 (3.7)	18 (4.1)
	黒人	0	6 (1.7)	6 (1.4)
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	0	2 (0.6)	2 (0.5)
	白人	79 (91.9)	324 (92.8)	403 (92.6)
	その他/混血	2 (2.3)	4 (1.1)	6 (1.4)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	1 (1.2)	15 (4.3)	16 (3.7)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	85 (98.8)	334 (95.7)	419 (96.3)
地域、n (%)	アジア/オーストラリア	3 (3.5)	14 (4.0)	17 (3.9)
	中欧/東欧	40 (46.5)	160 (45.8)	200 (46.0)
	北米	34 (39.5)	140 (40.1)	174 (40.0)
	西欧	9 (10.5)	35 (10.0)	44 (10.1)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
a EudraCT age categories
PS0013 Interim CSR Table 3.1.1.1

無作為化離脱期間の人口統計学的特性（WK16ResS）は、導入期間の人口統計学的特性（RS）とおおむね同様であった。全被験者のうち、体重が 100kg 以下の被験者の割合及び中欧／東欧の被験者の割合は、導入期間（それぞれ 73.3%及び 46.0%）と比較して、無作為化離脱期間（それぞれ 77.6%及び 49.7%）でわずかに大きかった（PS0013 Interim CSR Table 3.1.1.2）。

Escape 投与期間の人口統計学的特性（ESS）は、導入期間の人口統計学的特性（RS）とおおむね同様であった（PS0013 Interim CSR Table 3.1.1.3）。

6.6.3.2 疾患特性

導入期間のベースラインの疾患特性（RS）を表 6.6-5 に示した。

導入期間の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。全被験者の PASI スコアの平均値は 20.31 及び病変 BSA の平均値は 24.5%であった。すべての被験者で IGA スコアは 3 以上であり、選択基準の要件に合致していた。乾癬関連及びその他のベースラインの疾患特性は、各投与群でおおむね同様であった。

表 6.6-5 ベースラインの疾患特性−RS

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=435
病変 BSA (%)			
平均値 (標準偏差)	24.4 (16.0)	24.6 (15.2)	24.5 (15.4)
中央値	20.0	18.0	18.0
最小値, 最大値	10, 80	10, 86	10, 86
PASI スコア			
平均値 (標準偏差)	20.13 (7.57)	20.36 (7.60)	20.31 (7.59)
中央値	17.85	18.00	18.00
最小値, 最大値	12.1, 44.8	12.0, 49.5	12.0, 49.5
mNAPSI スコア [a]			
n	50	210	260
平均値 (標準偏差)	21.1 (21.6)	20.4 (21.4)	20.6 (21.4)
中央値	14.0	13.0	13.0
最小値, 最大値	1, 118	1, 120	1, 120
PGADA スコア [b]			
平均値 (標準偏差)	28.7 (26.8)	23.7 (27.8)	24.7 (27.7)
中央値	23.5	8.0	12.0
最小値, 最大値	0, 98	0, 100	0, 100
PGADA スコアカテゴリー[b]、n (%)			
0	13 (15.1)	66 (18.9)	79 (18.2)
0 超	73 (84.9)	283 (81.1)	356 (81.8)
DLQI スコア			
平均値 (標準偏差)	11.3 (6.9)	10.4 (6.3)	10.6 (6.4)
中央値	10.0	9.0	10.0
最小値, 最大値	1, 30	0, 29	0, 30
DLQI スコアカテゴリー、n (%)			
0	0	3 (0.9)	3 (0.7)
0 超	86 (100.0)	346 (99.1)	432 (99.3)
罹病期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	19.09 (12.77)	19.57 (13.25)	19.48 (13.15)
中央値	16.44	17.32	17.22
最小値, 最大値	1.2, 59.6	0.7, 67.5	0.7, 67.5
罹病期間、n (%)			
中央値 (17.22 年) 未満	46 (53.5)	171 (49.0)	217 (49.9)
中央値 (17.22 年) 以上	40 (46.5)	178 (51.0)	218 (50.1)
IGA スコア、n (%)			
3 (中等度)	62 (72.1)	242 (69.3)	304 (69.9)
4 (重度)	24 (27.9)	107 (30.7)	131 (30.1)

表 6.6-5　ベースラインの疾患特性−RS（続き）

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=435
PASI スコアカテゴリー、n (%)			
20 未満	57 (66.3)	217 (62.2)	274 (63.0)
20 以上	29 (33.7)	132 (37.8)	161 (37.0)
爪病変、n (%)			
あり	50 (58.1)	210 (60.2)	260 (59.8)
なし	36 (41.9)	139 (39.8)	175 (40.2)
頭皮病変、n (%)			
あり	78 (90.7)	319 (91.4)	397 (91.3)
なし	8 (9.3)	30 (8.6)	38 (8.7)
掌蹠病変、n (%)			
あり	39 (45.3)	122 (35.0)	161 (37.0)
なし	47 (54.7)	227 (65.0)	274 (63.0)
過去の生物学的製剤の使用、n (%)			
あり	37 (43.0)	155 (44.4)	192 (44.1)
なし	49 (57.0)	194 (55.6)	243 (55.9)
過去の TNF 阻害薬の使用、n (%)			
あり	10 (11.6)	57 (16.3)	67 (15.4)
なし	76 (88.4)	292 (83.7)	368 (84.6)
光線療法又は光化学療法の経験、n (%)			
あり	28 (32.6)	129 (37.0)	157 (36.1)
なし	58 (67.4)	220 (63.0)	278 (63.9)
乾癬に対する全身療法の経験、n (%)			
あり	71 (82.6)	276 (79.1)	347 (79.8)
なし	15 (17.4)	73 (20.9)	88 (20.2)
患者症状日誌：疼痛 [c]			
n	74	306	380
平均値 (標準偏差)	5.621 (2.901)	5.399 (2.908)	5.443 (2.904)
中央値	6.343	5.571	5.714
最小値, 最大値	0, 10	0, 10	0, 10
患者症状日誌：掻痒 [c]			
n	74	306	380
平均値 (標準偏差)	6.424 (2.369)	6.262 (2.519)	6.293 (2.488)
中央値	6.714	6.536	6.571
最小値, 最大値	1.29, 10	0, 10	0, 10
患者症状日誌：落屑 [c]			
n	74	306	380
平均値 (標準偏差)	6.636 (2.272)	6.569 (2.267)	6.582 (2.265)
中央値	6.917	6.845	6.845
最小値, 最大値	1.14, 10	0, 10	0, 10

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Duration of disease (years)=(Date of randomization - date of onset of plaque psoriasis)/365.25
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
a Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI) total score for subjects with nail involvment (i.e. mNAPSI>0).
b Patient Global Assessment of Disease Activity (PGADA) for arthritis visual analogue scale (VAS) score.
c Baseline data were only summarized if the subject had ≥4 nonmissing values.
PS0013 Interim CSR Table 3.1.2.1

無作為化離脱期間のベースラインの疾患特性（WK16ResS）は、導入期間のベースラインの疾患特性（RS）とおおむね同様であった（PS0013 Interim CSR Table 3.1.2.2）。

本中間報告書のデータカットオフ時点で、Escape 投与期間のベースラインの疾患特性（ESS）は、導入期間の人口統計学的特性（RS）とおおむね同様であった（PS0013 Interim CSR Table 3.1.2.3）。

6.6.4 有効性

固定順序検定に基づく複合主要評価項目及び副次評価項目の解析結果（RS）を表 6.6-6 に示した。

複合主要評価項目（Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率）並びにすべての副次評価項目に関して、BKZ を投与した時に PBO に対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある優越性が示された（$p<0.001$）。また、すべての感度分析の結果、複合主要評価項目の頑健性が確認された。

表 6.6-6　固定順序検定に基づく複合主要評価項目及び副次評価項目の解析結果–RS

検定順序	評価項目	来院	改善率				p 値	有意差
			PBO 群		BKZ 群			
			N	n (%)	N	n (%)		
複合主要評価項目								
#1：BKZ 320mg Q4W vs. PBO	PASI90	Week 16	86	1 (1.2)	349	317 (90.8)	<0.001	あり
#2：BKZ 320mg Q4W vs. PBO	IGA 0/1	Week 16	86	1 (1.2)	349	323 (92.6)	<0.001	あり
副次評価項目								
#3：BKZ 320mg Q4W vs. PBO	PASI100	Week 16	86	1 (1.2)	349	238 (68.2)	<0.001	あり
#4：BKZ 320mg Q4W vs. PBO	IGA 0	Week 16	86	1 (1.2)	349	243 (69.6)	<0.001	あり
#5：BKZ 320mg Q4W vs. PBO	PASI75	Week 4	86	1 (1.2)	349	265 (75.9)	<0.001	あり
#6：BKZ 320mg Q4W vs. PBO	患者症状日誌：疼痛	Week 16	67	6 (9.0)	255	201 (78.8)	<0.001	あり
#7：BKZ 320mg Q4W vs. PBO	患者症状日誌：掻痒	Week 16	72	4 (5.6)	278	210 (75.5)	<0.001	あり
#8：BKZ 320mg Q4W vs. PBO	患者症状日誌：落屑	Week 16	70	4 (5.7)	286	223 (78.0)	<0.001	あり
#9：BKZ 320mg Q4W vs. PBO	scalp-IGA 0/1 (頭皮病変を有する被験者のみ)	Week 16	74	5 (6.8)	310	286 (92.3)	<0.001	あり
			BKZ 320mg Q4W/PBO 群		BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群			
			N	n (%)	N	n (%)		
#10：BKZ 320mg Q4W/Q4W+ Q8W vs. PBO	PASI90 [a] (Week 16 の PASI90 レスポンダーのみ)	Week 56	105	17 (16.2)	206	183 (88.8)	<0.001	あり

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

Note: All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.

Note: PASI90/100/75=responses were based on at least 90%/100%/75% improvement from Baseline in PASI score, IGA (0/1)=response is defined as Clear or Almost Clear with at least a 2-category improvement relative to Baseline, IGA (0)=response is defined as Clear with at least a 2-category improvement relative to Baseline, Scalp IGA=response is defined as Clear or Almost Clear with at least a 2-category improvement relative to Baseline.

Note: PSD itch/pain/scaling responses are based on item scores less than thresholds of 2.39/1.98/2.86 respectively. The responder analysis is limited to the subjects with a Baseline PSD score at or above the applicable threshold score.

Note: For binary variables, p-values are based on using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, where region and prior biologic exposure (yes/no) are used as stratification variables.

Note: Subjects with missing data at a given week are counted as non-responders (NRI).

a Subjects who meet the criterion for relapse are also counted as non-responders (NRI).

PS0013 Interim CSR Table 6.1.1.1、Table 6.1.1.2、Table 6.2.1.1、Table 6.2.2.1、Table 6.2.3.1、Table 6.2.4.1、Table 6.2.5.1、Table 6.2.6.1

6.6.4.1　複合主要評価項目

6.6.4.1.1　Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率

Week 16 の PASI90 改善率（RS-NRI）を表 6.6-7 に、Week 16 の IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 6.6-8 に示した。

Week 16 の PASI90 改善率は BKZ 320mg Q4W 群 90.8%及び PBO 群 1.2%であり、Week 16 の IGA 0/1 改善率はそれぞれ 92.6%及び 1.2%であった。いずれの評価項目でも投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であり、PBO 群に対する BKZ 320mg Q4W 群の優越性が認められ（p<0.001）、本試験の主要目的は達成された。

表 6.6-7　Week 16 の PASI90 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
PASI90 改善率		
n (%)	1 (1.2)	317 (90.8)
n/Nsub (%)	1/83 (1.2)	317/340 (93.2)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	496.318
95%信頼区間	—	82.798, 2975.086
p 値 [b]	—	<0.001

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

Note: In the n (%) row, subjects with missing data at Week 16 are counted as non-responders (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages are calculated accordingly.
a Odds ratio: BKZ/PBO calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
PS0013 Interim CSR Table 6.1.1.2

表 6.6-8　Week 16 の IGA 0/1 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
IGA 0/1 改善率		
n (%)	1 (1.2)	323 (92.6)
n/Nsub (%)	1/83 (1.2)	323/340 (95.0)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	657.255
95%信頼区間	—	105.792, 4083.333
p 値 [b]	—	<0.001

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

Note: In the n (%) row, subjects with missing data at Week 16 are counted as non-responders (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for IGA at the given week, and percentages are calculated accordingly.
Note: IGA (0/1)=response is defined as Clear or Almost Clear with at least a 2-category improvement relative to Baseline.
a Odds ratio: BKZ/PBO calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
PS0013 Interim CSR Table 6.1.1.2

6.6.4.2　副次評価項目

6.6.4.2.1　Week 16 の PASI100 改善率

Week 16 の PASI100 改善率（RS-NRI）を表 6.6-9 に示した。

Week 16 の PASI100 改善率は、PBO 群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（68.2%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（p<0.001）。

表 6.6-9　Week 16 の PASI100 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
PASI100 改善率		
n (%)	1 (1.2)	238 (68.2)
n/Nsub (%)	1/83 (1.2)	238/340 (70.0)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	220.038
95%信頼区間	—	28.757, 1683.639
p 値 [b]	—	<0.001

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

Note: In the n (%) row, subjects with missing data at a given week will be counted as non-responders (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages are calculated accordingly.
a Odds ratio: BKZ/PBO calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
PS0013 Interim CSR Table 6.2.1.1

6.6.4.2.2　Week 16 の IGA 0 改善率

Week 16 の IGA 0 改善率（RS-NRI）を表 6.6-10 に示した。

Week 16 の IGA 0 改善率は、PBO 群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（69.6%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（p<0.001）。

表 6.6-10　Week 16 の IGA 0 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
IGA 0 改善率		
n (%)	1 (1.2)	243 (69.6)
n/Nsub (%)	1/83 (1.2)	243/340 (71.5)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	224.744
95%信頼区間	—	30.130, 1676.425
p 値 [b]	—	<0.001

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

Note: In the n (%) row, subjects with missing data at a given week will be counted as non-responders (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for IGA at the given week, and percentages are calculated accordingly.
Note: IGA (0)=response is defined as Clear with at least a 2-category improvement relative to Baseline
a Odds ratio: BKZ/PBO calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
PS0013 Interim CSR Table 6.2.2.1

6.6.4.2.3　Week 4 の PASI75 改善率

Week 4 の PASI75 改善率（RS-NRI）を表 6.6-11 に示した。

Week 4 の PASI75 改善率は、PBO 群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（75.9%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（p<0.001）。

表 6.6-11　Week 4 の PASI75 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
PASI75 改善率		
n (%)	1 (1.2)	265 (75.9)
n/Nsub (%)	1/85 (1.2)	265/348 (76.1)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	316.641
95%信頼区間	—	39.423, 2543.254
p 値 [b]	—	<0.001

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

Note: In the n (%) row, subjects with missing data at a given week will be counted as non-responders (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages are calculated accordingly.
a Odds ratio: BKZ/PBO calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
PS0013 Interim CSR Table 6.2.3.1

6.6.4.2.4　Week 16 の PSD 改善率

Week 16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率（RS-NRI）を表 6.6-12 に示した。

Week 16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率は、PBO 群（それぞれ 9.0%、5.6%及び 5.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（それぞれ 78.8%、75.5%及び 78.0%）で高く、各項目で統計学的に有意な群間差が認められた（いずれの項目も p<0.001）。

表 6.6-12　Week 16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
疼痛 (ベースラインのスコアが 1.98 以上の被験者のみ)		
ベースラインの被験者数 (n)	67	255
n (%)	6 (9.0)	201 (78.8)
n/Nsub (%)	6/53 (11.3)	201/210 (95.7)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	34.325
95%信頼区間	—	14.220, 82.856
p 値 [b]	—	<0.001
掻痒 (ベースラインのスコアが 2.39 以上の被験者のみ)		
ベースラインの被験者数 (n)	72	278
n (%)	4 (5.6)	210 (75.5)
n/Nsub (%)	4/56 (7.1)	210/230 (91.3)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	43.497
95%信頼区間	—	15.728, 120.295
p 値 [b]	—	<0.001
落屑 (ベースラインのスコアが 2.86 以上の被験者のみ)		
ベースラインの被験者数 (n)	70	286
n (%)	4 (5.7)	223 (78.0)
n/Nsub (%)	4/54 (7.4)	223/237 (94.1)

表 6.6-12　Week 16 の疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率−RS（NRI）（続き）

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	60.946
95%信頼区間	—	20.560, 180.669
p 値 [b]	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、PSD：患者症状日誌、RS：無作為化解析対象集団
Note: In the n (%) row, subjects with missing data at a given week will be counted as non-responders. The denominator is the number of subjects with Baseline value greater than or equal to the responder threshold.
Note: In the Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PSD, and percentages are calculated accordingly.
a Odds ratio: BKZ/PBO calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
PS0013 Interim CSR Table 6.2.4.1

6.6.4.2.5　Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率

Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 6.6-13 に示した。

Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率は、PBO 群（6.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（92.3%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（p<0.001）。

表 6.6-13　Week 16 の scalp-IGA 0/1 改善率−RS（NRI）

	PBO 群 N=74	BKZ 320mg Q4W 群 N=310
scalp-IGA 0/1 改善率		
n (%)	5 (6.8)	286 (92.3)
n/Nsub (%)	5/71 (7.0)	286/303 (94.4)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	158.000
95%信頼区間	—	49.263, 506.745
p 値 [b]	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: In the n (%) row, subjects with missing data at a given week will be counted as non-responders (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement at the given week, and percentages are calculated accordingly.
Note: Only subjects with a scalp IGA of 2 or greater at Baseline will be included.
Note: Scalp IGA=response is defined as Clear or Almost Clear with at least a 2-category improvement relative to Baseline.
a Odds ratio: BKZ/PBO calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison of treatment groups are based on the CMH test from the general association.
PS0013 Interim CSR Table 6.2.5.1

6.6.4.2.6　Week 56 の PASI90 改善率（Week 16 の PASI90 レスポンダーのみ）

Week 56 の PASI90 改善率（WK16ResS-NRI）を表 6.6-14 に示した。

Week 16 の PASI90 レスポンダーを対象とした Week 56 の PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（16.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W＋Q8W 群（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び Q4W/Q8W 群の併合群）（88.8%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある群間差が認められた（p<0.001）。

表 6.6-14　Week 56 の PASI90 改善率−WK16ResS（NRI）

	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=105	BKZ 320mg Q4W/Q4W + Q8W 群 N=206
PASI90 改善率		
n (%)	17 (16.2)	183 (88.8)
n/Nsub (%)	17/33 (51.5)	183/186 (98.4)
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	47.406
95%信頼区間	—	22.087, 101.750
p 値 [b]	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
Note: In the n (%) row, subjects with missing data at Week 56 or who meet the criterion for relapse are counted as non-responders (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a non-missing measurement for PASI at the given week, and percentages are calculated accordingly.
a Odds ratio: BKZ/PBO calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b P-values for the comparison between Bimekizumab and Placebo is based on using a stratified CMH test, where region and prior biologic exposure (yes/no) are used as statification variables.
PS0013 Interim CSR Table 6.2.6.1

6.6.4.3　その他の評価項目

6.6.4.3.1　PASI

6.6.4.3.1.1　PASI50 改善率

導入期間の PASI50 改善率（RS-NRI）は、Week 1 に BKZ 320mg Q4W 群 40.7%及び PBO 群 2.3%であり、Week 16 にはそれぞれ 96.3%及び 7.0%であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.4）。

無作為化離脱期間の Week 56 の PASI50 改善率（WK16ResS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（31.4%）と比較して、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（88.7%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（92.0%）で高かった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.5）。

Escape 投与期間の PASI50 改善率（ESS-NRI）は、全被験者で Escape 投与のベースライン（44.0%）から次の評価時点の Escape 開始後 Week 4（96.2%）までに速やかに上昇し、Escape 開始後 Week 12 には 93.4%であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.6）。

6.6.4.3.1.2　PASI75 改善率

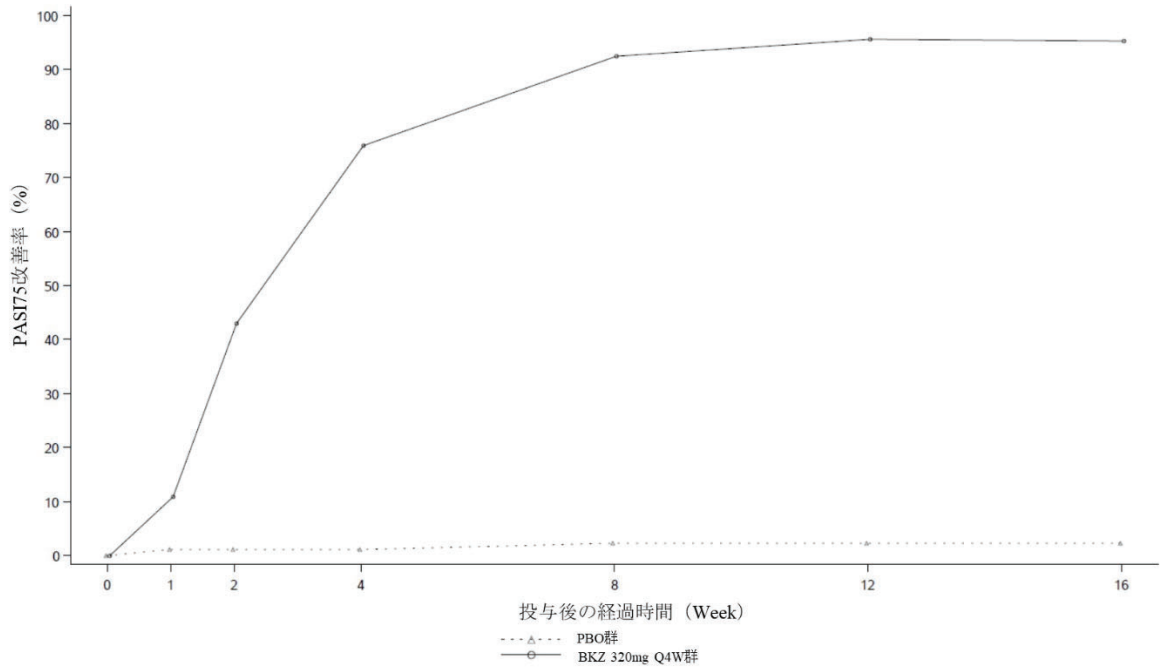
導入期間の PASI75 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.6-3 に、無作為化離脱期間の PASI75 改善率の推移（WK16ResS-NRI）を図 6.6-4 に示した。

導入期間の PASI75 改善率は、投与開始早期である Week 1 に PBO 群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（10.9%）で高かった（名目上の p=0.005）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI75 改善率が速やかに上昇し、Week 16 にも PBO 群（2.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（95.4%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.7、Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の PASI75 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16～56 まで維持された（Week 16 にそれぞれ 100%及び 99.0%、Week 56 にそれぞれ 88.7%及び 91.0%）。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の PASI75 改善率は、Week 16 に 100%であったが、BKZ の投与中止後 12 週［すなわち、Week 24（BKZ の最終投与は Week 12）］より後に明らかに低下し、Week 56 には 26.7%まで低下した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.8）。

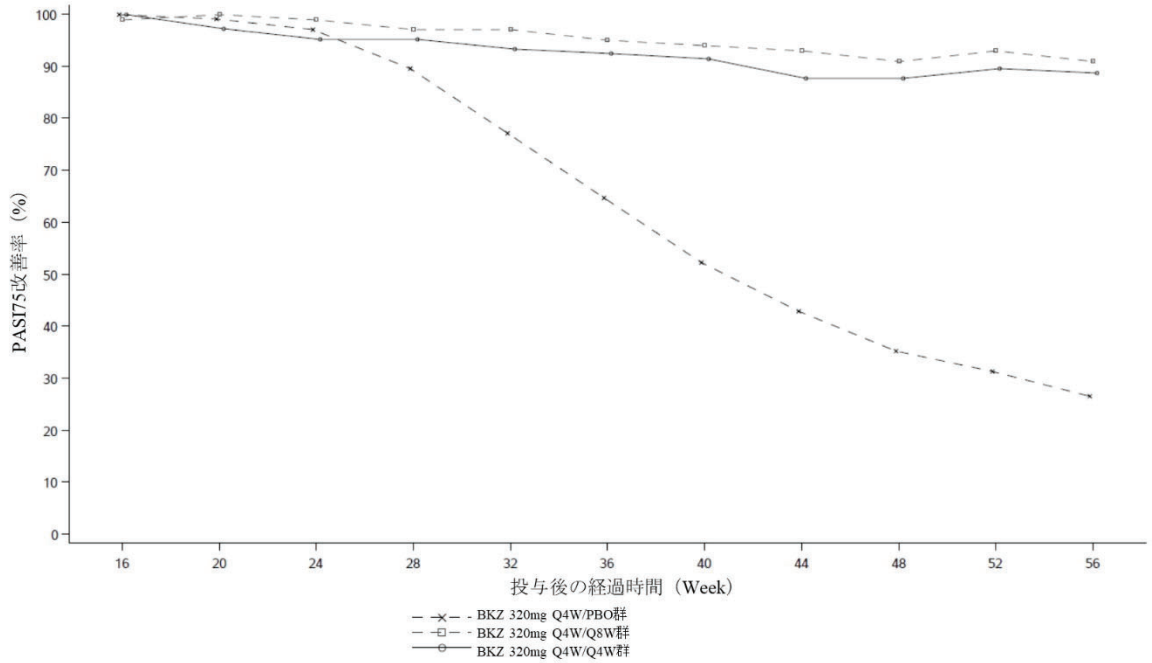
Escape 投与期間の PASI75 改善率（ESS-NRI）は、全被験者で Escape 投与のベースライン（9.3%）から次の評価時点の Escape 開始後 Week 4（82.4%）までに速やかに上昇し、Escape 開始後 Week 12 には 89.0%であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.9）。

図 6.6-3 導入期間の PASI75 改善率−RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
PS0013 Interim CSR Figure 1.4.1

図 6.6-4 無作為化離脱期間の PASI75 改善率−WK16ResS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
Note: The last bimekizumab dose during the Initial Treatment Period was administered at Week 12. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/placebo group were re-randomized to withdrawal from bimekizumab treatment (ie, placebo) at Week 16. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/Q8W group were re-randomized to bimekizumab 320mg Q8W dosing at Week 16.
PS0013 Interim CSR Figure 1.4.2

6.6.4.3.1.3 PASI90 改善率

導入期間の PASI90 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.6-5 に、無作為化離脱期間の PASI90 改善率の推移（WK16ResS-NRI）を図 6.6-6 に、Escape 投与期間の PASI90 改善率（ESS-NRI）を表 6.6-15 に示した。

導入期間の PASI90 改善率は、投与開始早期である Week 2 に PBO 群（0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（14.3%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.1、Table 6.3.24）。BKZ 320mg Q4W 群の PASI90 改善率は、Week 2 より後の評価時点でも速やかに上昇し、PBO 群と比較して高かった（Week 16 の p<0.001 及び他の評価時点の名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.1.1.2、Table 6.3.1.1、Table 6.3.24）。

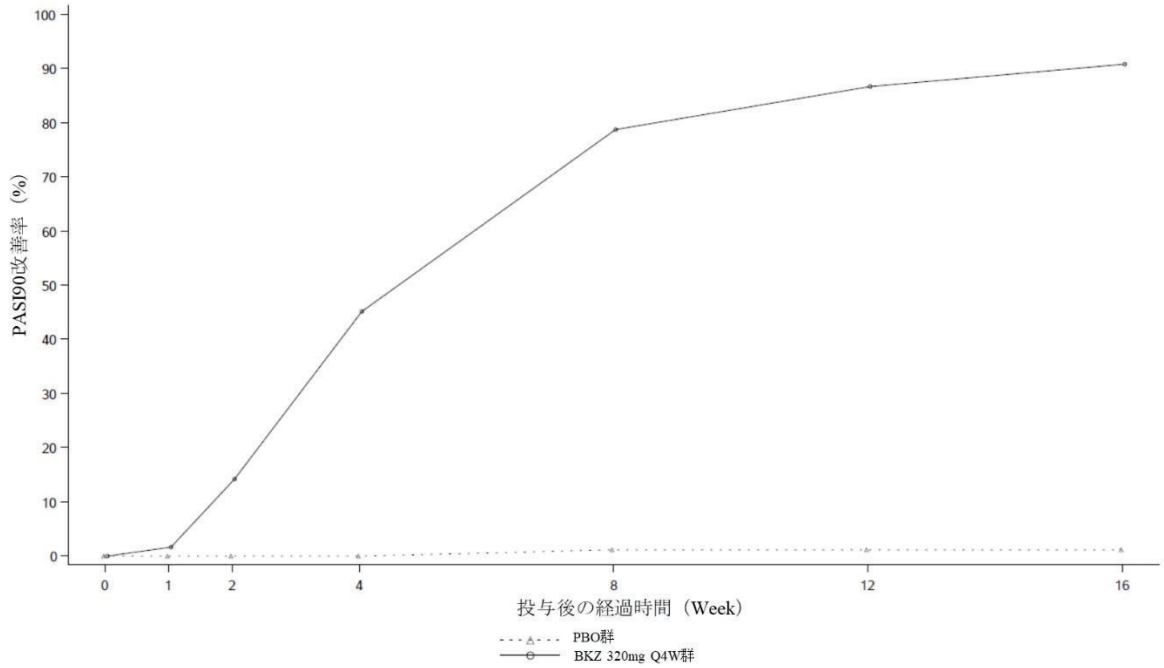
無作為化離脱期間の PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16～56 まで維持された（Week 16 にそれぞれ 100%及び 99.0%、Week 56 にそれぞれ 86.8%及び 91.0%）。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の PASI90 改善率は、Week 16 に 100%であったが、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に明らかに低下し、Week 56 には 16.2%まで低下した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.2）。

Escape 投与期間の PASI90 改善率は、全被験者で Escape 投与のベースライン（0.5%）から次の評価時点の Escape 開始後 Week 4（50.5%）までに速やかに上昇し、Escape 開始後 Week 12（78.0%）まで継続して上昇した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.3）。

導入期間に PBO 群であった Week 16 の PASI90 非レスポンダーの多く（85.2%）が、Escape 開始後 Week 12 に PASI90 改善を達成した。また、導入期間に BKZ 320mg Q4W 群であった Week 16 の PASI90 非レスポンダーの半数以上（56.5%）は、Escape 開始後 Week 12 に PASI90 改善を達成した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.3）。

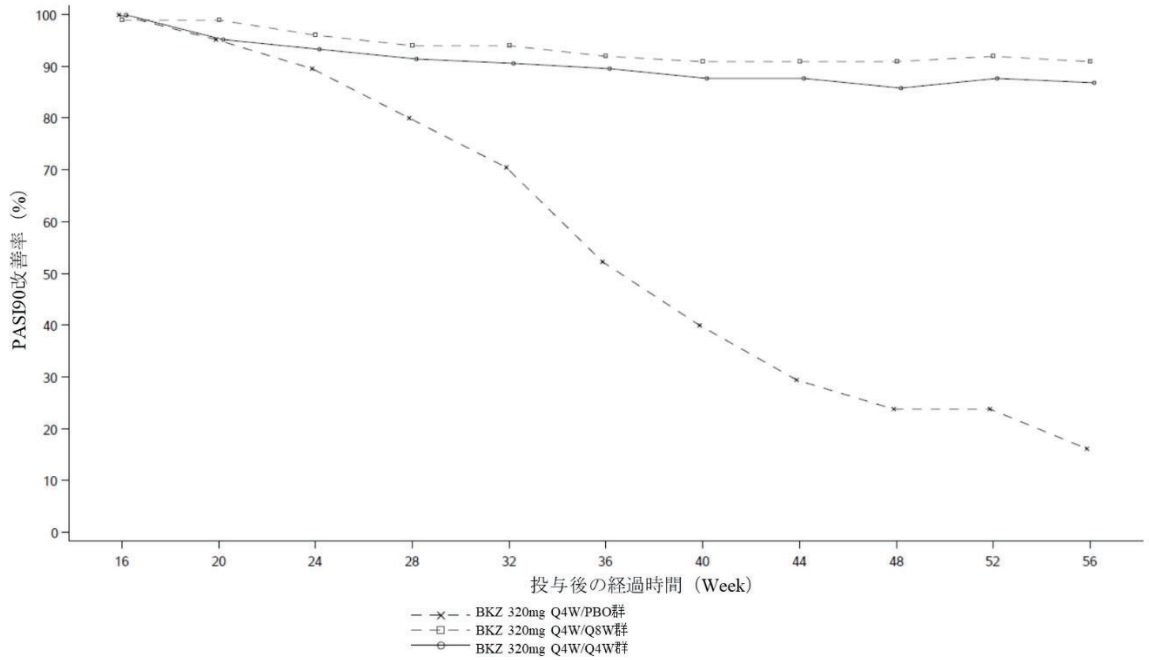
注目すべきこととして、無作為化離脱期間に BKZ 320mg Q4W/PBO 群に再割付けされ、その後再燃が認められて Escape 投与に移行した被験者の Escape 開始後 Week 12 の PASI90 改善率（83.6%）は、導入期間の Week 12 の BKZ 320mg Q4W 群の改善率（86.8%）と同程度であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.1、Table 6.3.1.3）。

図 6.6-5　導入期間の PASI90 改善率−RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
PS0013 Interim CSR Figure 1.1.1

図 6.6-6　無作為化離脱期間の PASI90 改善率−WK16ResS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
Note: The last bimekizumab dose during the Initial Treatment Period was administered at Week 12. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/placebo group were re-randomized to withdrawal from bimekizumab treatment (ie, placebo) at Week 16. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/Q8W group were re-randomized to bimekizumab 320mg Q8W dosing at Week 16.
PS0013 Interim CSR Figure 1.1.2

表 6.6-15　Escape 投与期間の PASI90 改善率−ESS（NRI）

	Week 16 の PASI90 非レスポンダー		無作為化離脱期間に再燃 (Week 16 の PASI90 レスポンダー)			
	PBO 群 N=81 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=23 n (%)	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=67 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=4 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=7 n (%)	全被験者 N=182 n (%)
Escape 開始ベースライン	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (0.5)
Escape 開始後 Week 4	35 (43.2)	9 (39.1)	44 (65.7)	2 (50.0)	2 (28.6)	92 (50.5)
Escape 開始後 Week 8	63 (77.8)	14 (60.9)	56 (83.6)	1 (25.0)	5 (71.4)	139 (76.4)
Escape 開始後 Week 12	69 (85.2)	13 (56.5)	56 (83.6)	1 (25.0)	3 (42.9)	142 (78.0)

BKZ：ビメキズマブ、ESS：Escape 投与解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants with missing data at a given week were counted as nonresponders (NRI).
PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.3

6.6.4.3.1.4　PASI100 改善率

導入期間の PASI100 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.6-7 に、無作為化離脱期間の PASI100 改善率の推移（WK16ResS-NRI）を図 6.6-8 に示した。

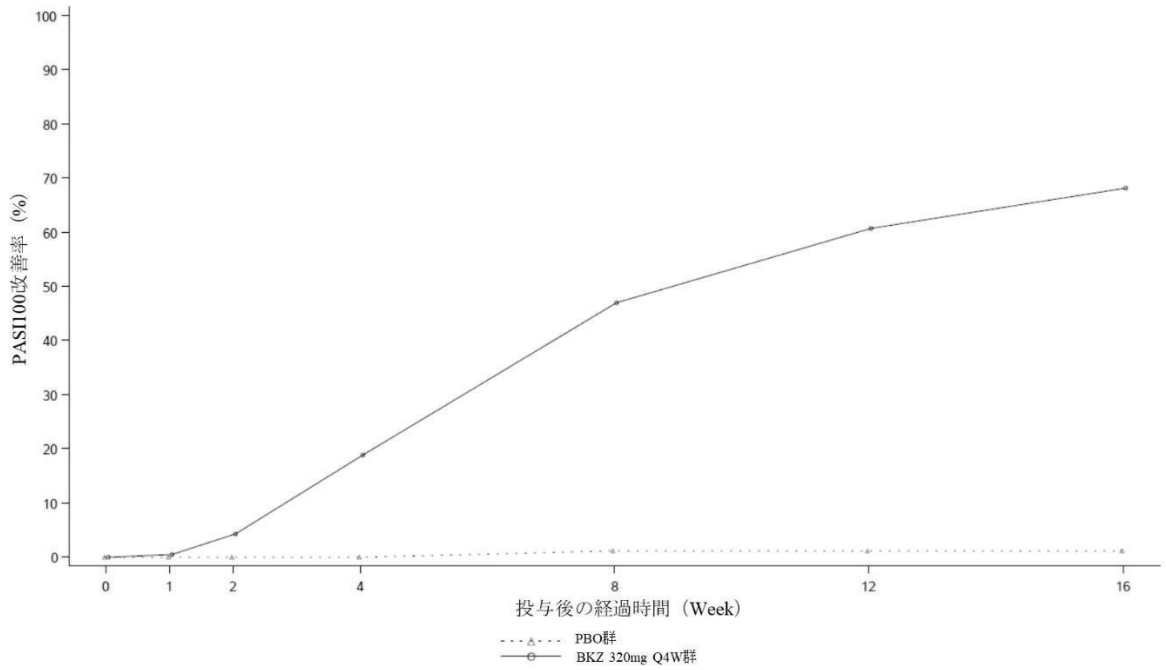
導入期間の PASI100 改善率は、投与開始早期である Week 4 に PBO 群（0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（18.9%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.10、Table 6.3.24）。BKZ 320mg Q4W 群の PASI100 改善率は、Week 4 より後の評価時点でも速やかに上昇し、PBO 群と比較して高かった（Week 16 の p<0.001 及び他の評価時点の名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.2.1.1、Table 6.3.1.10、Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群の被験者は、いずれも導入期間には BKZ 320mg Q4W を投与されていたが、Week 16 の PASI100 改善率は、それぞれ 68.9%、82.0%及び 74.3%と異なっていた。無作為化離脱期間の PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16～56 まで維持された（Week 16 にそれぞれ 68.9%及び 82.0%、Week 56 にそれぞれ 70.8%及び 83.0%）。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の PASI100 改善率は、Week 16 に 74.3%であったが、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に明らかに低下し、Week 56 には 10.5%まで低下した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.11）。

Escape 投与期間の PASI100 改善率（ESS-NRI）は、全被験者で Escape 投与のベースライン（0%）から次の評価時点の Escape 開始後 Week 4（25.8%）までに上昇し、Escape 開始後 Week 12（54.4%）まで継続して上昇した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.12）。

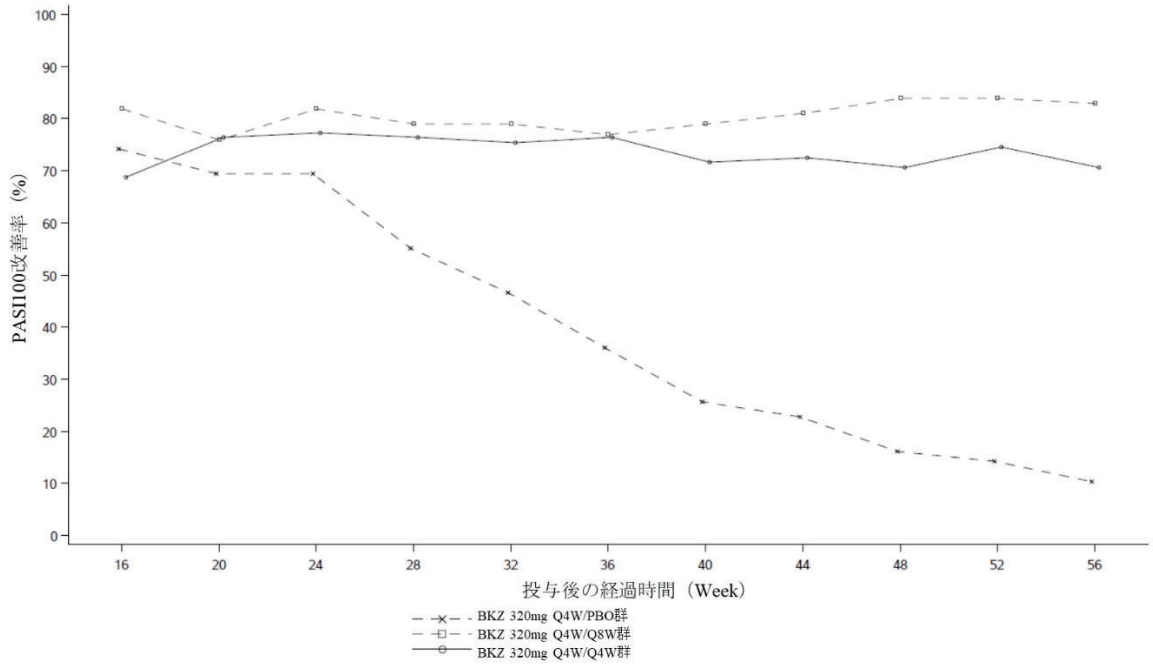
導入期間に PBO 群であった Week 16 の PASI90 非レスポンダーの多く（63.0%）が、Escape 開始後 Week 12 に PASI100 を達成した。無作為化離脱期間に BKZ 320mg Q4W/PBO 群に再割付けされ、その後再燃が認められて Escape 投与に移行した被験者の Escape 開始後 Week 12 の PASI100 改善率（58.2%）は、導入期間の Week 12 の BKZ 320mg Q4W 群の改善率（60.7%）と同程度であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.1.10、Table 6.3.1.12）。

図 6.6-7　導入期間の PASI100 改善率−RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
PS0013 Interim CSR Figure 1.3.1

図 6.6-8　無作為化離脱期間の PASI100 改善率−WK16ResS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
Note: The last bimekizumab dose during the Initial Treatment Period was administered at Week 12. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/placebo group were re-randomized to withdrawal from bimekizumab treatment (ie, placebo) at Week 16. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/Q8W group were re-randomized to bimekizumab 320mg Q8W dosing at Week 16.
PS0013 Interim CSR Figure 1.3.2

6.6.4.3.1.5 PASI 改善に達するまでの時間

導入期間に PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間（RS）は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で短かった（PS0013 Interim CSR Figure 1.8.2、Figure 1.8.3、Figure 1.8.4）。PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間（中央値）は、BKZ 320mg Q4W 群でそれぞれ 28 日、54 日及び 82 日であり、PBO 群ではいずれも算出不可であった（いずれの対比較も名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.2.1）。

6.6.4.3.1.6 PASI スコア

ベースラインの PASI スコアの平均値（RS-MI）は、BKZ 320mg Q4W 群（20.36）及び PBO 群（20.13）で同程度であった。導入期間の PASI スコアのベースラインからの平均変化量及び平均変化率は、Week 1～16 まで PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で一貫して高かった。Week 16 の PASI スコアのベースラインからの平均変化率は、BKZ 320mg Q4W 群で−96.89%及び PBO 群で−5.11%であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.5.1）。PASI スコアのベースラインからの平均変化率を投与群間で比較した結果、いずれの評価時点でも名目上の p<0.001 であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の PASI スコアのベースラインからの平均変化率（WK16ResS-MI）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16～56 まで維持された（Week 16 にそれぞれ−98.66%及び−99.43%、Week 56 にそれぞれ−97.84%及び−96.77%）が、BKZ 320mg Q4W/PBO 群では維持されなかった（Week 16 に−98.67%及び Week 56 に 14.11%）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.5.2）。

Escape 投与期間のベースラインの PASI スコア（ESS-OC）は、Escape 投与前に BKZ を投与されていない被験者（PBO 群 19.65）と比較して、Escape 投与前に BKZ を投与されていた被験者（BKZ 320mg Q4W 群 3.65、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 7.54、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 11.43 及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群 9.41）で総じて低かった。いずれの投与群も Escape 開始後 Week 12 まで、PASI スコアの Escape 投与期間のベースラインからの平均変化率に改善が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.5.3）。

導入期間の PASI スコアが 2 以下の被験者の割合（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 2 に PBO 群（0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（20.3%）で大きかった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI スコアが 2 以下の被験者の割合が速やかに増加し、Week 2 より後の評価時点でも PBO 群と比較して大きかった（名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.5.4、Table 6.3.24）。Week 16 の PASI スコアが 2 以下の被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群 90.3%及び PBO 群 1.2%であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.5.4）。

無作為化離脱期間の PASI スコアが 2 以下の被験者の割合（WK16ResS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16～56 までおおむね維持された（Week 16 にそれぞれ 95.3%及び 99.0%、Week 56 にそれぞれ 85.8%及び 90.0%）。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の PASI スコアが 2 以下の被験者の割合は Week 16 に 97.1%であったが、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に明らかに減少し、Week 56 には 17.1%まで減少した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.5.5）。

Escape 投与期間の PASI スコアが 2 以下の被験者の割合（ESS-NRI）は、全被験者で Escape 投与期間のベースライン（3.3%）から次の評価時点の Escape 開始後 Week 4（54.9%）までに速やかに増加し、Escape 開始後 Week 12（79.1%）まで継続して増加した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.5.6）。

導入期間の PASI スコアが 1 以下の被験者の割合（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 4 に PBO 群（0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（30.9%）で大きく、Week 4 より後の評価時点でも BKZ 320mg Q4W 群で大きかった。Week 16 の PASI スコアが 1 以下の被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群 81.9%及び PBO 群 1.2%であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.5.4）。

無作為化離脱期間の PASI スコアが 1 以下の被験者の割合（WK16ResS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16～56 までおおむね維持された（Week 16 にそれぞれ 87.7%及び 97.0%、Week 56 にそれぞれ 80.2%及び 88.0%）。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の PASI スコアが 1 以下の被験者の割合は Week 16 に 84.8%であったが、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に明らかに減少し、Week 56 には 12.4%まで減少した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.5.5）。

Escape 投与期間の PASI スコアが 1 以下の被験者の割合（ESS-NRI）は、全被験者で Escape 投与期間のベースライン（0.5%）から次の評価時点の Escape 開始後 Week 4（36.3%）までに速やかに増加し、Escape 開始後 Week 12（65.9%）まで継続して増加が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.5.6）。

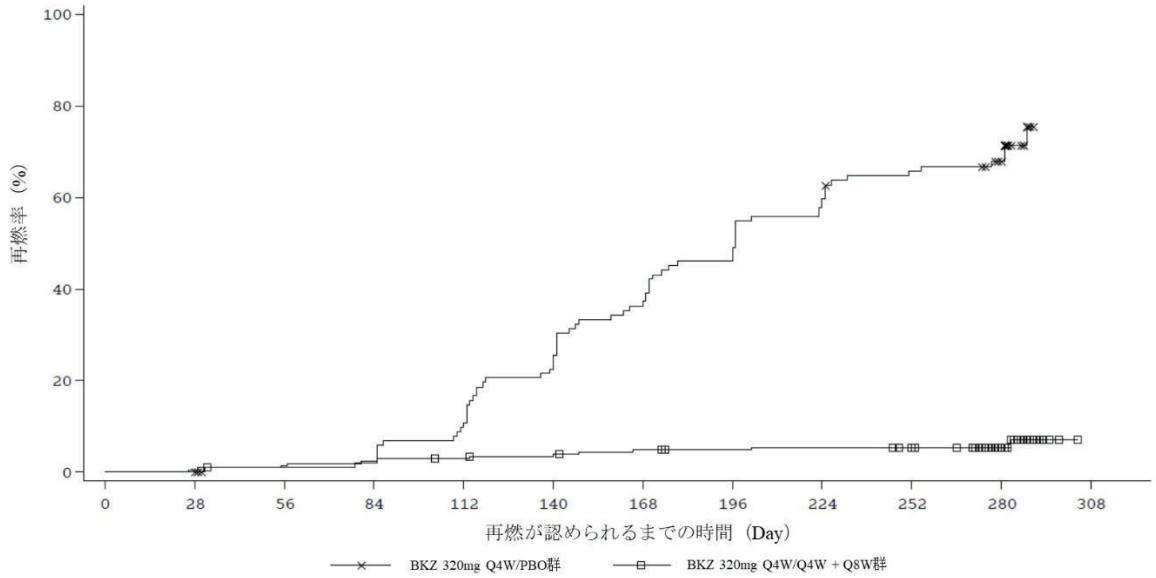
6.6.4.3.1.7 再燃が認められるまでの時間

再燃が認められるまでの時間推移（WK16ResS）を図 6.6-9 に示した。

無作為化離脱期間に BKZ 投与から PBO 投与に再割付けされた被験者（BKZ 320mg Q4W/PBO 群）では、BKZ 投与を継続した被験者（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群）と比較して再燃が認められるまでの時間が短かった。再割付け後に再燃が認められるまでの時間の中央値は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群では 197 日（95%信頼区間：170～224 日）であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群（BKZ 320mg Q4W/Q4W 及び BKZ 320mg Q4W/Q8W の併合群）では算出不可であった。再燃が認められるまでの時間曲線では BKZ 320mg Q4W/PBO 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群で分離が認められた。この結果は、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無で層別化した log-rank 検定の結果と一致しており、再燃が認められるまでの時間は BKZ 320mg Q4W/PBO 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W+Q8W 群で差があることが示された（名目上の $p<0.001$）（PS0013 Interim CSR Figure 1.8.5、Table 6.3.3.1）。

Week 56 までに再燃が認められた被験者の割合（早期中止例を含む）は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（73.3%）と比較して、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（11.3%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（9.0%）で小さかった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.4.1）。

図 6.6-9　無作為化離脱期間に再燃が認められるまでの時間推移–WK16ResS



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
Note: Relapse was defined as not achieving a PASI75 response at Week 20 or later during the Randomized-Withdrawal Period.
Note: Study participants who discontinued IMP prior to a recorded relapse were censored at the date of the last observed PASI assessment on or prior to the date of early discontinuation.
Note: Study participants who reached the Week 56 Visit without relapsing were censored at the date of the Week 56 Visit.
PS0013 Interim CSR Figure 1.8.5

6.6.4.3.1.8　リバウンド

リバウンドは治療離脱（すなわち、Week 16 以降で PBO に再無作為化された場合）2 ヵ月以内に PASI スコアがベースラインから 25%以上増加した場合と定義した。

無作為化離脱期間に BKZ 投与から PBO 投与に再割付けされた被験者（BKZ 320mg Q4W/PBO 群）で、リバウンドが認められた被験者はいなかった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.4.2）。

6.6.4.3.2　IGA

6.6.4.3.2.1　IGA 0/1 改善率

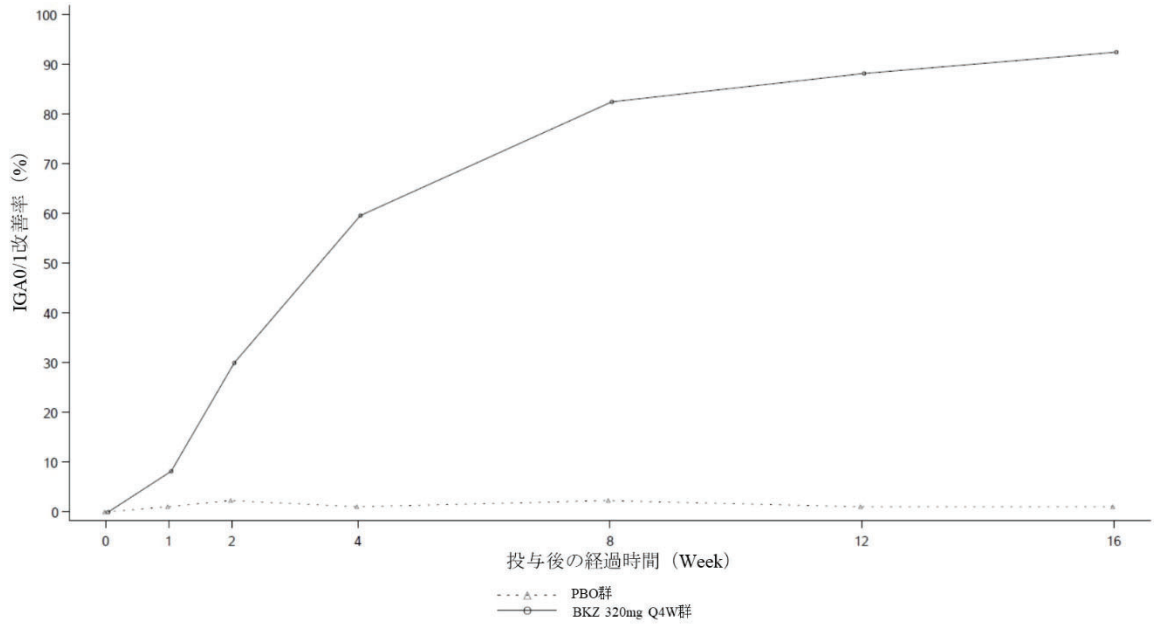
導入期間の IGA 0/1 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.6-10 に、無作為化離脱期間の IGA 0/1 改善率の推移（WK16ResS-NRI）を図 6.6-11 に示した。

導入期間の IGA 0/1 改善率は、投与開始早期である Week 1 に PBO 群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（8.3%）で高かった（名目上の p=0.019）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.6.4、Table 6.3.24）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に IGA 0/1 改善率が速やかに上昇し、Week 1 より後の評価時点でも PBO 群と比較して顕著に高かった（Week 16 の p<0.001 及び他の評価時点の名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.1.1.2、Table 6.3.6.4、Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16～56 まで維持された（Week 16 にそれぞれ 99.1%及び 99.0%、Week 56 にそれぞれ 86.8%及び 90.0%）。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の IGA 0/1 改善率は Week 16 に 99.0%であったが、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に明らかに低下し、Week 56 には 23.8%まで低下した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.6.5）。

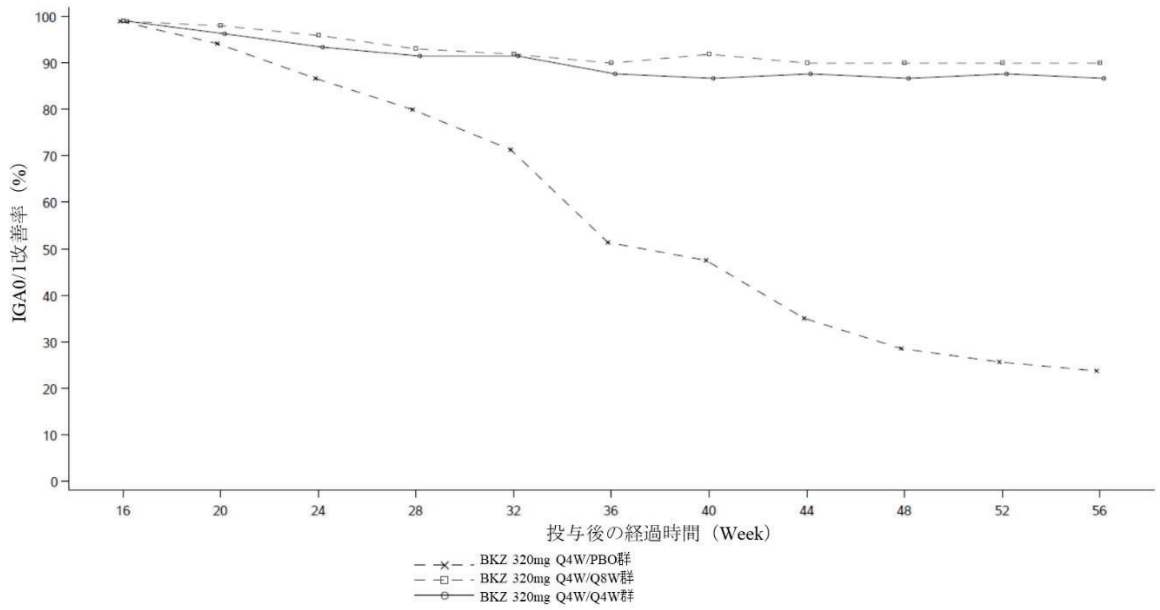
Escape投与期間のIGA 0/1改善率（ESS-NRI）は、全被験者でEscape投与期間のベースライン（7.7%）から次の評価時点の Escape 開始後 Week 4（62.6%）までに速やかに上昇し、Escape 開始後 Week 12 には 80.8%であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.6.6）。

図 6.6-10　導入期間の IGA 0/1 改善率–RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: IGA 0/1 response was defined as Clear (0) or Almost Clear (1) with a ≥2 category improvement from Baseline. Only study participants with a Baseline score of ≥2 were included in the responder analysis.
PS0013 Interim CSR Figure 1.5.1

図 6.6-11　無作為化離脱期間の IGA 0/1 改善率–WK16ResS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
Note: IGA 0/1 response was defined as Clear (0) or Almost Clear (1) with a ≥2 category improvement from Baseline. Only study participants with a Baseline score of ≥2 were included in the responder analysis.

Note: The last bimekizumab dose during the Initial Treatment Period was administered at Week 12. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/placebo group were re-randomized to withdrawal from bimekizumab treatment (ie, placebo) at Week 16. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/Q8W group were re-randomized to bimekizumab 320mg Q8W dosing at Week 16.
PS0013 Interim CSR Figure 1.5.2

6.6.4.3.2.2　IGA 0 改善率

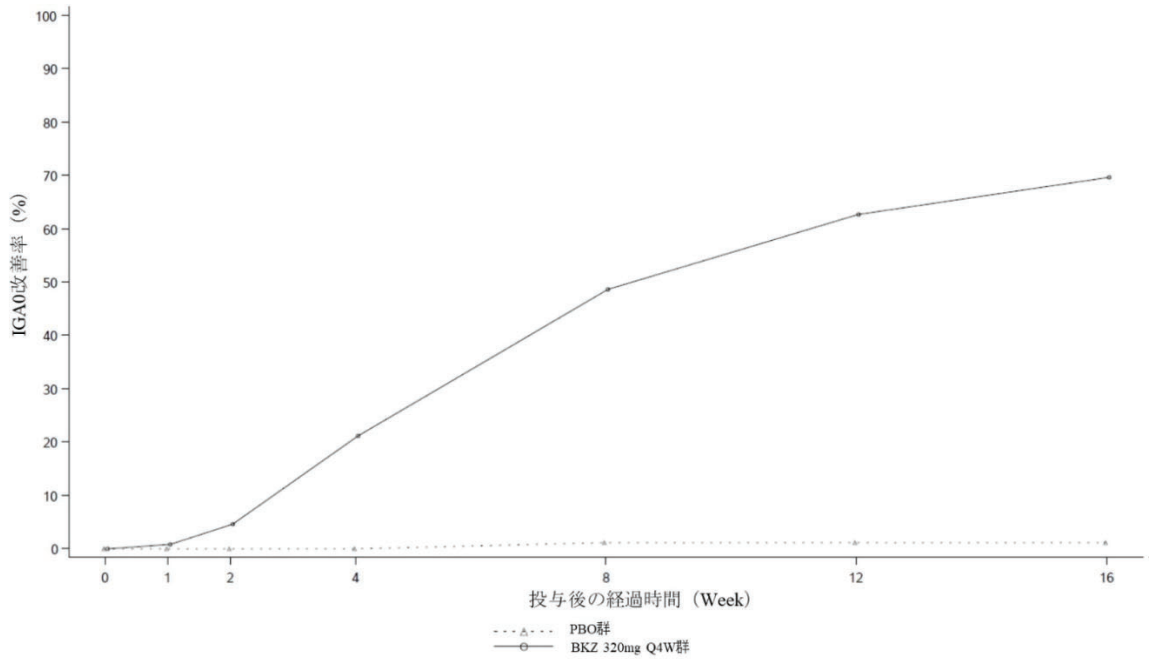
導入期間の IGA 0 改善率の推移（RS-NRI）を図 6.6-12 に、無作為化離脱期間の IGA 0 改善率の推移（WK16ResS-NRI）を図 6.6-13 に示した。

導入期間の IGA 0 改善率は、投与開始早期である Week 4 に PBO 群（0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（21.2%）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.6.1、Table 6.3.24）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に IGA 0 改善率が速やかに上昇し、Week 4 より後の評価時点でも PBO 群と比較して顕著に高かった（Week 16 の p<0.001 及び他の評価時点の名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.2.2.1、Table 6.3.6.1、Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群の被験者は、いずれも導入期間には BKZ 320mg Q4W を投与されていたが、Week 16 の IGA 0 改善率は、それぞれ 71.7%、82.0%及び 76.2%と異なっていた。無作為化離脱期間の IGA 0 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16～56 まで維持された（Week 16 にそれぞれ 71.7%及び 82.0%、Week 56 にそれぞれ 70.8%及び 84.0%）。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の IGA 0 改善率は Week 16 に 76.2%であったが、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に明らかに低下し、Week 56 には 10.5%まで低下した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.6.2）。

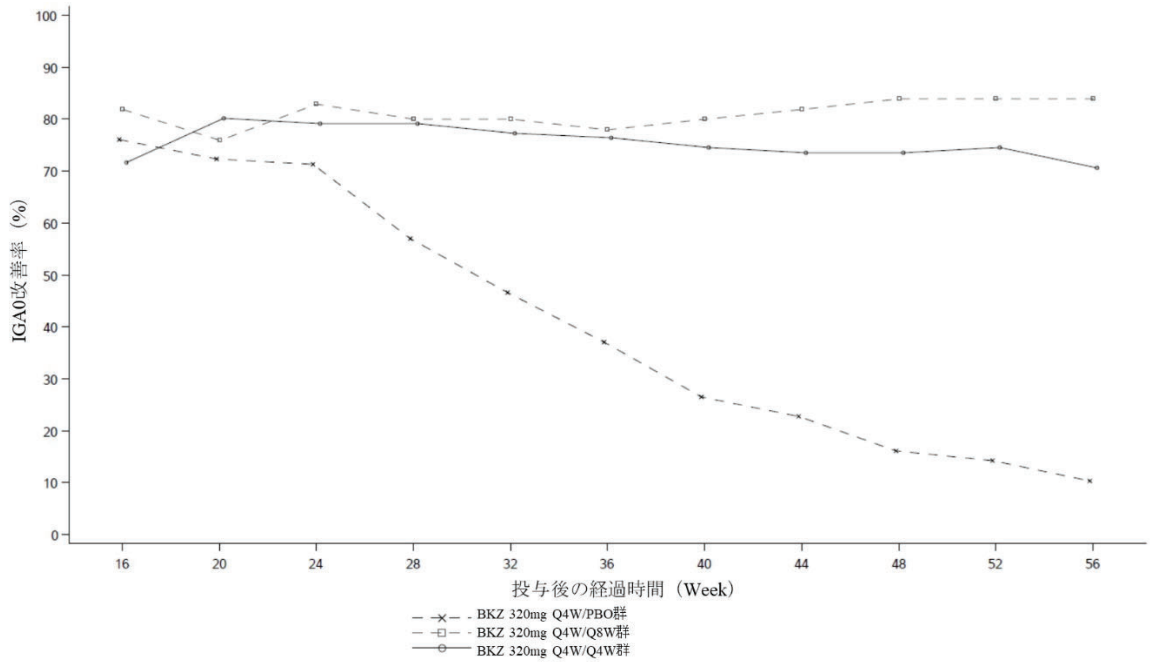
Escape 投与期間の IGA 0 改善率（ESS-NRI）は、全被験者で Escape 投与期間のベースライン（0%）から次の評価時点の Escape 開始後 Week 4（25.8%）までに上昇し、Escape 開始後 Week 12 には 54.9%であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.6.3）。

図 6.6-12　導入期間の IGA 0 改善率−RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
PS0013 Interim CSR Figure 1.6.1

図 6.6-13　無作為化離脱期間の IGA 0 改善率−WK16ResS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
Note: The last bimekizumab dose during the Initial Treatment Period was administered at Week 12. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/placebo group were re-randomized to withdrawal from bimekizumab treatment (ie, placebo) at Week 16. Study participants in the bimekizumab 320mg Q4W/Q8W group were re-randomized to bimekizumab 320mg Q8W dosing at Week 16.
PS0013 Interim CSR Figure 1.6.2

6.6.4.3.2.3　IGA スコア

導入期間のベースラインに 3（中等度）又は 4（重度）であった IGA スコアが Week 16 に 0（消失）に変化した被験者の割合（RS-OC）は、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で大きかった。IGA スコアが 3 から 0 に変化した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群 49.3%及び PBO 群 1.2%、4 から 0 に変化した被験者の割合はそれぞれ 20.3%及び 0%であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.6.7）。

6.6.4.3.3　病変 BSA

導入期間のベースラインの病変 BSA の平均値（RS-MI）は、BKZ 320mg Q4W 群（24.56%）及び PBO 群（24.36%）で同程度であった。導入期間の病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群で−23.36%（−94.38%）及び PBO 群で 0.59%（3.47%）であり、Week 1〜16 まで PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で一貫して大きく改善した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.10.1）。

無作為化離脱期間の病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）（WK16ResS-MI）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16〜56 まで維持された［Week 16 にそれぞれ−26.59%（−96.19%）及び−23.79%（−98.76%）、Week 56 にそれぞれ−27.11%（−97.82%）及び−23.34%（−97.60%）］が、BKZ 320mg Q4W/PBO 群では維持されなかった［Week 16 に−21.80%（−95.90%）、Week 56 に−5.38%（−29.77%）］（PS0013 Interim CSR Table 6.3.10.2）。

Escape 投与期間の病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）（ESS-OC）は、Escape 開始後 Week 12 にいずれの投与群も−14.3%（−51.17%）〜−23.9%（−96.07%）の範囲であり、改善が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.10.3）。

導入期間の病変 BSA が 1%以下の被験者の割合（RS-NRI）は、Week 16 に PBO 群（1.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（78.8%）で大きかった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.10.4）。

無作為化離脱期間の病変 BSA が 1%以下の被験者の割合（WK16ResS-NRI）は、Week 56 に BKZ 320mg Q4W/PBO 群（19.0%）と比較して、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（80.2%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（89.0%）で大きかった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.10.5）。

Escape 投与期間の病変 BSA が 1%以下の被験者の割合（ESS-NRI）は、全被験者で Escape 投与期間のベースライン（3.8%）から次の評価時点の Escape 開始後 Week 4（37.9%）までに速やかに増加し、Escape 開始後 Week 12（66.5%）まで継続して増加した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.10.6）。

6.6.4.3.4 IGA×病変 BSA

導入期間のベースラインの IGA×病変 BSA の平均値（RS-MI）は、BKZ 320mg Q4W 群 83.1 及び PBO 群 84.6 であった。導入期間の IGA×病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は、Week 16 に PBO 群では 2.3（4.2%）と悪化が認められたが、BKZ 320mg Q4W 群では−81.4（−97.2%）であり、改善が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.11.1）。

ベースラインの IGA×病変 BSA の平均値（WK16ResS-MI）は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群 77.04、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 94.65 及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 80.24 であった。無作為化離脱期間の IGA×病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は、Week 56 に BKZ 320mg Q4W/PBO 群では 61.31（92.44%）と悪化が認められたが、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では−94.01（−99.40%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では−75.07（−94.61%）であり、改善が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.11.2）。

6.6.4.3.5 DLQI

6.6.4.3.5.1 DLQI 改善率

導入期間のベースラインに DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合（RS-NRI）は小さく、投与群間で同程度であった。BKZ 320mg Q4W 群の DLQI 改善率は Week 8 まで速やかに上昇し、Week 16 まで継続して徐々に上昇した。DLQI 改善率は、Week 1〜16 まで、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高く、Week 16 の DLQI 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 75.6%及び PBO 群 5.8%であった（名目上の $p<0.001$）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.13.1、Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の DLQI 改善率（WK16ResS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16〜56 まで維持された（Week 16 にそれぞれ 83.0%及び 73.0%、Week 56 にそれぞれ 76.4%及び 86.0%）。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の DLQI 改善率は Week 16 に 79.0%であったが、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に低下し、Week 56 には 19.0%まで低下した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.13.2）。

Escape 投与期間の DLQI 改善率（ESS-NRI）は、全被験者で Escape 投与期間のベースライン（15.4%）から次の評価時点の Escape 開始後 Week 4（51.1%）に速やかに上昇し、Escape 開始後 Week 12（74.7%）まで継続して上昇した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.13.3）。

6.6.4.3.5.2 DLQI スコア

ベースラインの DLQI スコアの平均値（RS-MI）は、BKZ 320mg Q4W 群（10.4）及び PBO 群（11.3）で同程度であった。導入期間の DLQI スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始早期である Week 2 に PBO 群（−0.8）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（−5.7）で大きく改善し、Week 16 には PBO 群で−1.6 及び BKZ 320mg Q4W 群で−9.1 であった（名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.12.1、Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の Week 16 の DLQI スコアのベースラインからの平均変化量（WK16ResS-MI）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で−9.60、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で−9.89 及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群で−8.29 であり、同程度の改善が認められた。Week 16 に認められた DLQI スコアのベースラインからの改善（平均変化量）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 56（それぞれ−9.73 及び−10.55）まで維持されたが、BKZ 320mg Q4W/PBO 群では Week 56（−6.29）にわずかに減少した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.12.2）。

Escape 投与期間の DLQI スコアのベースラインからの平均変化量（ESS-OC）は、Escape 開始後 Week 12 にいずれの投与群も−7.4～−10.3 の範囲であり、改善が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.12.3）。

6.6.4.3.6 患者症状日誌

疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率（RS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W 群で Week 4 まで速やかに上昇し、Week 16 まで継続して徐々に上昇した。PSD 改善率は、Week 1～16 まで、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった（Week 16 の p<0.001 及び他の評価時点の名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.2.4.1、Table 6.3.7.1、Table 6.3.24）。注目すべきこととして、BKZ 320mg Q4W 群では半数以上の被験者が投与開始早期である Week 2 に患者症状日誌の各項目（疼痛、掻痒及び落屑）でレスポンダーであった。患者症状日誌の他のすべての項目でも疼痛、掻痒及び落屑スコアの結果と一貫した結果が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.7.1）。

ベースラインの患者症状日誌の疼痛、掻痒及び落屑スコアの平均値（RS-MI）は、投与群間で同程度であった。患者症状日誌の疼痛、掻痒及び落屑スコアは、Week 1～16 まで PBO 群では変化がなかったが、BKZ 320mg Q4W 群では一貫して改善が認められた。患者症状日誌の他のすべての項目でも、疼痛、掻痒及び落屑スコアの結果と一貫した傾向が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.17.1）。

6.6.4.3.7 scalp-IGA 0/1 改善率

導入期間の scalp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、Week 1 に PBO 群（4.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（27.4%）で速やかに上昇し、Week 16 まで継続して上昇した（BKZ 320mg Q4W 群 92.3%及び PBO 群 6.8%）（Week 16 の p<0.001 及び他の評価時点の名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.2.5.1、Table 6.3.8.1、Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の scalp-IGA 0/1 改善率（WK16ResS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16～56 まで維持された（Week 16 にそれぞれ 96.9%及び 97.8%、Week 56 にそれぞれ 84.5%及び 91.0%）。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の scalp-IGA 0/1 改善率は Week 16 に 92.4%であったが、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に明らかに低下し、Week 56 には 22.8%まで低下した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.8.2）。

Escape 投与期間の scalp-IGA 0/1 改善率（ESS-NRI）は、全被験者で Escape 投与期間のベースライン（21.2%）から次の評価時点の Escape 開始後 Week 4（77.6%）に速やかに上昇し、Escape 開始後 Week 12 には 86.5%であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.8.3）。

6.6.4.3.8 mNAPSI

6.6.4.3.8.1 mNAPSI 改善率

導入期間の mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率（RS-NRI）は、Week 16 に PBO 群（いずれも 6.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（39.0%及び 34.8%）で高かった（いずれの対比較も名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.19.1、Table 6.3.24）。mNAPSI75 改善率でも、mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率とおおむね同様の傾向が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.19.1）。

無作為化離脱期間の BKZ 320mg Q4W/PBO 群、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の被験者は、いずれも導入期間には BKZ 320mg Q4W を投与されていたが、Week 16 の mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率（WK16ResS-NRI）は、それぞれ 39.0%及び 35.6%、34.9%及び 25.4%、並びに 50.0%及び 48.4%と異なっていた。無作為化離脱期間の mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率（WK16ResS-NRI）は、Week 16～56 に BKZ 320mg Q4W/PBO 群でおおむね低下したが、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では顕著に上昇した。Week 56 の mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（それぞれ 6.8%及び 5.1%）と比較して、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（それぞれ 71.4%及び 69.8%）並びに BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（それぞれ 74.2%及び 67.7%）で高かった。mNAPSI75 改善率でも、mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率とおおむね同様の傾向が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.19.2）。

Escape 投与期間の mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率（ESS-NRI）は、全被験者で Escape 投与期間のベースライン（それぞれ 24.3%及び 21.6%）から Escape 開始後 Week 12（それぞれ 37.8%及び 34.2%）に上昇した。mNAPSI75 改善率でも同様の傾向が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.19.3）。

6.6.4.3.8.2 mNAPSI スコア

ベースラインの mNAPSI スコアの平均値（RS-MI）は、BKZ 320mg Q4W 群（20.41）及び PBO 群（21.14）で同程度であった。導入期間の mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 16 に PBO 群（1.14）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（−13.90）で高かった（名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.18.1、Table 6.3.24）。BKZ 320mg Q4W 群では Week 4～16 にベースラインからの mNAPSI スコアの改善が認められたが、PBO 群では改善は認められなかった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.18.1）。

無作為化離脱期間の mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量（WK16ResS-MI）は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（−16.27）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（−13.90）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（−13.17）で同程度であった。BKZ 320mg Q4W/PBO 群で Week 56 に mNAPSI スコアの悪化が認められたが、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16～56 に改善が認められた。Week 56 の mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で−22.17、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で−17.37 及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群で−5.51 であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.18.2）。

Escape 投与期間の mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量（ESS-OC）は、Escape 開始後 Week 12 にいずれの投与群も−7.3～−25.3 の範囲であり、改善が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.3.18.3）。

6.6.4.3.9 pp-IGA 0/1 改善率

導入期間の pp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、Week 4 に PBO 群（19.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（69.1%）で高く、Week 4～16 に更に上昇した。Week 16 の pp-IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群 93.8%及び PBO 群 32.3%であった（名目上の p<0.001）（PS0013 Interim CSR Table 6.3.9.1、Table 6.3.24）。

無作為化離脱期間の pp-IGA 0/1 改善率（WK16ResS-NRI）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で Week 16～56 までおおむね維持された（Week 16 にそれぞれ 97.1%及び 100%、Week 56 にそれぞれ 88.6%及び 89.7%）。一方、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の pp-IGA 0/1 改善率は Week 16 に 95.8%であったが、BKZ の投与中止後 12 週（Week 24）より後に明らかに低下し、Week 56 には 25.0%まで低下した（PS0013 Interim CSR Table 6.3.9.2）。

Escape 投与期間の pp-IGA 0/1 改善率（ESS-NRI）は、全被験者で Escape 投与期間のベースラインに 42.6%及び Escape 開始後 Week 12 に 46.3%であった（PS0013 Interim CSR Table 6.3.9.3）。

6.6.4.3.10 部分集団解析

導入期間の Week16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率について、一部の部分集団では被験者数が相対的に少ないものの、すべての部分集団において、PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ 320mg Q4W 群の改善率は、地域が中欧／東欧の被験者でそれ以外の地域の被験者と比較して高く、体重 100kg 以下の被験者で体重 100kg 超の被験者と比較して高かった（PS0013 Interim CSR Table 6.4.2.1、Table 6.4.4.1）。

無作為化離脱期間の Week 56 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率について、多くの部分集団で被験者数が少ないためデータの解釈には注意が必要であるものの、すべての部分集団において、BKZ 320mg Q4W/PBO 群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で臨床的に意義のある改善が認められた（PS0013 Interim CSR Table 6.4.2.3、Table 6.4.4.3）。

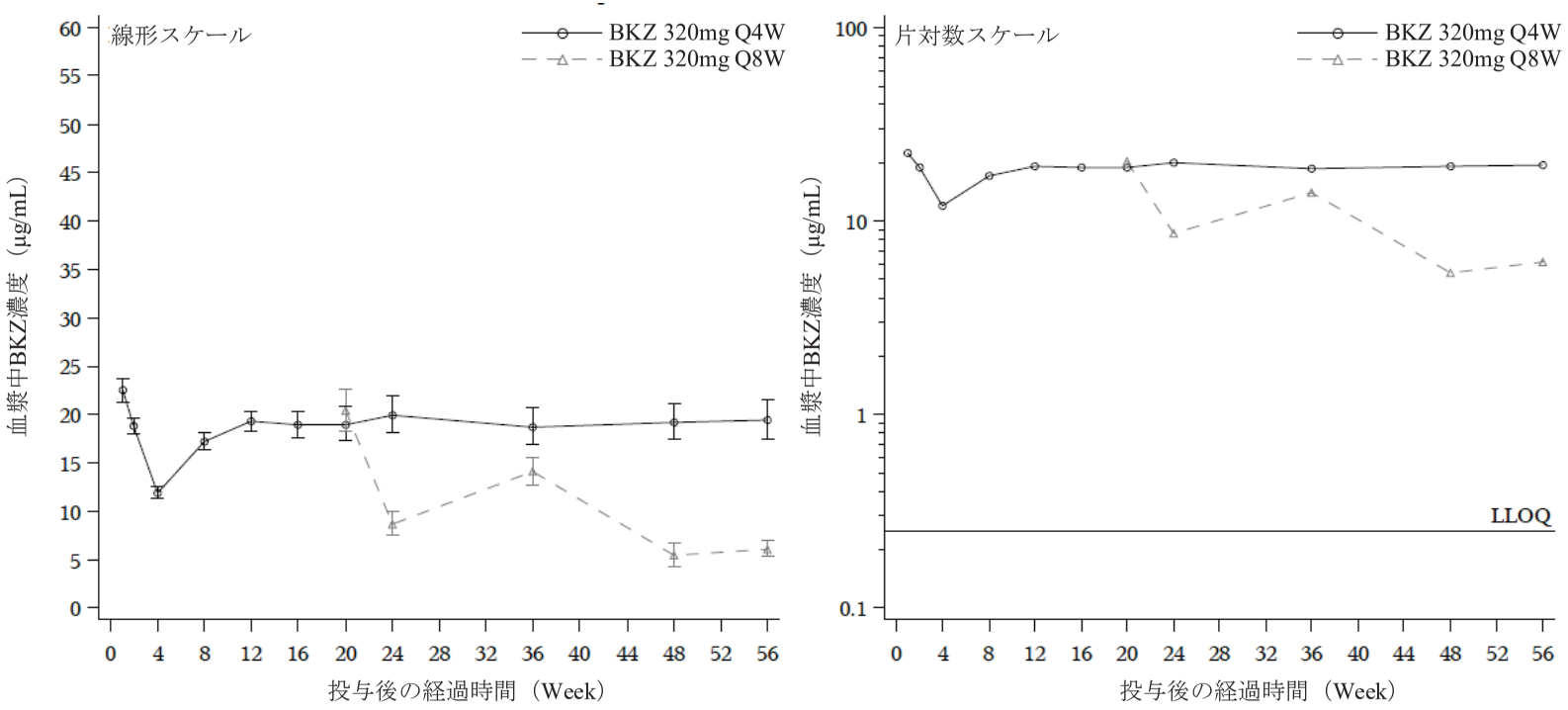
6.6.5 薬物動態

6.6.5.1 血漿中 BKZ 濃度

導入期間+無作為化離脱期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（AMS）を図 6.6-14 に示した。

幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、BKZ 320mg Q4W 群では、Week 12～16 に定常状態に達した。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、投与間隔を長くしたことで予測されたとおり、Week 20 以降、血漿中 BKZ 濃度が新たな定常状態に達するまで低下した。各評価時点での血漿中 BKZ 濃度は、予測された濃度範囲内であった。

図 6.6-14　導入期間+無作為化離脱期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–AMS



幾何平均値±95%信頼区間
AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値
Note: Values BLQ are replaced by the value of LLOQ/2=0.125ug/mL in the calculations of geometric mean and confidence intervals.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint and if the number of values above the LLOQ is equal to 4 or more.
Note: A subgroup from the Active Medication Set is used. The subgroup contains subjects who are part of the Pharmacokinetics Per-Protocol Set and the Active Medication Set.
PS0013 Interim CSR Figure 1.14.4

6.6.6　免疫原性

導入期間+無作為化離脱期間の抗 BKZ 抗体の発現状況（AMS）を表 6.6-16 に示した。

導入期間+無作為化離脱期間に 1 回以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 52.1%及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 49.5%と同程度であった。

BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群のベースラインの抗 BKZ 抗体発現率は低く、いずれの投与群も 3.2%であった［BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（3/94 例）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（3/93 例）］。導入期間+無作為化離脱期間に、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例（1.1%）及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の 2 例（2.2%）で、BKZ 投与後に抗体価がベースラインの 2.07 倍超に上昇した。

抗 BKZ 抗体陽性の被験者では、抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度が Week 16～56 にわずかに低かった（PS0013 Interim CSR Figure 1.14.8）。

Week 16 の BKZ 320mg Q4W 群又は、Week 56 の BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、有効性の評価項目である PASI90 及び PASI100 改善率並びに IGA 0/1 改善率に対して、抗 BKZ 抗体陽性による明らかな影響は認められなかった（PS0013 Interim CSR Table 6.4.2.2、Table 6.4.2.4、Table 6.4.3.2、Table 6.4.3.4、Table 6.4.4.2、Table 6.4.4.4）。

表 6.6-16　導入期間+無作為化離脱期間の抗 BKZ 抗体の発現状況（無作為化離脱期間を完了）−AMS

	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=33 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=93 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=94 n (%)
導入期間 [a]			
抗体陽性	5 (15.2)	19 (20.4)	23 (24.5)
抗体陰性	28 (84.8)	74 (79.6)	71 (75.5)
合計	33 (100)	93 (100)	94 (100)
導入期間+無作為化離脱期間 [a]			
抗体陽性	14 (42.4)	46 (49.5)	49 (52.1)
抗体陰性	19 (57.6)	47 (50.5)	45 (47.9)
合計	33 (100)	93 (100)	94 (100)
導入期間 (有効性サブグループ解析) [b]			
抗体陽性	3 (9.1)	6 (6.5)	12 (12.8)
抗体陰性	30 (90.9)	87 (93.5)	82 (87.2)
合計	33 (100)	93 (100)	94 (100)
導入期間+無作為化離脱期間 (有効性サブグループ解析) [b]			
抗体陽性	8 (24.2)	21 (22.6)	32 (34.0)
抗体陰性	25 (75.8)	72 (77.4)	62 (66.0)
合計	33 (100)	93 (100)	94 (100)
サブカテゴリー別抗 BKZ 抗体発現状況 [c]			
1. 投与前陰性/投与後の全評価時点で陰性	19 (57.6)	45 (48.4)	39 (41.5)
2. 投与前陰性/投与後 1 回以上の評価時点で陽性	14 (42.4)	43 (46.2)	46 (48.9)
3. 投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性	0	0	0
4. 投与前陽性/投与後 1 回以上の評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍以下) [d]	0	1 (1.1)	2 (2.1)
5. 投与前陽性/投与後 1 回以上の評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍超)	0	2 (2.2)	1 (1.1)
6. 投与前陽性/投与後欠測又は陰性	0	0	0
7. 投与後陽性合計 (カテゴリー2 及び 5)	14 (42.4)	45 (48.4)	47 (50.0)
8. 投与前陽性合計 (カテゴリー3、4 及び 5)	0	3 (3.2)	3 (3.2)
9. 欠測 [e]	0	2 (2.2)	6 (6.4)

ADAb：抗 BKZ 抗体、AMS：実薬投与解析対象集団、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査

Note: Data from SFU visits was not considered for this table.
a Overall Positive is defined as having at least one value that is confirmed positive during the treatment period. Overall Negative is defined as having no values that are confirmed positive at any time in the treatment period. The treatment period does not include Baseline/pre-treatment samples or SFU.
b Overall Positive is defined as having at least two values that are confirmed positive during the treatment period. Overall Negative is defined as those not meeting the definition of Positive. The treatment period does not include Baseline/pre-treatment samples or SFU.
c Data from SFU visits was not considered for this table.
d pre ADAb positive - treatment emergent unaffected ADAb positive includes subjects who are positive at Baseline, and are positive at any sampling point post treatment (including SFU) with titer values of the same magnitude as Baseline (i.e. <= than a 2.07 fold difference from the Baseline value).
e Missing category includes subjects who are antibody negative at baseline, are not positive at any post-baseline visit, and have at least one missing post-treatment assessment.
PS0013 Interim CSR Table 10.1.1.1、Table 10.1.1.5

6.6.7　安全性

6.6.7.1　曝露状況

導入期間の治験薬の曝露状況（SS）を表 6.6-17 に、無作為化離脱期間の治験薬の曝露状況（WK16ResS）を表 6.6-18 に示した。

導入期間の治験薬曝露期間の中央値は、いずれの投与群も 112.0 日であった。

無作為化離脱期間の治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で各 280.0 日、BKZ 320mg Q4W/PBO 群で 196.0 日であった。

Escape 投与期間の治験薬曝露期間の中央値は、全被験者で 84.0 日であった（PS0013 Interim CSR Table 5.1.1.3）。

表 6.6-17　導入期間の治験薬の曝露状況−SS

	PBO 群 N=86	BKZ 320mg Q4W 群 N=349
治験薬の曝露期間 (日)、n	86	349
平均値 (標準偏差)	107.4 (17.4)	110.4 (8.3)
中央値	112.0	112.0
最小値, 最大値	15, 120	28, 118
総曝露期間 (人年)	25.30	105.51
リスク曝露期間 (人年)	26.15	108.43

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
Note: Total study medication duration is a subset of total time at risk excluding non-treated periods.
PS0013 Interim CSR Table 5.1.1.1

表 6.6-18　無作為化離脱期間の治験薬の曝露状況−WK16ResS

	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=105	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=100	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=106
治験薬の曝露期間 (日)、n	105	100	106
平均値 (標準偏差)	192.2 (74.4)	268.7 (39.8)	260.0 (57.9)
中央値	196.0	280.0	280.0
最小値, 最大値	28, 288	32, 286	26, 290
総曝露期間 (人年)	55.24	73.57	75.44
リスク曝露期間 (人年)	57.21	75.06	76.94

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
Note: Total study medication duration is a subset of total time at risk excluding non-treated periods.
Note: One study participant was included in the PBO/PBO group but is not shown in the table.
PS0013 Interim CSR Table 5.1.1.2

6.6.7.2　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。

6.6.7.2.1　有害事象発現例数の概要

導入期間の有害事象発現例数の概要（SS）を表 6.6-19 に、無作為化離脱期間の有害事象発現例数の概要（WK16ResS）を表 6.6-20 に示した。

導入期間のすべての有害事象発現率は、PBO 群（40.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（61.0%）で高かった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は、いずれの投与群でも低く、同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、PBO 群（8.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（18.6%）で高かった。死亡に至った有害事象の報告はなかった。

無作為化離脱期間のすべての有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（68.6%）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（73.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（77.0%）で高かった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、いずれの投与群でも低く、同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（23.0%）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（21.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（26.4%）でわずかに高かった。高度の有害事象発現率は、いずれの投与群でも低かったが、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（1.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（3.8%）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（3.8%）でわずかに高かった。死亡に至った有害事象の報告はなかった。

Escape 投与期間のすべての有害事象発現率は、41.2%であった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.1.4）。

表 6.6-19　導入期間の有害事象発現例数の概要–SS

	PBO 群 N=86 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W 群 N=349 n (%) [#]
すべての有害事象	35 (40.7) [61]	213 (61.0) [421]
重篤な有害事象	2 (2.3) [2]	6 (1.7) [7]
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.2) [1]	4 (1.1) [4]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	7 (8.1) [8]	65 (18.6) [98]
高度の有害事象	1 (1.2) [2]	3 (0.9) [5]
死亡に至った有害事象	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 one TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
PS0013 Interim CSR Table 8.1.1.1

表 6.6-20　無作為化離脱期間の有害事象発現例数の概要−WK16ResS

	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=105 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=100 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=106 n (%) [#]
すべての有害事象	72 (68.6) [147]	77 (77.0) [209]	78 (73.6) [215]
重篤な有害事象	4 (3.8) [4]	3 (3.0) [3]	5 (4.7) [5]
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (2.9) [3]	2 (2.0) [2]	0
治験薬と関連ありと判断された有害事象	23 (21.9) [33]	23 (23.0) [44]	28 (26.4) [53]
高度の有害事象	4 (3.8) [4]	1 (1.0) [1]	4 (3.8) [4]
死亡に至った有害事象	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: One subject was included in the PBO/PBO group but is not shown in the table.
PS0013 Interim CSR Table 8.1.1.2

6.6.7.2.2　比較的よくみられる有害事象

導入期間に認められた有害事象のうち、基本語（PT）別の発現率がいずれかの投与群で 5%超の有害事象（SS）を表 6.6-21 に示した。

導入期間の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、PBO 群（177.38/100 人年）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（323.61/100 人年）で高かった。

導入期間に、最もよくみられた有害事象の器官別大分類（SOC）は、いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり、発現率は BKZ 320mg Q4W 群 37.2%及び PBO 群 23.3%であった。BKZ 320mg Q4W 群で最もよくみられた有害事象の PT は鼻咽頭炎であり、発現率は BKZ 320mg Q4W 群（6.6%）及び PBO 群（4.7%）で同程度であった。口腔カンジダ症の発現率は、PBO 群（0.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（6.0%）で高く、上気道感染の発現率は PBO 群（8.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（4.0%）で低かった。

表 6.6-21　導入期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）−SS

	PBO 群 N=86 100 人年=0.26	BKZ 320mg Q4W 群 N=349 100 人年=1.08
SOC PT	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
すべての有害事象	35 (40.7) [61] 177.38 (123.55, 246.69)	213 (61.0) [421] 323.61 (281.60, 370.11)
感染症および寄生虫症	20 (23.3) [21] 85.72 (52.36, 132.39)	130 (37.2) [158] 145.98 (121.96, 173.34)
上気道感染	7 (8.1) [7] 27.89 (11.21, 57.46)	14 (4.0) [14] 13.11 (7.17, 21.99)
鼻咽頭炎	4 (4.7) [4] 15.71 (4.28, 40.23)	23 (6.6) [27] 21.88 (13.87, 32.84)
口腔カンジダ症	0	21 (6.0) [23] 19.92 (12.33, 30.44)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 one TEAE within System Organ Class/High Level Term/Preferred Term.
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: “Any TEAEs” refers to all TEAEs reported, not only TEAEs within the cutoff.
PS0013 Interim CSR Table 8.1.2.1

無作為化離脱期間に認められた有害事象のうち、PT 別の発現率がいずれかの投与群で 5%超の有害事象（WK16ResS）を表 6.6-22 に示した。

無作為化離脱期間の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 209.85/100 人年、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で 224.87/100 人年及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群で 242.11/100 人年であった。

無作為化離脱期間に最もよくみられた有害事象の SOC は、いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり、発現率は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 50.0%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 56.0%及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群 44.8%であった。最もよくみられた有害事象の PT は鼻咽頭炎であり、発現率は BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（23.0%）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（19.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（10.4%）で低かった。口腔カンジダ症及び上気道感染の発現率は、BKZ 320mg Q4W/PBO 群（口腔カンジダ症 5.7%、上気道感染 4.8%、以下同順）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（11.3%、11.3%）で高く、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（9.0%、8.0%）でわずかに高かった。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群のすべての有害事象発現率の差（それぞれ 77.0%及び 73.6%）は、鼻咽頭炎の発現率の差（それぞれ 23.0%及び 10.4%）によるところが大きかった。

無作為化離脱期間に BKZ への曝露が長くなるほど有害事象の発現リスクが増加する傾向は認められず、曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、導入期間の BKZ 320mg Q4W 群（323.61/100 人年）と比較して、無作為化離脱期間の BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（209.85/100 人年）で低かった。

表 6.6-22　無作為化離脱期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%超）−WK16ResS

	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=105 100 人年=0.57	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=100 100 人年=0.75	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=106 100 人年=0.77
SOC PT	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	72 (68.6) [147] 242.11 (189.44, 304.90)	77 (77.0) [209] 224.87 (177.46, 281.05)	78 (73.6) [215] 209.85 (165.88, 261.90)
感染症および寄生虫症	47 (44.8) [75] 122.43 (89.95, 162.80)	56 (56.0) [105] 123.99 (93.66, 161.02)	53 (50.0) [106] 105.21 (78.81, 137.61)
鼻咽頭炎	20 (19.0) [28] 40.05 (24.47, 61.86)	23 (23.0) [31] 36.41 (23.08, 54.63)	11 (10.4) [12] 15.30 (7.64, 27.38)
口腔カンジダ症	6 (5.7) [6] 11.09 (4.07, 24.13)	9 (9.0) [18] 12.78 (5.84, 24.26)	12 (11.3) [20] 16.84 (8.70, 29.41)
上気道感染	5 (4.8) [6] 8.95 (2.91, 20.89)	8 (8.0) [9] 11.21 (4.84, 22.08)	12 (11.3) [17] 16.91 (8.74, 29.53)
筋骨格系および結合組織障害	8 (7.6) [8] 14.66 (6.33, 28.89)	15 (15.0) [23] 21.66 (12.12, 35.73)	10 (9.4) [15] 13.86 (6.65, 25.48)
関節痛	1 (1.0) [1] 1.75 (0.04, 9.75)	5 (5.0) [6] 6.86 (2.23, 16.01)	3 (2.8) [3] 3.99 (0.82, 11.67)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/High Level Term/Preferred Term.
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: “Any TEAEs” refers to all TEAEs reported, not only TEAEs within the cutoff.
Note: One subject was included in the PBO/PBO group but is not shown in the table.
PS0013 Interim CSR Table 8.1.2.2

Escape 投与期間の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率（ESS）は、全被験者で 222.86/100 人年であった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.2.4）。

Escape 投与期間に最もよくみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現率は 26.9%であった。最もよくみられた有害事象の PT は、口腔カンジダ症（6.0%）であった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.2.4）。

6.6.7.2.3 重症度別の有害事象

導入期間、無作為化離脱期間及び Escape 投与期間に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り、高度の有害事象の発現率は全体的に低かった。導入期間に認められた高度の有害事象発現率（SS）は、BKZ 320mg Q4W 群（0.9%）と PBO 群（1.2%）で同程度であった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.9.1）。無作為化離脱期間に認められた高度の有害事象発現率（WK16ResS）は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（3.8%）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（3.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（1.0%）でわずかに低かった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.9.2）。

6.6.7.2.4 治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率（SS）は、PBO 群（8.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（18.6%）で高かった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、BKZ 320mg Q4W 群（4.9%）のみで報告された。BKZ 320mg Q4W 群において、次いで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は、注射部位反応、中咽頭カンジダ症及び全身性そう痒症（各 1.1%）であった。PBO 群において、2 例以上に認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象は鼻咽頭炎（2.3%）のみであった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.16.1）。

無作為化離脱期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率（WK16ResS）は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（23.0%）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（21.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（26.4%）でわずかに高かった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、発現率は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（7.5%）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（7.0%）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（5.7%）で同程度であった。次いで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は鼻咽頭炎であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（0.9%）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（5.0%）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（4.8%）であった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.16.2）。

Escape 投与期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率（ESS）は全体で 13.2%と低かった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.1.4、Listing 7.4.1.1）。

6.6.7.2.5 死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

6.6.7.2.6 重篤な有害事象

導入期間及び無作為化離脱期間の重篤な有害事象をそれぞれ表 6.6-23（SS）及び表 6.6-24（WK16ResS）に示した。重篤な有害事象の詳細は 6.6.9.2 項に示した。

導入期間の重篤な有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W 群（1.7%）及び PBO 群（2.3%）で同程度であった。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった（PS0013

Interim CSR Table 8.1.3.1）。BKZ 320mg Q4W 群の 2 例（0.6%）に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象（小腸炎及び肺炎、各 1 例）が報告された（PS0013 Interim CSR Table 8.1.7.1）。

無作為化離脱期間の重篤な有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（4.7%）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（3.0%）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（3.8%）で同程度であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、下痢［BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で 2 例（2.0%）］であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W/PBO 群の 1 例（1.0%）で報告された乾癬性紅皮症のみであった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.7.2）。

Escape 投与期間の重篤な有害事象発現率（ESS）は全体的に低かった。2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。Week 16 に PASI90 非レスポンダーであった PBO 群の 1 例（0.5%）に 5 件の重篤な有害事象（虚血性心筋症、冠動脈疾患、出血性十二指腸潰瘍、2 型糖尿病及び失神）が認められたが、その他に報告された重篤な有害事象はなかった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.3.4）。

表 6.6-23　導入期間の重篤な有害事象–SS

	PBO 群 N=86 100 人年=0.26	BKZ 320mg Q4W 群 N=349 100 人年=1.08
PT	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	2 (2.3) [2] 7.66 (0.93, 27.68)	6 (1.7) [7] 5.59 (2.05, 12.17)
僧帽弁逸脱	1 (1.2) [1] 3.83 (0.10, 21.33)	0
心筋梗塞	1 (1.2) [1] 3.83 (0.10, 21.32)	0
網膜剥離	0	1 (0.3) [1] 0.92 (0.02, 5.15)
憩室穿孔	0	1 (0.3) [1] 0.92 (0.02, 5.15)
エンテロウイルス感染	0	1 (0.3) [1] 0.92 (0.02, 5.15)
肺炎	0	1 (0.3) [1] 0.92 (0.02, 5.15)
上腕骨骨折	0	1 (0.3) [1] 0.92 (0.02, 5.15)
胆石症	0	1 (0.3) [1] 0.92 (0.02, 5.14)
小腸炎	0	1 (0.3) [1] 0.92 (0.02, 5.14)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 one TEAE within System Organ Class/High Level Term/Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
PS0013 Interim CSR Table 8.1.3.1

表 6.6-24　無作為化離脱期間の重篤な有害事象−WK16ResS

PT	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=105 100 人年=0.57	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=100 100 人年=0.75	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=106 100 人年=0.77
	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	4 (3.8) [4] 7.20 (1.96, 18.43)	3 (3.0) [3] 4.04 (0.83, 11.80)	5 (4.7) [5] 6.73 (2.18, 15.70)
下痢	0	2 (2.0) [2] 2.68 (0.32, 9.68)	0
網膜剥離	1 (1.0) [1] 1.76 (0.04, 9.83)	0	0
前立腺癌	1 (1.0) [1] 1.76 (0.04, 9.79)	0	0
肺高血圧症	1 (1.0) [1] 1.76 (0.04, 9.82)	0	0
乾癬性紅皮症	1 (1.0) [1] 1.76 (0.04, 9.80)	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (1.0) [1] 1.34 (0.03, 7.46)	0
卵巣腺腫	0	0	1 (0.9) [1] 1.31 (0.03, 7.31)
白内障	0	0	1 (0.9) [1] 1.31 (0.03, 7.30)
慢性中耳炎	0	0	1 (0.9) [1] 1.31 (0.03, 7.29)
損傷	0	0	1 (0.9) [1] 1.31 (0.03, 7.28)
乾癬性関節症	0	0	1 (0.9) [1] 1.31 (0.03, 7.27)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/High Level Term/Preferred Term.
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: One study participant was included in the PBO/PBO group but is not shown in the table.
PS0013 Interim CSR Table 8.1.3.2

6.6.7.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

導入期間及び無作為化離脱期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率をそれぞれ表 6.6-25（SS）及び表 6.6-26（WK16ResS）に示した。

導入期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W 群（1.1%）及び PBO 群（1.2%）で同程度であった。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

無作為化離脱期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（0.0%）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（2.0%）及び BKZ 320mg Q4W/PBO 群（2.9%）であった。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

Escape 投与期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に認められた好中球減少症のみであった（PS0013 Interim CSR Listing 7.7.1.1）。当該被験者に感染症に関連した有害事象の報告はなかった（PS0013 Interim CSR Listing 7.2.1.1）。

表 6.6-25　導入期間に治験薬の投与中止に至った有害事象–SS

PT	PBO 群 N=86 100 人年=0.26	BKZ 320mg Q4W 群 N=349 100 人年=1.08
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	1 (1.2) [1] 3.85 (0.10, 21.46)	4 (1.1) [4] 3.71 (1.01, 9.49)
乾癬 [a]	1 (1.2) [1] 3.85 (0.10, 21.46)	0
過敏症	0	1 (0.3) [1] 0.92 (0.02, 5.15)
歯膿瘍	0	1 (0.3) [1] 0.92 (0.02, 5.14)
血圧低下	0	1 (0.3) [1] 0.92 (0.02, 5.14)
双極性障害	0	1 (0.3) [1] 0.92 (0.02, 5.14)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、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 one TEAE within System Organ Class/High Level Term/Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Incidence=Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
a After the clinical cutoff date, it was determined that the subject with the TEAE of psoriasis (Study Participant 219-07564) discontinued due to consent withdrawn. Thus, a full narrative is not provided for this TEAE.
PS0013 Interim CSR Table 8.1.4.1

表 6.6-26　無作為化離脱期間に治験薬の投与中止に至った有害事象–WK16ResS

PT	BKZ 320mg Q4W/PBO 群 N=105 100 人年=0.57	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=100 100 人年=0.75	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=106 100 人年=0.77
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	3 (2.9) [3] 5.33 (1.10, 15.58)	2 (2.0) [2] 2.69 (0.33, 9.71)	0
乾癬性紅皮症	1 (1.0) [1] 1.76 (0.04, 9.80)	0	0
精神医学的評価異常	1 (1.0) [1] 1.76 (0.04, 9.79)	0	0
前立腺癌	1 (1.0) [1] 1.76 (0.04, 9.79)	0	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.0) [1] 1.34 (0.03, 7.46)	0
下痢	0	1 (1.0) [1] 1.34 (0.03, 7.45)	0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象、WK16ResS：Week 16 レスポンダー解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/High Level Term/Preferred Term.
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: One subject was included in the PBO/PBO group but is not shown in the table.
PS0013 Interim CSR Table 8.1.4.2

6.6.7.2.8　その他の重要な有害事象

6.6.7.2.8.1　抗 BKZ 抗体の発現状況別の有害事象

抗 BKZ 抗体の発現状況別に有害事象及びその発現率を評価した結果、抗 BKZ 抗体による安全性への明らかな影響は認められなかった。抗 BKZ 抗体陰性の被験者の有害事象発現率は 82.8%であっ

た。抗 BKZ 抗体陽性の被験者の有害事象発現率は、初回の陽性判定以降（57.8%）及び初回の陽性判定前（57.2%）で同程度であった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.21.1）。

6.6.7.2.9 その他の注目すべき有害事象

6.6.7.2.9.1 感染症

（1） 重篤な感染症

導入期間+無作為化離脱期間の重篤な感染症の有害事象発現率（AMS）は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W 群の 3 例（0.9%）に認められた（PS0013 Interim CSR Table 8.1.3.3）。

（2） 日和見感染症（結核を含む）

本試験期間中に発現したすべての日和見感染は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であり、全身性の日和見感染は認められなかった。活動性結核の報告はなかった（PS0013 Interim CSR Section 11.10.1）。

（3） 真菌感染症

導入期間+無作為化離脱期間の真菌感染症の有害事象発現率（AMS）は、BKZ 320mg Q4W 群（15.5%）及び BKZ 320mg Q8W 群（13.6%）で同程度であった（PS0013 Interim CSR Table 8.2.1.3）。ほとんどの真菌感染症が表在性及び口腔内であった（PS0013 Interim CSR Listing 7.5.1.1）。全身性、高度又は重篤な真菌感染症の報告はなく、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（PS0013 Interim CSR Listing 7.7.1.1）。

6.6.7.2.9.2 悪性腫瘍（詳細不明の腫瘍を含む）

全期間を通じて悪性腫瘍の有害事象発現率は低く、投与群間で同様であった。

導入期間に BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に非重篤の基底細胞癌が発現した。本事象の重症度は中等度で、治験薬の投与中止には至らず、治験薬と関連なしと判断された。本事象の転帰は回復であった（PS0013 Interim CSR Table 8.2.3.1、Listing 7.5.1.1）。

無作為化離脱期間に BKZ 320mg Q4W/PBO 群の 1 例に重篤な前立腺癌が発現した。本事象の重症度は高度で、治験薬の投与が中止され、治験薬と関連なしと判断された。本事象の転帰は未回復であった（PS0013 Interim CSR Table 8.2.3.2、Listing 7.5.1.1）。

6.6.7.2.9.3 重大な心血管系事象

本試験期間中に重大な心血管系事象と判定された心血管系の有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の 1 例に認められた急性心筋梗塞のみであった（PS0013 Interim CSR Table 8.2.4.1、Table 8.2.4.2、Table 8.2.4.3、Table 8.2.4.4）。本事象は、無作為化離脱期間（初回 BKZ 投与後 274 日目）に発現し、重篤、重症度は高度で、治験薬の投与中止には至らず、治験薬と関連なしと判断された。本事象はステント留置術後に消失した（PS0013 Interim CSR Listing 7.8.2.1）。

6.6.7.2.9.4 好中球減少症

導入期間+無作為化離脱期間の好中球減少症の有害事象発現率（AMS）は全体的に低く、投与群間で同程度であった（PS0013 Interim CSR Table 8.2.6.3）。

6.6.7.2.9.5 炎症性腸疾患

全期間を通じて炎症性腸疾患は認められなかった（PS0013 Interim CSR Table 8.2.7.1、Table 8.2.7.2、Table 8.2.7.3、Table 8.2.7.4）。

6.6.7.2.9.6 過敏症（アナフィラキシーを含む）

（1） 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は認められなかった（PS0013 Interim CSR Table 8.2.8.1、Table 8.2.8.2、Table 8.2.8.3、Table 8.2.8.4）。

（2） 過敏症反応

導入期間+無作為化離脱期間の過敏症の有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 群 4.9%であり、BKZ 320mg Q8W 群（1.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（4.3%）でわずかに高かった。最もよくみられた過敏症反応の有害事象（高位語）は「皮膚炎および湿疹」（2.3%）であり、最もよくみられた過敏症反応の有害事象（PT）は接触性皮膚炎（0.9%）であった（PS0013 Interim CSR Table 8.2.8.7）。

（3） 注射部位反応

導入期間+無作為化離脱期間の注射部位反応の有害事象発現率（AMS）は、BKZ 320mg Q8W 群（0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（3.2%）でわずかに高かった（PS0013 Interim CSR Table 8.1.2.3）。

6.6.7.2.9.7 肝臓系事象

導入期間+無作為化離脱期間の肝臓系事象の有害事象発現率（AMS）は、全 BKZ 群 5.2%であった。よくみられた肝臓系事象の有害事象（PT）は、肝酵素上昇（1.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.6%）、肝機能検査値上昇（0.6%）、血中ビリルビン増加（0.6%）であった（PS0013 Interim CSR Table 8.2.9.3）。ほとんどの肝臓系事象の有害事象は一過性で、本試験終了までに消失した。重篤又は高度な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った肝臓系事象の有害事象の報告はなかった（PS0013 Interim CSR Listing 7.5.1.1、Listing 7.7.1.1）。

Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、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認められなかった（PS0013 Interim CSR Table 9.1.2.9、Table 9.1.2.10、Table 9.1.2.12）。

6.6.7.2.10 臨床検査値

（1） 血液学的検査

導入期間及び無作為化離脱期間に血液学的検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0013 Interim CSR Table 9.1.1.1、Table 9.1.1.2）。

血液学的検査のほとんどの項目で、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認められた被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であった（PS0013 Interim CSR Table 9.1.4.1、Table 9.1.4.2、Table 9.1.4.3）。

導入期間、無作為化離脱期間及び Escape 投与期間の血液学的検査値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（PS0013 Interim CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.2、Table 8.1.2.4）。

（2） 血液生化学検査

導入期間及び無作為化離脱期間に血液生化学検査で臨床的に意味のある変化はなかった（PS0013 Interim CSR Table 9.1.1.3、Table 9.1.1.4）。

血液生化学検査のほとんどの項目で、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認められた被験者の割合は、投与群間でおおむね同程度であった（PS0013 Interim CSR Table 9.1.5.1、Table 9.1.5.2、Table 9.1.5.3）。

Hy’s Law の基準に該当する被験者は認められなかった。全期間を通じて、肝機能検査値に関する顕著な異常が認められた被験者の割合はおおむね小さく、すべての投与群で 3%未満であった（PS0013 Interim CSR Table 9.1.2.9、Table 9.1.2.10、Table 9.1.2.12）。

導入期間、無作為化離脱期間及び Escape 投与期間の血液生化学検査値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（PS0013 Interim CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.2、Table 8.1.2.4）。

6.6.7.2.11 バイタルサイン

導入期間及び無作為化離脱期間にバイタルサインで臨床的に意味のある変化はなかった（PS0013 Interim CSR Table 9.2.1.1、Table 9.2.1.2）。

導入期間、無作為化離脱期間及び Escape 投与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（PS0013 Interim CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.2、Table 8.1.2.4）。

6.6.7.2.12 12 誘導心電図

導入期間及び無作為化離脱期間に心電図検査で臨床的に意味のある変化はなかった（PS0013 Interim CSR Table 9.3.1.4、Table 9.3.1.5）。

導入期間、無作為化離脱期間及び Escape 投与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（PS0013 Interim CSR Table 8.1.2.1、Table 8.1.2.2、Table 8.1.2.4）。

6.6.7.2.13 自殺評価

導入期間及び無作為化離脱期間に電子版コロンビア自殺評価スケールで自殺傾向を示す異常スコア及びうつ病を示す PHQ-9 スコアの発現率は低く、投与群間で同程度であった。自殺念慮及び自殺行為の報告はなかった（PS0013 Interim CSR Table 9.4.1.3、Table 9.4.1.4、Table 9.5.1.1、Table 9.5.1.2）。

6.6.8 結論

本試験では、主要目的及び順位付けしたすべての副次目的が達成され、中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者の乾癬の徴候及び症状に対し、BKZ 320mg Q4W の導入投与及びその後の BKZ 320 mg Q4W 又は Q8W の継続投与の臨床的有効性が示された。BKZ を投与した結果、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率に PBO と比較して臨床的に意義のある改善かつ統計学的優越性が認められた。

BKZ 320mg Q4W を投与開始後、PBO と比較して、一貫して臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な速やか（Week 4 の PASI75 改善率）かつ深い（Week 16 の PASI100 及び IGA 0 改善率）改善が達成された。これらの改善は、BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で継続投与した後も、Week 56 まで一貫して認められた。

BKZ の投与中止後に改善効果が消失した被験者に対して BKZ の投与を再開した結果、投与再開後速やかに改善効果が回復した。Escape 開始後 Week 12 の疾患症状及び重症度の改善率は、導入期間に PASI90 改善を達成した被験者で認められた改善率と同程度であった。

中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者に BKZ 320mg を Q4W/Q4W 又は Q4W/Q8W で最長 56 週間投与した時の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は全体的に低く、投与群間で同程度であった。BKZ の長期投与に伴う有害事象発現率の上昇は認められなかった。

安全性プロファイルは、BKZ の作用機序並びに試験対象集団において想定されるものと一致した。その他の注目すべき有害事象の発現率は、真菌感染症を除き、投与群間でおおむね同程度であった。真菌感染症の有害事象発現率は、PBO 群と比較して BKZ 群で高かった。真菌感染症は、BKZ の作用機序と一致する事象であり、発現した真菌感染症のほとんどが表在性及び口腔内であった。全身性、高度又は重篤な真菌感染症の報告はなく、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。

BKZ 320mg Q4W 群では、血漿中 BKZ 濃度が Week 12～16 に定常状態に達した。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、Week 20 以降、血漿中 BKZ 濃度が新たな定常状態に達するまで低下した。

抗 BKZ 抗体の発現に伴い血漿中 BKZ 濃度がわずかに低下したが、BKZ の有効性及び安全性に対する抗 BKZ 抗体陽性の明らかな影響は認められなかった。

BKZ の投与を Q4W 又は Q8W 群で継続した結果、無作為化離脱期間に PBO 投与に再割付けされた場合と比較して、Week 56 まで疾患活動性指標の改善の維持及び安全性プロファイルより良好な忍容性が認められたことから、BKZ 320mg の Q4W 又は Q8W での継続投与が治療戦略として有効であった。

本試験では、中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価した結果、BKZ 320mg を Q4W で 16 週間投与後、Q4W 又は Q8W で 56 週まで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。

6.6.9　重篤な有害事象の詳細

6.6.9.1　死亡の詳細

該当なし

6.6.9.2　その他の重篤な有害事象の詳細

（1） BKZ 320mg Q4W/Q4W 群

【被験者番号：[redacted]-07114（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：白内障】

被験者番号：[redacted]-07114	性別：女性	年齢：64 歳	罹病期間：30.14 年
既往歴		合併症	
扁桃摘出、腹膜炎、子宮摘出術、肺炎、卵管炎（両側卵管周囲炎）、卵管卵巣膿瘍、両側の子宮付属器の外科的除去、胆石症、胆嚢切除		閉経、薬物過敏症（algopyrin に対するアレルギー）、高血圧、甲状腺腫、慢性気管支炎、慢性胃炎	
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
右眼の白内障（白内障）	160 日	BKZ 320mg Q4W	2 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）	
白内障（左眼、非重篤）、白内障（右眼、1 回目、非重篤）、白内障（右眼、2 回目、重篤）、口腔カンジダ症		Bi Predonium	

処置及び経過

2018 年 5 月 8 日	本試験に参加。
2018 年 5 月 23 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 9 月 11 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q4W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2018 年 10 月 1 日	非重篤な有害事象として白内障（右眼：1 回目、左眼）が発現した。被験者は眼科を受診し、両眼の白内障と診断された。右眼の白内障は重症度が中等度であり、左眼は発現初期の段階であった。右眼の手術を行うため、眼科医は病院に被験者を紹介した。
2018 年 10 月 28 日	白内障（右眼：1 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 10 月 29 日	重篤な有害事象として白内障（右眼：2 回目）が発現した。白内障に対し、超音波水晶体乳化吸引術が行われ、後湾曲折りたたみレンズが挿入された。術中及び術後の治療薬として、moxifloxacin、tropicamide、diclofenac、phenylephrine、tramadol、alprazolam 及び dexamethasone が投与された。
2018 年 10 月 30 日	白内障（右眼：2 回目）の転帰は「回復」であった。
2019 年 5 月 21 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 6 月 24 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	白内障（左眼）の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-07442（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：乾癬性関節症】

被験者番号：[redacted]-07442	性別：男性	年齢：53 歳	罹病期間：22.63 年
既往歴		合併症	
冠動脈ステント挿入、高血圧、甲状腺摘除、腫脹を伴わない腕及び関節の周期性疼痛、過負荷による腰仙部脊椎痛、力学特性		甲状腺機能亢進症、心筋梗塞	
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
乾癬性関節症（乾癬性関節症）	290 日	BKZ 320mg Q4W	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）
毛包炎、関節痛、乾癬性関節症（1 回目、重篤）、乾癬性関節症（2 回目、非重篤）	levothyroxine、diclofenac

処置及び経過

2018 年 7 月 25 日	本試験に参加。被験者には guselkumab の使用歴があり、guselkumab を用いた臨床試験に参加し、3 年間寛解状態であった。
2018 年 8 月 17 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。治験薬投与開始後、皮膚の変化に改善が認められた。
2018 年 12 月 13 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q4W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2019 年 1 月 4 日	X 線検査の結果、手足に変性変化の増悪が認められた。右手の超音波画像で中手指節関節第 II 関節に活動性炎症が認められた。
2019 年 6 月 2 日	重篤な有害事象として乾癬性関節症（1 回目）が発現した。関節症性乾癬の分類基準に従い、被験者は乾癬性関節症と診断され、膝関節に腫脹を伴う疼痛の増悪及び朝のこわばり（約 30 分間）がみられたため入院した。十字腸骨関節の X 線検査の結果、骨盤の非対称性がみられ、十字腸骨関節は正常であった。大腿骨頭の変性変化が認められ、第 5 腰椎から仙骨の椎間板症が疑われた。
2019 年 6 月（日付不明）	心電図検査の結果は洞調律で、心拍数 75bpm であった。発症直後の虚血の徴候は認められなかった。C 反応性蛋白は 15mg/L（基準範囲は未報告）であった。
2019 年 6 月 5 日	左膝関節から炎症液 40mL が採取された。入院中、被験者の状態はおおむね良好で、右側の関節と比較して左側の関節により疼痛が認められた。赤血球沈降速度が 34mm/h に上昇した（基準範囲は未報告）。治療薬として、methotrexate、ultracet、folic acid、methylprednisone、meloxicam が投与された。
年月日不明	被験者は退院した。

被験者の PASI スコアを下表に示した。

来院日/Week	PASI スコア	PASI50 改善	PASI75 改善	PASI90 改善
17 Aug 2018/ Baseline	21.3	NAV	NAV	NAV
24 Aug 2018/ Week 1	9.3	Yes	No	No
14 Sep 2018/ Week 4	5.4	Yes	No	No
12 Oct 2018/ Week 8	0	Yes	Yes	Yes
15 Nov 2018/ Week 12	0	Yes	Yes	Yes
13 Dec 2018/ Week 16	0	Yes	Yes	Yes
08 Jan 2019/ Week 20	0	Yes	Yes	Yes
01 Feb 2019/ Week 24	0	Yes	Yes	Yes
01 Mar 2019/ Week 28	0	Yes	Yes	Yes
29 Mar 2019/ Week 32	0	Yes	Yes	Yes
26 Apr 2019/ Week 36	0	Yes	Yes	Yes
24 May 2019/ Week 40	0	Yes	Yes	Yes
28 Jun 2019/ Week 44	0	Yes	Yes	Yes
24 Jul 2019/ Week 48	0	Yes	Yes	Yes
28 Aug 2019/ Week 52	0	Yes	Yes	Yes
25 Sep 2019/ Week 56	0	Yes	Yes	Yes

NAV：該当せず

PS0013 Interim CSR Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.1.1

2019 年 6 月 6 日	乾癬性関節症（1 回目）の転帰は「回復」であった。
2019 年 6 月 7 日	非重篤な有害事象として乾癬性関節症（2 回目）が発現した。
2019 年 8 月 28 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 9 月 25 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	乾癬性関節症（2 回目）の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-07432（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：卵巣腺腫】

被験者番号：[redacted]-07432	性別：女性	年齢：25 歳	罹病期間：5.62 年
既往歴		合併症	
胆嚢切除、膣内生物群集		多嚢胞性卵巣	
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
右卵巣の良性漿液嚢胞腺腫（卵巣腺腫）	120 日	BKZ 320mg Q4W	24 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）	
重力性浮腫（2 回）、扁桃炎、高尿酸血症、卵巣腺腫（重篤）		Mediderm、drospirenone with ethinylestradiol	

処置及び経過

2011 年（月日不明）	被験者には癌の家族歴があった［父方の祖母（50 歳頃）の乳癌及び卵巣癌］。被験者は多嚢胞性卵巣症候群と診断された。
2018 年 7 月 24 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 25 日	婦人科超音波画像で左卵巣に多房性の卵巣嚢胞（7×5cm 大）が認められた。右卵巣の大きさは正常であった。遺伝子検査を紹介され、卵巣悪性腫瘍推定値の結果、BRCA1 遺伝子の exon 2、exon 11 及び exon 20 に変異はみられなかった。卵巣悪性腫瘍推定値検査の結果、卵巣癌のリスクは陰性であった。
2018 年 7 月 26 日	卵巣癌マーカー（Ca125-HE4-ROMA）の結果は陰性であった。
2018 年 8 月 14 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 4 日	婦人科を受診後、卵巣嚢胞の待機的腹腔鏡下除去術が検討された。
2018 年 12 月 5 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q4W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2018 年 12 月 11 日	重篤な有害事象として卵巣腺腫が発現した。右卵巣の良性漿液嚢胞腺腫と診断され、被験者は入院した。全身麻酔で腹腔鏡下手術が行われた。術中に右卵巣の多房性変化が左卵巣に近接していることが確認された。卵巣から嚢胞性腺腫が切除され、検体の組織病理学検査が行われた。その他の骨盤内器官に変化は認められなかった。術後の経過で合併症はみられなかった。治療薬として、midazolam、ketoprofen、Plasma Lyte 148 及び dalteparin が投与された。
2018 年 12 月 12 日	被験者は良好な状態で退院した。
2018 年 12 月 27 日	右卵巣病変の組織病理学検査の結果、良性漿液嚢胞腺腫が確認され、左卵巣の卵巣皮質は正常であった。
2019 年 1 月 3 日	卵巣腫瘍の最終的な組織病理学検査の結果、右卵巣の良性漿液嚢胞腺腫が確認された。被験者は安心し、手術部位も完治した。被験者は婦人科を受診し、定期的に婦人科検診を受けることを勧められた。卵巣腺腫の転帰は「回復」であった。
2019 年 8 月 13 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 9 月 11 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-07354（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：小腸炎】

被験者番号：[redacted]-07354	性別：女性	年齢：23 歳	罹病期間：17.32 年
既往歴		合併症	
扁桃摘出、子宮頸部異形成の電気凝固		—	

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
小腸炎（小腸炎）	111 日	BKZ 320mg Q4W	18 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	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）	
小腸炎（重篤）、外陰部腟カンジダ症		Marvelon	

処置及び経過

2018 年 7 月 4 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 25 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 12 日	重篤な有害事象として小腸炎が発現した。被験者は 1 日 10 回の軟便（固形化便又は血便はなかった）を訴え、体温が 38℃ に上昇した。
2018 年 11 月 13 日	治験薬の投与中断。
2018 年 11 月 14 日	臨床検査の結果、CRP は 277mg/L であった（基準範囲：0～5mg/L）。治療薬として、nifuroxazide 及び rifaximin が投与された。被験者の状態に改善はみられなかった。
2018 年 11 月 19 日	被験者は入院した。臨床検査の結果、CRP は 70mg/L、血中尿素は 4.8mg/dL（基準範囲：9～22mg/dL）、血中クレアチニンは 0.61mg/dL（基準範囲：0.4～1.2mg/dL）、総ビリルビンは 0.21mg/dL（基準範囲：0.20～1.30mg/dL）、グルコースは 110mg/dL（基準範囲：60～99mg/dL）、白血球数は 11.73（単位は未報告、基準範囲：4～10.20）、好中球は 67.57%（基準範囲：37%～70%）及びリンパ球は 24.13%（基準範囲：20%～50%）であった。便の培養検査の結果は陰性であった。治療薬として、sulfamethoxazole 及び trimethoprim が投与された。
2018 年 11 月 20 日	腹部超音波検査の結果、上行結腸に小腸炎の徴候が認められた。
2018 年 11 月 22 日	臨床検査の結果、白血球数は 10.01、好中球は 68.98%、リンパ球は 22.46%及び CRP は 22mg/L であった。治療薬として、drotaverine、dextrose and sodium chloride、paracetamol、Isolyte 及び *Lactobacillus plantarum* が投与された。被験者の状態は、軟便が 1 日 5 回に改善した。
年月日不明	胃内視鏡検査及び大腸内視鏡検査の結果、小腸炎と確定診断された。結核の診断は除外された。腸内細菌（ウイルス及び細菌）の培養検査の結果は陰性であった。組織病理学評価のため S 状結腸、直腸及び回腸から組織検体が採取され、結果は保留のままであった。消化器専門医は最終的な診断をせず、本事象は薬剤性の小腸炎（可能性が高い）又は初期のクローン病の両方の可能性があるとした。治療及び経過観察として、本事象の再発がなかった場合には 1 年後に対照となる大腸内視鏡検査を行うことが予定された。腸内細菌叢の回復のためプロバイオティクスの服用が勧められた。治験責任医師の判断で感染性下痢は除外され、便中カルプロテクチンの検査は行われなかった。便潜血検査は行われなかった。
2018 年 11 月 29 日	小腸炎の転帰は「回復」であった。
2018 年 11 月 30 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q4W 群に再無作為化された。
2018 年 12 月 12 日	BKZ 320mg Q4W 投与再開。
2019 年 7 月 23 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 8 月 20 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-07514（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：損傷】

被験者番号：[redacted]-07514	性別：男性	年齢：41 歳	罹病期間：27.66 年
既往歴		合併症	
慢性扁桃炎、扁桃摘出、関節損傷、右膝の関節鏡検査、虫垂炎、虫垂切除、結腸内視鏡検査		白内障、胃食道逆流性疾患、高血圧	
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
外傷後損傷：皮膚及び軟部組織に関わる左脛骨外傷（損傷）	264 日	BKZ 320mg Q4W	122 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）	
シュードモナス性創感染、鼻炎（3 回）、損傷（重篤）、頭痛		omeprazole、indapamide	

処置及び経過	
2018 年 8 月 3 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 30 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 19 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q4W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2019 年 5 月 20 日	重篤な有害事象として損傷が発現した。サッカーの練習中、被験者は損傷のため左脛骨の皮膚及び軟部組織に外傷を負い、入院した。外傷後創傷のため手術が行われた。外傷後創感染に対する治療として抗破傷風ヒト免疫グロブリン及び破傷風ワクチンが投与された。
2019 年 5 月 23 日	創傷及び血液の培養検査の結果、一過性の *Pseudomonas putida* 感染が認められた。非重篤な有害事象としてシュードモナス性創感染（左脛骨外傷に続発したシュードモナス性創感染）が発現した。治療薬として ciprofloxacin が投与され、陰圧吸引療法が行われた。
2019 年 5 月 27 日	CRP は 64.4mg/L（基準範囲：0～6mg/L）であった。
2019 年 5 月 30 日	CRP は 20.8mg/L であった。
2019 年 6 月 3 日	創傷部の皮膚は良好に治癒し、脛骨前部に乾性壊死の徴候がみられ、乾性壊死組織下に湿性壊死の分界及び徴候が認められた。壊死組織は除去され、形成外科手術が行われた。
2019 年 6 月 7 日	CRP は 4.1mg/L であった。
2019 年 6 月 8 日	被験者は良好な状態で退院した。シュードモナス性創感染の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。創傷包帯は 2 日おきに取り換え、2～3 日ごとに整形外科病棟で経過観察をするよう指示された。
2019 年 8 月 27 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 9 月 18 日	損傷の転帰は「回復」であった。
2019 年 10 月 1 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-07420（実施国：ロシア、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：慢性中耳炎】

被験者番号：[redacted]-07420	性別：男性	年齢：69 歳	罹病期間：15.56 年
既往歴		合併症	
虚血性脳卒中、胆嚢切除、鼓膜炎、脊椎圧迫骨折（第 11 胸椎の圧迫骨折）、基底細胞癌、脊椎圧迫骨折（第 12 胸椎の圧迫骨折）、脊椎圧迫骨折（第 3 腰椎の圧迫骨折）		無力症、顔面不全麻痺、尿路結石、慢性腎盂腎炎、狭心症、慢性心不全、慢性胃炎、高血圧、冠動脈硬化症、非アルコール性脂肪肝、慢性膵炎、静脈瘤、血管性脳症、甲状腺腫、骨端症、肥満、2 型糖尿病、開放隅角緑内障、慢性気管支炎、骨粗鬆症、肺線維症	
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
慢性化膿性中耳炎（慢性中耳炎）	191 日	BKZ 320mg Q4W	8 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）	
耳痛、聴力低下、慢性中耳炎（重篤）、気管支炎		captopril、acetylsalicylic acid、enalapril、acetazolamide、lercanidipine、metoprolol、Trophicard、telmisartan	

処置及び経過	
2018 年 7 月 23 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 9 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 9 月 8 日	非重篤な有害事象として耳痛（寒い中で過ごした後に発現した耳の疼痛）が発現した。本事象に対する治療薬として rifamycin が投与された。
2018 年 10 月 19 日	耳痛の転帰は「回復（不特定の後遺症あり）」であり、治験薬と関連なしと判断された。非重篤な有害事象として聴力低下（聴覚の低下）が発現した。
2018 年 11 月 29 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q4W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2019 年 1 月 25 日	被験者は左耳に疼痛及び粘液性排出物を認め、耳鼻咽喉科を受診した。
2019 年 2 月 15 日	重篤な有害事象として慢性中耳炎が発現した。慢性化膿性中耳炎と診断され、被験者は耳鼻咽喉科病棟に入院した。治療薬として、ceftriaxone、chinoxalindimethanol、naphazoline 及び mebhydrolin が投与された。
2019 年 2 月 22 日	被験者は退院した。慢性中耳炎の転帰は「回復」であった。
2019 年 8 月 8 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。

2019 年 9 月 3 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	聴力低下の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-07057（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：憩室穿孔、上腕骨骨折】

被験者番号：[redacted]-07057	性別：女性	年齢：57 歳	罹病期間：22.3 年
既往歴		合併症	
肛門性器疣贅、子宮頚部癌（扁平上皮癌 in situ／異形成）、子宮摘出、抑うつ気分を伴う適応障害（状況因性うつ病）、不安（状況因性不安感）		汗腺炎、喘息、高血圧	
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
膿瘍を伴う大腸の穿孔性憩室炎（憩室穿孔） 右上腕骨近位端2-part粉砕骨折／関節脱臼（上腕骨骨折）	憩室穿孔：11 日 上腕骨骨折：47 日	憩室穿孔：BKZ 320mg Q4W 上腕骨骨折：BKZ 320mg Q4W	憩室穿孔：21 日 上腕骨骨折：62 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
憩室穿孔：高度 上腕骨骨折：高度	憩室穿孔：変更なし 上腕骨骨折：変更なし	憩室穿孔：回復 上腕骨骨折：回復	憩室穿孔：関連なし 上腕骨骨折：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）	
眼瞼炎、腹部ヘルニア、憩室穿孔（重篤）、薬物過敏症、皮膚カンジダ、外陰部腟カンジダ症（2 回）、鼻咽頭炎、上気道感染、上腕骨骨折（重篤）		憩室穿孔：salbutamol、lisinopril、hydroxyzine 上腕骨骨折：salbutamol、lisinopril	

処置及び経過

2018 年 4 月 4 日	被験者に憩室炎の既往歴はなかった。副腎皮質ホルモン、非ステロイド性抗炎症薬及び鎮静剤等の直近の使用又は継続使用はなかった。被験者は化膿性汗腺炎を有していたが、治療せずに数年間不活性であったため、本試験に参加した。 臨床検査の結果、白血球数は 9.11×10^9/L（基準範囲：3.50～11.1×10^9/L）、好中球は 71.4%（基準範囲：50%～70%）であった。
2018 年 4 月 18 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。白血球数は 9.44×10^9/L、好中球は 76.3%であった。
2018 年 4 月 25 日	白血球数は 9.91×10^9/L、好中球は 74.8%であった。
2018 年 4 月 28 日	重篤な有害事象として憩室穿孔（結腸周囲の膿瘍）が発現した。治験責任医師によると、最初に発現した事象として、悪心を伴う胃腸炎、嘔吐、下痢及び発熱が被験者から報告された。治験薬の投与開始前に同様の症状の既往歴はなかった。直近のコンピュータ断層撮影（CT）画像（撮影日不明）で憩室炎及び憩室症の所見はみられず、被験者は子宮頚部癌に対して放射線治療を受けたことはなかった。
2018 年 5 月 2 日	白血球数は 16.71×10^9/L、好中球は 85.7%であった。同日（Week 2 の臨床検査）以降、白血球数及び好中球の上昇が認められた。腹痛及び下痢の症状が再発した。
2018 年 5 月 8 日	非重篤な有害事象として薬物過敏症（ceftriaxone に対するアレルギー反応）が発現した。重症度は中等度であった。治験薬の投与に変更はなく、本事象に対する治療薬として salbutamol が投与された。薬物過敏症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 非重篤な有害事象として腹部ヘルニアが発現した。 腹部及び骨盤部の CT 画像で、近位 S 状結腸に壁肥厚がみられ、正中部に結腸周囲の膿瘍形成及びガスが充満した 4cm 大の膿瘍が認められた。被験者は入院し、膿瘍を伴う大腸の穿孔性憩室炎と診断された。白血球数は 16.12×10^9/L、血小板数は 461k/cu mm（基準範囲：150～400k/cu mm）、好中球は 83.1%であった。
2018 年 5 月 9 日	嫌気性創傷培養の結果、1+ *Escherichia coli*、1+ *Streptococcus anginosus* 群及び 3+ *Bacteroides fragilis* であった。画像下治療で外科的に経皮ドレナージ留置が行われた。治療薬として、ceftriaxone、metronidazole、albuterol、Flebobag Ring Lact、ciprofloxacin、ondansetron、midazolam、fentanyl、acetaminophen 及び nicotine patch が投与された。
2018 年 5 月 11 日	経口抗生物質及び制吐薬が処方され、ドレナージは留置された状態で、被験者は退院した。入院中、発熱は認められなかった。
2018 年 5 月 16 日	臨床検査の結果、白血球数は正常であった。疼痛はなく、被験者の気分は正常であった。

2018 年 5 月 18 日	経皮ドレナージが除去された。憩室穿孔の転帰は「回復」であった。
2018 年 6 月 3 日	重篤な有害事象として上腕骨骨折が発現した。被験者の転倒により右上腕骨近位端の粉砕骨折及び関節脱臼が発現した。救急救命室で診察を受け、被験者は入院した。X 線検査の結果、上腕骨頭が軸から完全に転位して粉砕した上腕骨近位端 2-part 粉砕骨折が確認された。
2018 年 6 月 4 日	CT 画像で、大結節の転位はなく、上腕骨頭が上腕骨軸から完全に脱臼した粉砕骨折が確認された。
2018 年 6 月 5 日	右上腕骨近位端 2-part 粉砕骨折／関節脱臼に対する観血的整復固定術及び二頭筋腱固定術が行われた。神経ブロック（不特定）及び斜角筋間局所ブロックによる治療も行われた。治療薬として、paracetamol、cefazolin、sodium chloride 及び抗生物質（不特定）が投与された。
2018 年 8 月 3 日	上腕骨骨折の転帰は「回復」であった。
2018 年 8 月 8 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q4W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2019 年 4 月 18 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 5 月 16 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	腹部ヘルニアの転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

（2） BKZ 320mg Q4W/Q8W 群

【被験者番号：[redacted]-07311（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：急性心筋梗塞】

被験者番号：[redacted]-07311	性別：男性	年齢：53 歳	罹病期間：11.9 年
既往歴		合併症	
虫垂切除、腎結石症、精巣上体炎、精巣炎		脂質異常症、高血圧、2 型糖尿病	
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
急性心筋梗塞（急性心筋梗塞）	275 日	BKZ 320mg Q8W	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）	
急性心筋梗塞（重篤）		bisoprolol、enalapril	

処置及び経過

2018 年 6 月 28 日	本試験に参加。被験者の高脂血症及び糖尿病は食事によりコントロールされていた。被験者には心筋梗塞及び狭心症の既往歴はなかった。心血管系のリスク因子として、肥満（BMI 37.8kg/m^2）、腎結石症、脂質異常症、高血圧、2 型糖尿病があり、喫煙者（2 箱／日を 38 年間）であった。
2018 年 7 月 24 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 13 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q8W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q8W の投与を開始した。
2019 年 4 月 24 日	重篤な有害事象として急性心筋梗塞が発現した。被験者は高度の胸痛を認め、入院した。心電図検査の結果、急性心筋梗塞が認められ、V2～V5 で超急性期 T 波及び VIII～aVF で ST 低下を伴っていた。心エコー検査の結果、左室収縮障害、求心性肥大及び心尖部運動消失を伴う左室肥大が確認され、全体の左室駆出率は 44%と推定された。臨床検査の結果、トロポニンは 24ng/mL（基準範囲：19ng/L 未満）であった。
2019 年 4 月 25 日	臨床検査の結果、トロポニンは 21482ng/mL、血中クレアチンホスホキナーゼは 1017U/L（基準範囲：24～195U/L）、血中クレアチンホスホキナーゼ MB は 170IU/L（基準範囲：24IU/L 未満）であった。
2019 年 4 月 26 日	臨床検査の結果、血中クレアチンホスホキナーゼは 318U/L、血中クレアチンホスホキナーゼ MB は 62IU/L、トロポニンは 5575ng/L であった。冠動脈造影検査の結果、右冠動脈下行枝に狭窄があり、ステントが留置された。予防的に acetylsalicylic acid、pantoprazole 及び clopidogrel が投与され、高血圧に対して perindopril arginine 及び nebivolol、脂質異常症に対して rosuvastatin が投与された。
2019 年 4 月 29 日	心エコー再検査の結果、左室収縮機能の改善（左室駆出率 60%）がみられ、遠位中隔及び心尖部の運動低下は最小限であった。

2019 年 4 月 30 日　血中クレアチンホスホキナーゼは 78U/L に減少し、ST-T 波下降は消失した。被験者は無症状で合併症もなく、安定した状態で退院した。急性心筋梗塞の転帰は「回復」であった。
2019 年 6 月 28 日　BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 8 月 22 日　最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
一部のバイタルサイン及び心電図検査結果を下表に示した。

バイタルサインの結果

来院/日付	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
Screening/ 28 Jun 2018	124/76	76
Baseline Visit/ 24 Jul 2018	132/83	72
Week 1/ 30 Jul 2018	112/87	82
Week 4/ 30 Aug 2018	123/88	72
Week 8/ 18 Sep 2018	126/85	78
Week 16/ 13 Nov 2018	130/80	76
Week 24/ 10 Jan 2019	124/80	73
Week 28/ 08 Feb 2019	124/81	73
Week 32/ 07 Mar 2019	111/78	81
Week 36/ 04 Apr 2019	119/82	75
Week 40/ 07 May 2019	120/82	72
Week 44/ 04 Jun 2019	122/87	68
Week 56/ 22 Aug 2019	135/89	64

PS0013 Interim CSR Listing 9.1.1.1

心電図検査の結果

来院/日付	心拍数 (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	異常
Screening/ 28 Jun 2018	72	836	173	91	361	395	384	NAV
Week 16/ 13 Nov 2018	77	777	172	87	363	411	394	T-waves flat and artifact
Week 32/ 07 Mar 2019	73	817	164	95	359	397	384	Artifact
Week 48/ 28 Jun 2019	60	1005	171	95	385	384	385	NAV
Week 56/ 22 Aug 2019	63	951	176	78	379	389	385	NAV

NAV：該当せず
PS0013 Interim CSR Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.1

【被験者番号：[redacted]-07344（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：下痢】

被験者番号：[redacted]-07344	性別：男性	年齢：31 歳	罹病期間：2.75 年
既往歴		合併症	
—		—	
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
Symfaxin による下痢（下痢）	+26 日	BKZ 320mg Q8W	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）	
下痢（重篤）、十二指腸潰瘍、胃炎、大腸腺腫、うつ病（2 回）		venlafaxine	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			

2018 年 7 月 3 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 30 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 9 月～	下痢及び腹痛の症状が繰り返し発現した。再発時に発熱、体重減少、悪心及び嘔吐はなかった。
2018 年 11 月 19 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q8W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q8W の投与を開始した。
2019 年 1 月 20 日	非重篤な有害事象としてうつ病（1 回目、中等度のうつ病エピソード）が発現し、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 3 月 6 日	非重篤な有害事象としてうつ病（2 回目、中等度のうつ病エピソードの悪化）が発現した。
2019 年 3 月 7 日	被験者は精神科を受診し、中等度のうつ病エピソードに対する治療薬として venlafaxine（Symfaxin）が投与された。
2019 年 5 月 8 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 6 月 3 日	重篤な有害事象として下痢が、非重篤な有害事象として十二指腸潰瘍、胃炎及び大腸腺腫が発現した。 再発性の下痢が発現し、1 日 3～4 回の排便があり、粘液を含む便で、排便前に腹痛が認められた。更なる診断手順を行うため、被験者は胃腸科病棟に入院した。大腸内視鏡検査の結果、下行結腸に複数のポリープが認められ、胃内視鏡検査では胃炎がみられ、十二指腸下行部に潰瘍を伴っていた。治療薬として Fortrans、*Lactobacillus plantarum*、Debretin 及び esomeprazole が投与された。治療後、排便回数に改善がみられ、腹痛回数も減少した。依然として断続的な胸やけの消化器系症状があった。治験責任医師は、下痢の原因として感染症は確認されなかったと報告した。セリアック病を除外するため、血清学的検査とともに Sanprobi Super Formula 及び Gastrobutin による治療が推奨された。
2019 年 6 月 5 日	被験者は退院した。下痢及び大腸腺腫の転帰は「回復」であり、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 6 月 15 日	胃炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 6 月 21 日	切除したポリープの病理組織学検査の結果、上行結腸に過形成性ポリープ、下行結腸に軽度異形成を伴う管状腺腫が認められ、腸粘膜の生検検査では膿瘍又は肉芽腫を伴わないリンパ球浸潤が確認された。腸管上皮細胞間リンパ球の増加は認められなかった。
2019 年 6 月 24 日	十二指腸から採取した生検検体の病理組織学検査の結果、腸管上皮細胞間リンパ球の増加（上皮細胞 100 あたりのリンパ球数が 30）とともに軽度の絨毛萎縮がみられた。なお、粘膜の顕微鏡検査の結果に免疫学的検査結果と相関関係がある場合には、セリアック病に相当する可能性が考えられた。
2019 年 8 月 26 日	消化器専門医を受診し、これまでの所見は特徴的ではなく、顕微鏡的小腸炎又は炎症性腸疾患と明確に診断できるものではないと結論付けられた。
2019 年 9 月 18 日	最終来院（中止来院）。被験者は下痢のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。十二指腸潰瘍の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	うつ病（2 回目）の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-07546（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：下痢】

被験者番号：[redacted]-07546	性別：女性	年齢：64 歳	罹病期間：22.64 年
既往歴		合併症	
潜伏結核、機能性下痢		高血圧、過敏性腸症候群、糖尿病、痛風、裂孔ヘルニア、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
機能性下痢（下痢）	+19 日	BKZ 320mg Q8W	8 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）	
下痢（重篤）、非アルコール性脂肪肝、外耳炎、せつ、鼻咽頭炎、尿路感染、結核菌検査偽陽性、変形性関節症		metformin、perindopril tosilate with indapamide、allopurinol、ibandronate、estazolam、potassium chloride、metronidazole、sodium chloride、drotavarine、pantoprazole、rifaximin、cefuroxime、loperamide	

a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過

2018 年 8 月 9 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 23 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 13 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q8W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q8W の投与を開始した。
2019 年 7 月 25 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 8 月 13 日	重篤な有害事象として下痢が発現した。機能性下痢（1 日 6～7 回の下痢がほとんどの場合夜間に発現）のため、被験者は入院した。
2019 年 8 月 14 日	入院中の臨床検査の結果、リパーゼは 210U/L（基準範囲：13～60U/L）、ヘモグロビンは 13.1g/dL（基準範囲：12～16g/dL）、リンパ球数は 3.06×10^3/μL（基準範囲：$1.5\sim4\times10^3$/μL）、好中球数は 4.53×10^3/μL（基準範囲：$2\sim8\times10^3$/μL）、白血球数は 8.39×10^3/μL（基準範囲：$3.5\sim12.5\times10^3$/μL）、血中カリウムは 3.56mmol/L（基準範囲：3.5～5.1mmol/L）、血中ナトリウムは 133mmol/L（基準範囲：136～145mmol/L）、血中尿素は 44.5mg/dL（基準範囲：17～50mg/dL）、アミラーゼは 144U/L（基準範囲：28～100U/L）、血小板数は 257×10^3/μL（基準範囲：$130\sim350\times10^3$/μL）であった。
2019 年 8 月 17 日	尿培養検査の結果、*Escherichia coli* 陽性であった。
2019 年 8 月 19 日	臨床検査の結果、血中クレアチニンは 1.2mg/dL（基準範囲：0.5～0.9mg/dL）、リパーゼは 181U/L、CRP は 1.7mg/L（基準範囲上限：5mg/L）であった。腹部及び後腹膜の超音波検査の結果、中等度の脂肪肝が認められ、胆管の拡張及び後腹膜リンパ節の拡大はみられなかった。腎臓、脾臓及び大動脈は正常であり、腹腔に遊離体液は認められなかった。胆嚢は欠損していた。
年月日不明	トランスアミナーゼが増加し、総蛋白が減少した（測定値は未報告）。治療薬として、cefuroxime、pantoprazole、drotaverine、sodium chloride、loperamide、rifaximin、estazolam 及び potassium chloride が投与された。機能性下痢は自然治癒するもので明確な原因はないと治験責任医師は報告した。同様に、下痢が被験者の合併症である過敏性腸症候群に起因するか否かは不明であった。
2019 年 8 月 20 日	被験者は退院した。下痢の転帰は「回復」であった。 非重篤な有害事象として非アルコール性脂肪肝が発現した。
2019 年 9 月 26 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	非アルコール性脂肪肝の転帰は、本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-07066（実施国：米国、人種：黒人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：エンテロウイルス感染】

被験者番号：[redacted]-07066	性別：男性	年齢：66 歳	罹病期間：36.34 年
既往歴		合併症	
発作性夜間呼吸困難、インフルエンザ、慢性閉塞性肺疾患、喘息、虫垂切除、起坐呼吸、発熱、呼吸困難、肺炎、深部静脈血栓症		高血圧、末梢性浮腫	

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
エンテロウイルス-不明（エンテロウイルス感染）	5 日	BKZ 320mg Q4W	10 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）	
悪心、胆石症、エンテロウイルス感染（重篤）、肝酵素上昇、関節痛（2 回）、側腹部痛、不安		—	

処置及び経過

2016 年 2 月 4 日	被験者は内視鏡検査後にバレット食道、胃炎、胃噴門の結節と診断された。
2018 年 4 月 13 日	本試験に参加。 非重篤な有害事象として貧血が発現した。
2018 年 5 月 4 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 5 月 8 日	重篤な有害事象としてエンテロウイルス感染が発現した。自宅での主訴は息切れ及び発熱であった。被験者は具合が悪く、息切れの悪化、胸部うっ血、透明な痰を伴う湿性咳嗽があり、症状が進行していたため救急救命室を受診した。被験者は胸痛、悪寒、悪心、嘔吐及び肺の症状はないと報告した。二相性気道陽圧法が行われた。被験者にアレルギーはなかった。39.2℃ の発熱が認められた。頻脈はなかったが、過換気状態であった。白血球増加症はみられず、腎機能は正常であった。肝機能検査の結果、併発した非重篤な有害事象の胆石症によるトランスアミナーゼの増加が認められた。気管支痙攣がみられ、二相性気道陽圧法が必要であった。エンテロウイルス感染のため被験者は入院した。ウイルス性肺炎を呈していた模様で、対症療法により改善した。咳嗽及び息切れはなく、酸素療法の必要はなくなった。喘息の増悪を発現している可能性もあった。被験者は軽度の膿尿、病的肥満、臨床的閉塞性睡眠時無呼吸及び肥満低換気症候群を有していた。入院中、被験者は意識清明かつ見当識正常であった。起きている時にはすべての質問に回答し、気分は普段通りであった。呼吸窮迫はなかったが、軽度の呼気性喘鳴が認められた。心拍数及び律動は規則的であり、心雑音及び浮腫はみられなかった。腹部は柔軟で圧痛はなく、腸音も確認された。感染症の診察結果が得られ、臨床検査の結果、白血球数は 7.5（単位及び基準範囲は未報告）、二酸化炭素は 25mmol/L（基準範囲：23～31mmol/L）、アニオンギャップは 12mmol/L（基準範囲：7～16mmol/L）、ヘモグロビンは 11.3g/dL（基準範囲：14～18g/dL）であった。
2018 年 5 月 9 日	分子微生物学的検査でヒトライノウイルス／エンテロウイルスが検出された。被験者の血圧は 147/71mmHg であった。胸部 X 線検査の結果、右肺の内側底区に肺紋理がみられる限局性間質性隆起が認められ、早期又は軽度の浸潤物又は無気肺の可能性が生じた。左肺の中央～内側底区に軽度の板状無気肺変化が認められた。
2018 年 5 月 10 日	非重篤な有害事象として不安が発現した。 CT／血管 CT 造影検査の結果、急性肺動脈塞栓症、肺感染症によると考えられる反応性縦隔リンパ節、軽度の肺水腫、両側胸水、多病巣性気腔浸潤の所見は認められず、右肺の上葉及び下葉でより高度な浸潤影が認められた。両下肢静脈のデュプレックス超音波検査の結果、急性下肢深部静脈血栓症の徴候は認められなかった。
2018 年 5 月 11 日	不安に対する治療薬として clonidine が投与された。不安の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 バイタルサインは、血圧が 158/77mmHg、脈拍数が 72bpm、体温が 36.6℃、酸素飽和度が 96%であった。心エコー検査及びドップラー心エコー検査（造影剤あり）の結果、左心室の内腔サイズ、壁厚及び収縮機能は正常であった。左室駆出率は 55%～60%と推定され、局所壁運動異常は認められなかった。左心房は軽度、右心房は軽度～中等度に拡張していた。僧帽弁に軽度の逆流が確認された。
2018 年 5 月 13 日	血中クレアチニンは 0.89（単位及び基準範囲は未報告）、白血球数は 9 であった。治療薬として、famotidine、clonidine、enoxaparin、ceftriaxone、ketorolac、tromethamine、acetaminophen、ipratropium and albuterol sulfate、guaifenesin with dextromethorphan、prednisone、Glucagon、ブドウ糖液、ヒトインスリン、methylprednisolone 及び塩化ナトリウムが投与された。
2018 年 5 月 17 日	ウイルス感染、ライノウイルス及び肺炎の発現が確認された。 エンテロウイルス感染の転帰は「回復」であった。
2018 年 5 月 30 日	非重篤な有害事象として悪心が発現した。
2018 年 6 月 1 日	非重篤な有害事象として肝酵素上昇が発現した。本事象の重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。 非重篤な有害事象として胆石症が発現した。
2018 年 6 月 4 日	悪心の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。

2018 年 6 月 29 日　貧血及び肝酵素上昇の転帰は「回復」であり、いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 7 月 20 日　胆石症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

肝臓系の臨床検査結果を下表に示した。

日付/来院	ALT (0～55U/L)	AST (5～34U/L)	ALP (40～150U/L)	GGT (12～64U/L)	ビリルビン (0～20.5μmol/L)
18 May 2018/ Week 2	NAV	NAV	88	NAV	NAV
01 Jun 2018/ Week 4	586	769	239	767	36.6
06 Jun 2018/ Unscheduled Visit Week 4.1	NAV	NAV	NAV	NAV	13.0
27 Jul 2018/ Week 12	14	14	NAV	NAV	NAV
22 Aug 2018/ Week 16	NAV	NAV	NAV	27	NAV
21 Sep 2018/ Week 20	12	13	NAV	NAV	9.7
16 Oct 2018/ Week 24	NAV	NAV	137	NAV	NAV
14 Dec 2018/ Week 32	NAV	NAV	NAV	24	NAV
08 Feb 2019/ Week 40	19	18	120	NAV	NAV
31 May 2019/ Week 56	NAV	NAV	NAV	20	17.1

NAV：該当せず
PS0013 Interim CSR Listing 8.1.1.1

2018 年 8 月 22 日　Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q8W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q8W の投与を開始した。
2019 年 4 月 5 日　BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 5 月 31 日　最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-07154（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：肺炎】

被験者番号：[redacted]-07154	性別：女性	年齢：77 歳	罹病期間：67.45 年
既往歴		合併症	
虫垂炎、虫垂切除、子宮摘出、白内障、両眼の白内障手術、人工右膝関節置換、結腸内視鏡検査		季節性アレルギー、下痢、高血圧、不眠症、変形性関節症	
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
肺炎（肺炎）	27 日	BKZ 320mg Q4W	4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
中等度	投与中断	回復	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）	
帯状疱疹、肺炎（重篤）、高血圧		amlodipine、Hyzaar、calcium、colestipol、gabapentin、montelukast、*Lactobacillus acidophilus*、alprazolam、diclofenac、cyanocobalamin	
処置及び経過			
2018 年 5 月 8 日　本試験に参加。 2018 年 6 月 12 日　BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。			

2018 年 7 月 8 日	重篤な有害事象として肺炎が発現し、被験者は入院した。入院の 3～4 日前に発熱、息切れ及び胸膜炎性胸痛が発現した。症状、CT 画像及び胸部 X 線検査の結果に基づき被験者は肺炎と診断された。血液培養検査の結果は陰性であり、喀痰培養検査の結果は得られなかった。臨床検査の結果（いずれも単位は未報告）、白血球は 15.7（基準範囲：5～10）、平均赤血球ヘモグロビンは 33.4（基準範囲：26～32）、リンパ球は 12（基準範囲：20～40）、血中尿素は 30（基準範囲：7～17）であった。治療薬として Zithromax 及び Rocephin が投与され、酸素療法が行われた。
2018 年 7 月 11 日	臨床検査の結果、血中尿素は 12、白血球は 9.7 であった。朝に被験者は安定した状態で退院した。肺炎の転帰は「回復」であった。
2018 年 7 月 12 日	BKZ 320mg Q4W の投与中断。
2018 年 8 月 7 日	BKZ 320mg Q4W の投与再開。
2018 年 10 月 2 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q8W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q8W の投与を開始した。
2019 年 5 月 14 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 7 月 9 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-07024（実施国：米国、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W/Q4W 群、有害事象名：ブドウ球菌性膿瘍】

被験者番号：[redacted]-07024	性別：男性	年齢：55 歳	罹病期間：17.22 年
既往歴		合併症	
左半月板手術		高血圧、2 型糖尿病、関節痛、痛風、乾癬性関節症、糖尿病性ニューロパチー、アレルギー性鼻炎、うつ病、外骨腫（踵骨棘）、高脂血症、不眠症、靭帯捻挫、肥満、睡眠時無呼吸症候群	
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
左足のブドウ球菌性膿瘍（ブドウ球菌性膿瘍）	177 日	BKZ 320mg Q4W	15 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）	
ブドウ球菌性膿瘍（重篤）、靭帯捻挫		amlodipine、lisinopril、glimepiride、metformin、gabapentin、coal tar	

処置及び経過	
2018 年 3 月 5 日	本試験に参加。
2018 年 3 月 22 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 7 月 13 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、BKZ 320mg Q8W 群に再無作為化され、BKZ 320mg Q8W の投与を開始した。
2018 年 8 月 14 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、PASI75 改善も維持していたにもかかわらず、Week 20 に誤って Escape 投与期間に移行した。
2018 年 8 月 22 日	非盲検下で BKZ 320mg Q4W の投与を開始した。
2018 年 9 月 14 日	重篤な有害事象としてブドウ球菌性膿瘍が発現した。左足に膿瘍が発現し、被験者は入院した。左足の膿瘍の培養検査の結果、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出された。
2018 年 9 月 18 日	臨床検査の結果、グリコシル化ヘモグロビンは 7.3（単位及び基準範囲は未報告）であった。治療薬として、piperacillin with tazobactam 及び vancomycin が投与された。
2018 年 9 月 20 日	病院の記録では、被験者は開放創の原因に関して曖昧であった。痛風が再発し、それが左足の疼痛及び不快感に関連していると考えられた。退院に関する詳細な情報は得られなかった。
2018 年 9 月 28 日	ブドウ球菌性膿瘍の転帰は「回復」であった。
2018 年 10 月 22 日	非盲検下の BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2018 年 11 月 16 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

（3） BKZ 320mg Q4W/PBO 群

【被験者番号：[redacted]-07438（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/PBO 群、有害事象名：網膜剥離】

被験者番号：[redacted]-07438	性別：男性	年齢：48 歳	罹病期間：8.61 年
既往歴		合併症	
両側精管切除、角膜移植（2 回）、うつ病（2 回）、静脈瘤手術		網膜剥離（左眼の再発性網膜剥離）、高コレステロール血症、爪乾癬	
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
網膜剥離（網膜剥離） 網膜剥離（網膜剥離）	網膜剥離（1 回目）：48 日 網膜剥離（2 回目）:196 日	網膜剥離（1 回目）：BKZ 320mg Q4W 網膜剥離（2 回目）：PBO	網膜剥離（1 回目）：2 日 網膜剥離（2 回目）：26 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
網膜剥離（1 回目）：軽度 網膜剥離（2 回目）:中等度	網膜剥離（1 回目）：変更なし 網膜剥離（2 回目）：変更なし	網膜剥離（1 回目）：回復 網膜剥離（2 回目）：回復	網膜剥離（1 回目）：関連なし 網膜剥離（2 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）	
網膜剥離（2 回、重篤）、鼻咽頭炎、関節痛、筋骨格痛		網膜剥離（1 回目）：Cosopt、dexamethasone 網膜剥離（2 回目）：Cosopt	

処置及び経過

2018 年 7 月 25 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 9 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 9 月 25 日	重篤な有害事象として網膜剥離（1 回目）が発現した。眼科の定期健診で網膜剥離と診断され、被験者は入院した。
2018 年 9 月 26 日	左眼前房の再置換術が行われた（レーザー治療及び空気／CSF6 の注入）。治療薬として、dexamethasone、ofloxacin、brimonidine、dorzolamide 及び timolol が投与された。6 週間の外来での経過観察が予定された。 網膜剥離（1 回目）の転帰は「回復」であった。
2018 年 9 月 29 日	視力検査の結果、左右とも中心性漿液性脈絡網膜症であり、左眼の眼圧は 20mmHg であった。眼の事故後の角膜移植の他にリスク因子はなく、網膜剥離は角膜移植の手術歴に関連があると確認された。被験者は退院した。
2018 年 11 月 29 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、PBO 群に再無作為化され、PBO の投与を開始した。
2019 年 2 月 20 日	重篤な有害事象として左眼の網膜剥離（2 回目）が発現した。
2019 年 3 月 12 日	被験者は入院した。
2019 年 3 月 13 日	シリコンオイルを用いた経扁平部硝子体切除術が行われた。術後、前眼房内のシリコンオイルにより眼圧が上昇した。治療薬として、dexamethasone、gentamicin、prednisolone、ofloxacin 及び carbomer が投与された。
2019 年 3 月 15 日	シリコンオイルが除去された。
2019 年 3 月 17 日	被験者は退院した。網膜剥離（2 回目）の転帰は「回復」であった。
2019 年 8 月 8 日	PBO 最終投与。
2019 年 9 月 5 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-07228（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/PBO 群、有害事象名：胆石症】

被験者番号：[redacted]-07228	性別：女性	年齢：25 歳	罹病期間：6.51 年
既往歴		合併症	
肥満、扁桃炎、扁桃摘出、胃切除術、歯根管治療		齲歯	
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
胆石症（胆石症）	109 日	BKZ 320mg Q4W	2 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）	
腹痛、胆石症（1 回目）、胆石症（2 回目、重篤）、口角口唇炎、鼻咽頭炎（2 回）		pantoprazole	

処置及び経過	
2018 年 6 月 11 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 3 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 9 月 19 日	非重篤な有害事象として腹痛が発現した。
年月日不明	被験者に悪心の症状が認められた。
2018 年 10 月 10 日	非重篤な有害事象として胆石症（1 回目）が発現した。 腹痛と悪心のため被験者は超音波検査を受け、大量の胆石の徴候が認められた。
2018 年 10 月 18 日	胆石症（1 回目）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 10 月 19 日	重篤な有害事象として胆石症（2 回目）が発現した。 被験者の症状は胆石症と診断され、入院した。
2018 年 10 月 20 日	腹痛の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 胆石症（2 回目）の転帰は「回復」であった。 被験者は退院した。
2018 年 10 月 24 日	被験者は腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。 報告によると、被験者は胃バイパス手術の合併症である Petersen defect を有しており、腹腔鏡摘出術中に処置した。初期に被験者が動いたことにより、臍下の腹腔鏡挿入部分付近にわずかに溢出が認められた。治療薬として diclofenac が投与された。
2018 年 10 月 26 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、PBO 群に再無作為化され、PBO の初回投与を受けた。 抜糸が行われた。
2019 年 7 月 1 日	PBO 最終投与。
2019 年 7 月 29 日	最終来院。被験者は PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

【被験者番号：[redacted]-07098（実施国：カナダ、人種：黒人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/PBO 群、有害事象名：乾癬性紅皮症】

被験者番号：[redacted]-07098	性別：男性	年齢：46 歳	罹病期間：9.39 年
既往歴		合併症	
—		ツベルクリン反応陽性、関節痛、B 型肝炎コア抗体陽性	
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
乾癬性紅皮症（乾癬性紅皮症）	+19 日	PBO	42 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	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）	
細菌尿、口腔感染、尿中結晶陽性、血圧上昇、肋軟骨炎、乾癬性紅皮症（重篤）		vitamins	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			

処置及び経過	
2018 年 5 月 2 日	本試験に参加。
2018 年 5 月 23 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 9 月 14 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、PBO 群に再無作為化され、PBO の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 8 日	PBO 最終投与。
2018 年 11 月 27 日	重篤な有害事象として乾癬性紅皮症が発現した。 被験者が過去に使用していた薬剤は Elocom、Centrum（multivitamins）、hydrocortisone 及び amoxicillin であった。皮膚の痛みを伴う乾癬の再燃が認められた。
2018 年 11 月 30 日	乾癬性紅皮症のため、被験者は治験実施施設を受診し、病変 BSA は 80%であった。早期中止来院を実施。被験者は医療機関で複数回の安全性追跡調査来院を受けた。
年月日不明	バイタルサインは、体温 36.6°C、血圧 123/76mmHg 及び心拍数 78bpm であった。治療オプション及び予測される合併症について被検者と話し合い、被験者は cyclosporine による治療を選択した。
2018 年 12 月 7 日	Cyclosporine の投与を減量し、乾癬性紅皮症の治療薬として Tremfya（guselkumab）の投与を開始した。

被験者の PASI スコアを下表に示した。

PASI スコア

日付/来院	PASI スコア	PASI50 改善	PASI75 改善	PASI90 改善
23 May 2018/ Baseline	32.2	N/A	N/A	N/A
29 May 2018/ Week 1	12.4	Yes	No	No
05 Jun 2018/ Week 2	7.5	Yes	Yes	No
19 Jun 2018/ Week 4	3.8	Yes	Yes	No
18 Jul 2018/ Week 8	0	Yes	Yes	Yes
14 Aug 2018/ Week 12	0	Yes	Yes	Yes
14 Sep 2018/ Week 16	0	Yes	Yes	Yes
12 Oct 2018/ Week 20	0	Yes	Yes	Yes
08 Nov 2018/ Week 24	7.9	Yes	Yes	No
30 Nov 2018/ Week 28	40.8	No	No	No
29 Mar 2019/ Safety Follow-Up	1.2	Yes	Yes	Yes

N/A：該当せず
PS0013 Interim CSR Listing 1.4.1.1、Listing 6.1.1.1

2019 年 1 月 7 日	乾癬性紅皮症の転帰は「回復」であった。
2019 年 3 月 29 日	最終来院（安全性追跡調査）。被験者は乾癬性紅皮症のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。

【被験者番号：[redacted]-07147（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/PBO 群、有害事象名：前立腺癌】

被験者番号：[redacted]-07147	性別：男性	年齢：63 歳	罹病期間：57.41 年
既往歴		合併症	
虫垂切除、精管切除		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
前立腺癌（前立腺癌）	+22 日	PBO	継続中
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）	
前立腺特異性抗原増加、前立腺癌（重篤）		perindopril erbumine、Bi predonium	

a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過

2018 年 5 月 16 日	本試験に参加。
2018 年 5 月 30 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 8 月 31 日	非重篤な有害事象として前立腺特異性抗原増加が発現した。
2018 年 9 月 17 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、PBO 群に再無作為化され、PBO の初回投与を受けた。
2018 年 9 月 20 日	被験者は定期健診のため、かかりつけ医を受診した。定期健診で前立腺特異抗原の増加が認められた。精密検査のため、泌尿器科医に紹介された。
2018 年 10 月 16 日	PBO 最終投与。治験薬の投与を中止。
2018 年 10 月 23 日	被験者の前立腺特異抗原が 11.75 まで増加した。経直腸超音波検査及び生検を実施した。左葉及び右葉から採取した 5 つの系統的生検検体で前立腺腺癌が認められた。
2018 年 11 月 7 日	重篤な有害事象として前立腺癌が発現した。 被験者の状態から前立腺癌と診断された。
2018 年 11 月 15 日	骨のスキャンで、骨への転移の徴候は認められなかった。

2018 年 11 月 20 日	胸部、腹部及び骨盤の CT 検査で右肺上葉に非特異性の肺結節（3mm）が認められた。前立腺癌に対する小線源療法が開始された。
2019 年 2 月 26 日	最終来院（安全性追跡調査）。被験者は前立腺癌のため試験参加を中止し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行しなかった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	前立腺特異性抗原増加の転帰は本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 前立腺癌の転帰は本報告時点で「未回復」であった。

【被験者番号：[redacted]-07277（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/PBO/Q4W 群、有害事象名：肺高血圧症】

被験者番号：[redacted]-07277	性別：男性	年齢：36 歳	罹病期間：8.51 年
既往歴		合併症	
ファロー四徴手術、BT シャント変法術、ファロー四徴の外科的整復、心内膜炎、髄膜炎、残存心室中隔欠損症の閉鎖術（左肺動脈拡大及び切除術）		第一度房室ブロック、ファロー四徴、動物アレルギー、アレルギー性鼻炎、肥満、腎不全	
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
ボーダーライン肺高血圧症（肺高血圧症）	171 日	PBO	継続中
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	軽快	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）	
痔出血、アレルギー性鼻炎、肺高血圧症（重篤）、高血圧クリーゼ		cetirizine、mometasone	

処置及び経過

2018 年 6 月 20 日	本試験に参加。
2018 年 7 月 4 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 7 月 20 日	非重篤な有害事象としてアレルギー性鼻炎（アレルギー性鼻炎の悪化）が発現した。
2018 年 8 月 15 日	非重篤な有害事象として痔出血が発現した。
2018 年 8 月 16 日	痔出血の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 8 月 30 日	アレルギー性鼻炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 10 月 24 日	Week 16 に PASI90 改善を達成し、PBO 群に再無作為化され、PBO の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 21 日	重篤な有害事象として肺高血圧症が発現した。 被験者に血栓塞栓性事象、近位の血栓塞栓性の肺動脈閉塞、遠位の血栓塞栓性の肺動脈閉塞、鎌状赤血球症、慢性低酸素血症、間質性肺疾患及び睡眠障害のいずれのリスク因子もなかった。肺動脈高血圧の家族歴もなかった。 磁気共鳴画像法検査の結果、右心室機能 29%で低下が認められ（2017 年は 39%）、被験者は冠動脈造影法を受けた。その結果、冠状血管の狭窄又は右心室流出路の狭窄は認められなかった。被験者の状態はボーダーライン肺高血圧症と診断された。
2019 年 2 月 11 日	非重篤な有害事象として高血圧クリーゼが発現した。本事象の治療薬として paracetamol が投与された。高血圧クリーゼの転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 3 月 27 日	被験者は心臓カテーテルのため入院した。
2019 年 3 月 28 日	心電図検査の結果は洞律動、心拍数 90bpm で、第一度房室ブロックが認められた。冠動脈造影法の結果、冠動脈性心疾患の可能性は除外され、関連する狭窄も認められなかった。 被験者は心エコー検査及び左右心カテーテルを受けた。被験者の今回の入院は、ファロー四徴症（病歴）の現在の状態を評価するための定期的な経過観察の一環であった。治療薬として candesartan、ramipril、enoxaparin、paracetamol 及び diazepam が投与された。

被験者のバイタルサイン及び心電図検査の結果を下表に示した。

バイタルサイン結果

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
Screening/ 20 Jun 2018	141/82	65
Baseline Visit/ 04 Jul 2018	115/73	69
Week 1/ 10 Jul 2018	133/78	65
Week 4/ 06 Aug 2018	123/75	73
Week 8/ 28 Aug 2018	126/72	75
Week 16/ 24 Oct 2018	120/77	68
Week 24/ 18 Dec 2018	131/73	71
Week 28/ 16 Jan 2019	123/77	78
Week 32/ 13 Feb 2019	140/84	73
Week 36/ 11 Mar 2019	129/78	68
Week 40/ 05 Apr 2019	109/73	65
Week 44/ 08 May 2019	132/81	71
Week 48/ 07 Jun 2019	120/77	68
Escape Week 4/ 03 Jul 2019	135/84	59
Escape Week 8/ 07 Aug 2019	134/84	70
Escape Week 12/ 27 Aug 2019	119/77	73

PS0013 Interim CSR Listing 9.1.1.1

心電図検査結果

日付/来院	HR (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	異常
Screening/ 20 Jun 2018	63	957	275	182	444	454	451	First degree AV block, right bundle branch block, and inferior wall myocardial infraction
Week 12/ 27 Sep 2018	77	781	273	188	425	481	462	First degree AV block, right bundle branch block, and inferior wall myocardial infraction
Week 32/ 13 Feb 2019	73	827	285	177	419	461	446	First degree AV block, right bundle branch block, and inferior wall myocardial infraction
Unscheduled Escape Baseline.1/ 20 Jun 2019	75	802	294	193	427	476	459	NAV
Escape Week 12/ 27 Aug 2019	75	799	256	194	438	490	472	First degree AV block, right bundle branch block, and inferior wall myocardial infraction

AV：房室、NAV：該当せず

PS0013 Interim CSR Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.1

2019 年 3 月 29 日	被験者は退院した。
2019 年 6 月 7 日	Week 48 に PASI75 改善を達成しなかったため、Escape 投与期間（非盲検下で BKZ 320mg Q4W を投与）に移行し、初回投与を受けた。
2019 年 8 月 7 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 8 月 27 日	最終来院（Escape 開始後 Week 12/試験終了来院）。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	肺高血圧症の転帰は本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であった。

（4） PBO/ — / BKZ 320mg Q4W 群

【被験者番号：[redacted]-07484（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：PBO/ — / BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：僧帽弁逸脱】

被験者番号：[redacted]-07484	性別：女性	年齢：57 歳	罹病期間：43.62 年
既往歴		合併症	
鼻中隔弯曲、子宮ポリープ、子宮ポリープ切除術、耳手術、鼻中隔弯曲に対する手術、結腸内視鏡検査、上部消化管内視鏡検査		喘息、視力障害、聴力低下	
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
バーロー症候群（僧帽弁逸脱）	104 日	PBO	4 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（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）	
僧帽弁逸脱（1 回目、重篤）、僧帽弁逸脱（2 回目、非重篤）、副鼻腔炎、関節炎		ciclesonide、salbutamol	

処置及び経過

2018 年 8 月 2 日	本試験に参加。
2018 年 8 月 16 日	PBO 群に無作為化され、PBO の初回投与を受けた。
2018 年 10 月 5 日	非重篤な有害事象として関節炎（左肩関節の炎症）が発現した。本事象の治療薬として非ステロイド系抗炎症薬及び鎮痛薬（Neurotonic 及び diclofenac）が投与された。被験者は過去に心イベントの徴候や症状はなかった。外来での胃内視鏡検査でびらん性胃炎が認められた。大腸内視鏡検査の結果は正常だった。身体検査で呼気時の左肺上部での喘鳴及び大腿部静脈瘤が認められた。臨床検査で重要な異常は認められなかった。心電図検査で安定した洞律動が認められ、虚血の特徴は認められなかった。心臓の負荷試験の結果は陰性であった。
2018 年 11 月 8 日	Week 12 の心電図検査の結果は正常だった。
2018 年 11 月 27 日	重篤な有害事象として僧帽弁逸脱（1 回目）が発現した。被験者は胸痛に対する検査のため入院した。被験者は、胸骨後部分に締め付け感やチクチクした痛みのような可変性の特徴のある不快感が 1 週間前からあると訴えた。不快感は身体的努力に関係なく数分間から数時間続き、横たわると増強した。また、被験者は上肢帯及び仙腸関節の関節痛を訴えた。呼吸困難、腹痛及び消化不良の症状はなかった。被験者の状態はバーロー症候群と診断され、治療薬として ketoprofen が投与された。
2018 年 11 月 28 日	心電図検査の結果は洞律動、心拍数 80bpm で虚血は認められなかった。胸椎の X 線検査の結果、軽度の右側脊柱側弯及び温存されたままの胸椎後弯が認められた。心臓の負荷試験は狭心症のない頻脈（130bpm）により 7 分後に中止された。心エコー検査で弁下部逆流を伴う前部僧帽弁逸脱が認められた。
2018 年 11 月 29 日	心電図検査の結果は洞律動、心拍数 60bpm で虚血は認められなかった。
年月日不明	臨床検査の結果、フィブリン D ダイマーは 4μg/L、国際標準化比は 1.00、プロトロンビンは 11.0（単位の報告なし）、トロポニンは 0.01ng/mL であった（基準範囲の報告なし）。
2018 年 11 月 30 日	胸痛及びその他の症状は治まり、被験者は良好な状態で退院した。 僧帽弁逸脱（1 回目）の転帰は「回復（後遺症あり）」であった。
2018 年 12 月 1 日	非重篤な有害事象として僧帽弁逸脱（2 回目）が発現した。
2018 年 12 月 6 日	Week 16 に PASI90 改善を達成しなかったため、Escape 投与期間（非盲検下で BKZ 320mg Q4W を投与）に移行した。
2018 年 12 月 14 日	関節炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

2019 年 1 月 8 日　治験担当医師によると、被験者に本事象の徴候又は症状はなかった。
被験者のバイタルサイン及び心電図検査の結果を下表に示した。

バイタルサイン結果

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
02 Aug 2018/ Screening	143/74	76
16 Aug 2018/ Baseline	140/63	72
21 Aug 2018/ Week 1	144/59	78
28 Aug 2018/ Week 2	146/65	78
11 Sep 2018/ Week 4	138/68	74
11 Oct 2018/ Week 8	140/61	67
08 Nov 2018/ Week 12	139/65	73
06 Dec 2018/ Week 16 (Escape Baseline)	137/67	81
10 Jan 2019/ Escape Week 4	148/ 67	72
31 Jan 2019/ Escape Week 8	125/52	75
28 Feb 2019/ Escape Week 12	141/66	77

PS0013 Interim CSR Listing 9.1.1.1

心電図検査結果

日付/来院	HR (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	異常
02 Aug 2018/ Screening	73	826	143	91	381	419	406	Normal
08 Nov 2018/ Week 12	67	895	152	94	387	409	402	Normal
28 Feb 2019/ Escape Week 12	77	775	153	92	370	420	403	Normal

PS0013 Interim CSR Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.2

2019 年 1 月 31 日　BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 2 月 28 日　最終来院（Escape 開始後 Week 12/試験終了来院）。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　僧帽弁逸脱（2 回目）の転帰は本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。

【被験者番号：[redacted]-07054（実施国：米国、人種：白人）、投与群：PBO/ — / BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：心筋梗塞、冠動脈疾患、虚血性心筋症、2 型糖尿病、失神、出血性十二指腸潰瘍】

被験者番号：[redacted]-07054	性別：男性	年齢：51 歳	罹病期間：27.33 年
既往歴		合併症	
—		胃食道逆流性疾患、高血圧、2 型糖尿病	

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
下壁心筋梗塞（心筋梗塞） 冠動脈疾患（冠動脈疾患） 虚血性心筋症（虚血性心筋症） 高血糖を伴うコントロール不良の2型糖尿病（2型糖尿病） 失神症状（失神） 急性出血性十二指腸潰瘍（出血性十二指腸潰瘍）	心筋梗塞：106日 冠動脈疾患：128日 虚血性心筋症：128日 2型糖尿病：128日 失神：154日 出血性十二指腸潰瘍：154日	心筋梗塞：PBO 冠動脈疾患：BKZ 320mg Q4W 虚血性心筋症：BKZ 320mg Q4W 2型糖尿病：BKZ 320mg Q4W 失神：BKZ 320mg Q4W 出血性十二指腸潰瘍：BKZ 320mg Q4W	心筋梗塞：1日 冠動脈疾患：継続中 虚血性心筋症：継続中 2型糖尿病：16日 失神：1日 出血性十二指腸潰瘍：4日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
心筋梗塞：高度 冠動脈疾患：高度 虚血性心筋症：高度 2型糖尿病：高度 失神：高度 出血性十二指腸潰瘍：高度	心筋梗塞：投与中断 冠動脈疾患：投与中断 虚血性心筋症：投与中断 2型糖尿病：投与中断 失神：投与中断 出血性十二指腸潰瘍：投与中断	心筋梗塞：回復 冠動脈疾患：未回復 虚血性心筋症：未回復 2型糖尿病：回復 失神：回復 出血性十二指腸潰瘍：回復	心筋梗塞：関連なし 冠動脈疾患：関連なし 虚血性心筋症：関連なし 2型糖尿病：関連なし 失神：関連なし 出血性十二指腸潰瘍：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）	
虚血性心筋症（重篤）、冠動脈疾患（重篤）、狭心症、心筋梗塞（重篤）、出血性十二指腸潰瘍（重篤）、悪心、嘔吐、2型糖尿病（重篤）、失神（重篤）、不安		心筋梗塞：omeprazole、metformin 冠動脈疾患、虚血性心筋症、2型糖尿病：omeprazole、metformin 失神、出血性十二指腸潰瘍：omeprazole、atorvastatin、metoprolol、acetylsalicylic acid、clopidogrel、glipizide、lisinopril、metformin、paracetamol、docusate、ferrous gluconate、tramadol	

処置及び経過

2018年4月3日	本試験に参加。
2018年5月1日	PBO群に無作為化され、PBOの初回投与を受けた。
2018年8月14日	重篤な有害事象として心筋梗塞が、非重篤な有害事象として狭心症が発現した。 事象発現前後に、被験者は重たい荷物を持ち上げて背中から胸にかけて痛みを感じ、肉離れを疑っていた。被験者には心臓のリスク因子［肥満（BMI 33.8kg/m^2）、高血圧、アルコール摂取（1ユニット/週）及び糖尿病］があったが、試験開始前に、狭心症や心筋梗塞の既往歴はなかった。ベースラインの血圧は152/88であった。 心筋梗塞の転帰は「回復」であった。
2018年8月21日	Week 16にPASI90改善を達成しなかったため、Escape投与期間（非盲検下でBKZ 320mg Q4Wを投与）に移行した。血圧は164/95であった。 18:44に実施した心電図検査の結果、正常洞律動、心拍数70bpmであり、前壁心筋梗塞と判断された。被験者は持続する背部痛を訴えた。 19:14に被験者はBKZ 320mg Q4W初回投与を受けた。 治験責任医師はメディカルモニターと協議し、背部痛は狭心症症状と関連していると考えられるため、心機能評価を早急に実施すべきであるということで意見が一致した。 心筋梗塞発現後数日にわたり被験者と複数回話し合った結果、被験者は最終的に心機能評価のため救急救命室を受診することで合意した。
2018年9月5日	重篤な有害事象として冠動脈疾患、虚血性心筋症及び2型糖尿病が発現した。 被験者は主な症状として左上胸部に限局する胸痛を訴え、救急救命室を受診した。痛みは2週間前に始まり、鈍く胸が締め付けられるようであると説明した。痛みに伴う悪心、嘔吐、発汗、息切れ又は発熱等の症状は認められなかった。被験者の症状は、動くことで悪化するようであった。救急救命室への報告によると、血圧は196/110mmHg、心電図検査の結果は正常洞律動、心拍数88bpm、異所性の所見なし、ST部分正常、左軸偏位、過去の前壁梗塞と考えられる所見（V2～V5領域でQ波40ms超）が認められた。被験者は更に詳しい検査を実施するため、心臓病科に入院した。入院時のトロポニンは陰性で検出不能であった。胸部X線検査で急性の所見は認められなかった。胸部CT検査の結果、肺塞栓症の徴候は見られなかったが、進行性の冠動脈石灰化が認められ、最も顕著だったのが冠動脈の左前下行枝であった。2D心エコー検査も実施し、中等度の左心室収縮機能の低下（駆出率35%～40%）が認められた。軽度の僧帽弁逆流及び三尖弁逆流の痕跡も認められた。治験担当医師は、左心室収縮機能障害の根本原因は冠動脈疾患であるとした。

2018 年 9 月 6 日	再度心電図検査が実施され、洞律動、心拍数 63bpm、非特異性の心室内伝導遅延、過去の前壁梗塞に一致する V1～V2 誘導の異常 Q 波が認められた。入院時のヘモグロビン A1C は 10.4%に上昇していた。入院中、被験者は insulin sliding scale を受け、食事療法や運動を含むライフスタイルの改善について助言を受けた。入院中にその他の治療薬として sodium chloride 0.9%、ketorolac tromethamine、aspirin、labetalol、atorvastatin、heparin、glipizide、lisinopril 及び metoprolol が投与された。
2018 年 9 月 10 日	非重篤な有害事象として悪心及び嘔吐が発現した。 頸動脈超音波検査（エコー検査）で、左右内頸動脈に血行動態に影響を及ぼす狭窄又はその他の重要な異常は認められなかった。被験者は左心へのカテーテル挿入、右冠動脈血管造影法及び左冠動脈血管造影法を受けた。その結果、左前下行枝の中部に 100%の狭窄（遠位部へは第 1 鈍縁枝から側副血行路を介し血流供給される）、遠位右冠動脈に 90%の狭窄、右下行後動脈に 95%の狭窄、第 1 鈍縁枝に 60%の狭窄、遠位第 1 鈍縁枝に 80%の狭窄及び右後側壁部分に 85%の狭窄を伴う多枝冠動脈疾患が認められた。回旋動脈の中部に 50%の狭窄及び右冠動脈近位部に 40%の狭窄があったため右冠動脈優位の冠循環も認められた。 下肢の静脈超音波検査の結果は正常であった（伏在静脈の開存性及び圧縮性）。 悪心及び嘔吐の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2018 年 9 月 13 日	被験者は 4 枝冠動脈バイパス術を受け、術後モニタリングのため集中治療室に移され、回復した。入院中、症候性の徐脈の治療薬として atropine（必要に応じて）、不安の治療薬として lorazepam、消化不良の治療薬として aluminium hydroxide、magnesium hydroxide 及び simeticone、胸痛の治療薬として nitroglycerin、悪心及び嘔吐の治療薬として prochlorperazine、不眠症の治療薬として zolpidem、2 型糖尿病の治療薬として insulin aspart 及び insulin glargine、症候性心室頻脈の治療薬として amiodarone bolus が投与された。また、その他の治療薬として cefazolin、heparin 及び生理食塩水が投与された。退院前に被験者は acetaminophen、clopidogrel、docusate sodium、ferrous gluconate 及び tramadol を処方された。変更された治療薬は glipizide 及び lisinopril であった。
2018 年 9 月 18 日	BKZ 320mg Q4W 投与中断。 同日、被験者は安定した状態で退院した。
2018 年 9 月 20 日	2 型糖尿病の転帰は「回復」であった。
2018 年 10 月 1 日	トロポニンは陰性のままであった。 重篤な有害事象として失神及び出血性十二指腸潰瘍が発現した。 被験者は失神症状を発現し救急救命室に搬送された。全身性脱力、頭部ふらふら感、肩甲骨痛及び黒色便が認められた。被験者は冠動脈バイパスグラフト手術前に経験した痛みと同様の痛みを報告した。被験者には位置起立性立ちくらみ症状がいくらかあった。救急救命室搬送時に低血圧が認められた。 失神の転帰は「回復」であった。
2018 年 10 月 2 日	一晩観察をし、被験者は入院することとなった。入院時のバイタルサインは、血圧 90/62mmHg、脈拍数 90bpm、呼吸数 1 分間あたり 16 回、酸素飽和度 98% （室内気）、体温 36.7°C（口腔）、痛みの評価は 10 段階中 2 であった。血中尿素窒素は 43 で上昇が認められた。直腸検査で潜血が認められた。医師は心臓手術後に処方された抗凝血薬による消化管出血と判断した。胸部 X 線検査の結果は正常であった。同日実施した食道胃十二指腸内視鏡検査で非出血性のクレーター状の十二指腸潰瘍が 2 つ認められた（大きい病変は 8mm で出血の徴候なし）。その他に検査で異常は認められなかった。被験者はプロトンポンプ阻害薬の投与を継続し、更なる活動性出血の徴候は認められなかった（再検査でヘモグロビン及びヘマトクリットは安定しており、血中尿素窒素は 13 と正常値であった）。 トロポニンは陰性で、心電図検査の結果は正常洞律動であった。治療薬として atorvastatin、clopidogrel、docusate、glipizide、lisinopril、metoprolol XL、pantoprazole、diphenhydramine、acetaminophen、ondansetron 及び tramadol が投与された。必要に応じて amiodarone、atropine、nitroglycerin 及び insulin sliding scale が投与された。被験者の血行動態は安定しており、食事療法を持続していた。

被験者の特定の心電図検査及びバイタルサインの結果を下表に示した。

心電図検査結果

日付/来院	HR (bpm)	RR (ms)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)	異常
Screening/ 03 Apr 2018	62	962	135	103	410	418	415	NAV
Week 16 (Escape Baseline)/ 21 Aug 2018	69	869	154	106	406	435	425	Anterior wall myocardial infarction
Escape Week 12/ 04 Dec 2018	66	914	169	104	437	457	450	Anterior Wall, myocardial infarction, T wave inversion

NAV：該当せず

PS0013 Interim CSR Listing 9.3.1.1、Listing 9.3.2.1

バイタルサイン結果

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
Screening/ 03 Apr 2018	154/92	74
Baseline Visit/ 01 May 2018	152/88	75
Week 1/ 08 May 2018	139/87	73
Week 2/ 16 May 2018	145/90	73
Week 4/ 29 May 2018	146/97	79
Week 8/ 03 Jul 2018	141/78	72
Week 12/ 24 Jul 2018	134/84	68
Week 16 (Escape Baseline)/ 21 Aug 2018	164/95	76
Escape Week 4/ 09 Oct 2018	95/56	80
Escape Week 8/ 06 Nov 2018	137/80	69
Escape Week 12/ 04 Dec 2018	138/98	72

PS0013 Interim CSR Listing 9.1.1.1

2018 年 10 月 3 日　被験者は状態が安定したと判断され退院した。自宅で pantoprazole の投与を継続すること、aspirin の投与を中止することを指示された。

2018 年 10 月 4 日　出血性十二指腸潰瘍の転帰は「回復」であった。

2018 年 10 月 8 日　被験者は心臓外科医の診察（経過観察）を受けた。

2018 年 10 月 9 日　BKZ 320mg Q4W 投与再開。

2018 年 11 月 6 日　BKZ 320mg Q4W 最終投与。

2018 年 12 月 4 日　最終来院（Escape 開始後 Week 12/試験終了来院）。被験者は本試験を完了し、PS0014 試験（非盲検継続投与試験）に移行した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　狭心症の転帰は本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。
冠動脈疾患及び虚血性心筋症の転帰は、本報告時点で「未回復」であった。

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）

6.7.1　試験方法

試験方法の概略を表 6.7-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 6.7-2 に示した。

本試験は継続中の試験であり、本文書には Week 48（二重盲検期間終了時）までの解析結果を要約した。

表 6.7-1　試験方法の概略：PS0015 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
開発の相	第 IIIb 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、ビメキズマブ（BKZ）を 16 週間皮下投与した時の有効性［乾癬症状の完全消失の達成（PASI100 改善率）］をセクキヌマブと比較する 副次目的： ・ BKZ を 4、16 及び 48 週間投与した時の有効性をセクキヌマブと比較する ・ 被験者の曝露期間で補正した、治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を評価する その他の目的： ・ BKZ の有効性を経時的に評価する ・ 皮膚関連の QOL の変化を評価する ・ 全般的な健康関連 QOL の変化を評価する ・ 爪乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに爪病変を有する被験者のみ） ・ 頭皮乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） ・ 掌蹠乾癬の変化を経時的に評価する（ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ） ・ 乾癬に対する患者による全般的評価（PGA）スコアの変化を評価する ・ 患者症状日誌を用いて、被験者の自発報告による乾癬症状（掻痒、疼痛、落屑）の変化を評価する ・ 仕事の生産性を評価する ・ BKZ の安全性及び忍容性を評価する ・ BKZ の PK を評価する ・ BKZ の免疫原性を評価する ・ BKZ を 4 週間隔（Q4W）又は 8 週間隔（Q8W）で投与した時の有効性の持続を評価する ・ 二重盲検期間にセクキヌマブの投与を受けた被験者に BKZ の投与を開始した時の安全性及び有効性を評価する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、実薬対照、並行群間

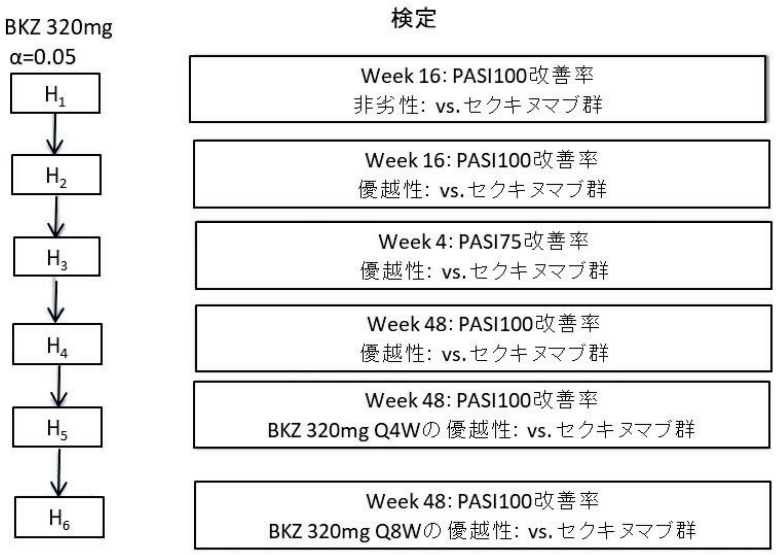
項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を図 6.7-1 に示す。 本試験は、スクリーニング期間（2～5 週間）、二重盲検期間（48 週間）、任意の非盲検期間（96 週間）及び安全性追跡調査期間（治験薬最終投与後 20 週間）で構成された。 二重盲検期間には、導入期間（Week 16 まで）及び維持期間（Week 16～48 まで、最終投与は Week 44）が含まれた。 本試験への参加が適格と判断された被験者は、BKZ 320mg Q4W 群又はセクキヌマブ群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられ導入期間を開始した。導入期間に BKZ 320mg Q4W 群であった被験者は、治験実施計画書改訂前（初版）に導入期間を終了した場合は、維持期間も BKZ 320mg を Q4W で継続投与した。治験実施計画書改訂後（改訂第 1 版）に導入期間を終了した場合は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群又は BKZ 320mg Q8W 群に 1 : 2 の割合で再無作為化され、割付けに従い維持期間の投与を受けた。セクキヌマブ群の被験者は、セクキヌマブ 300mg を Q4W で継続投与した。 二重盲検期間終了後、被験者は任意の非盲検期間への参加を可とし、二重盲検期間での投与方法及び PASI 改善に基づく治験実施計画書の規定に従い、全被験者が BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W の投与を受けた。非盲検期間の最終投与は BKZ 320mg Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W 群でそれぞれ Week 136 及び Week 140 とした。
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：約 700 例 登録解析対象集団（ES）：1005 例 無作為化解析対象集団（RS）：743 例（BKZ 320mg Q4W 群 373 例、セクキヌマブ群 370 例） 安全性解析対象集団（SS）：743 例［BKZ 320mg Q4W 群 373 例（BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 215 例、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 147 例、維持期間移行前中止 11 例）、セクキヌマブ群 370 例］ 最大の解析対象集団（FAS）：743 例（各投与群の例数は RS と同じ） 維持期間解析対象集団（MS）：716 例［BKZ 320mg Q4W 群 362 例（BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 215 例、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 147 例）、セクキヌマブ群 354 例］ 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：732 例（BKZ 320mg Q4W 群 368 例、セクキヌマブ群 364 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）：682 例（BKZ 320mg Q4W 群 373 例、セクキヌマブ群 309 例）
主な選択基準	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)　乾癬に対する全身療法及び／又は光線療法の対象となり得る者

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]、[redacted] 対照薬： プラセボ：バッチ番号[redacted] セクキヌマブ（市販製剤）：バッチ番号（米国）[redacted]、[redacted]、[redacted]、 バッチ番号（米国以外）[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： <u>導入期間（二重盲検）</u> 被験者は割付けに従って導入期間に以下のいずれかの投与を受けた。 · BKZ 320mg Q4W 群：ベースライン～Week 16 まで BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で皮下投与 · セクキヌマブ群：セクキヌマブ 300mg をベースライン、Week 1、2、3 及び 4 に皮下投与後、Q4W で皮下投与 <u>維持期間（二重盲検）</u> 被験者は割付けに従って維持期間に以下のいずれかの投与を受けた。 · BKZ 320mg Q4W/Q4W 群：Week 16 以降も、BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q4W で皮下投与 · BKZ 320mg Q4W/Q8W 群：Week 16 以降は、BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を Q8W で皮下投与 · セクキヌマブ群：Week 16 以降も、セクキヌマブ 300mg を Q4W で皮下投与
試験期間		最長試験期間 165 週間 · スクリーニング期間：2～5 週間 · 二重盲検期間：48 週間（導入期間 16 週間、維持期間 32 週間） · 非盲検期間：96 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 16 の PASI100 改善率（PASI スコアがベースラインから 100%改善した被験者の割合） 副次評価項目： · Week 4 の PASI75 改善率 · Week 16 の PASI90 改善率 · Week 48 の PASI100 改善率 · Week 16 の 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］

項目		内容
評価項目 (続き)	有効性 (続き)	その他の評価項目： ・ PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率 ・ PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間 ・ PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 ・ PASI スコアが 1 以下、2 以下、3 以下及び 5 以下の被験者の割合 ・ 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］ ・ IGA 0/1 改善率 ・ IGA スコアのベースラインからの推移 ・ 病変 BSA のベースラインからの変化量及び変化率 ・ 病変 BSA が 0%、1%以下、3%以下及び 5%以下の被験者の割合 ・ IGA×BSA のベースラインからの変化量及び変化率 ・ 皮膚疾患の QOL 評価指標（DLQI）スコア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 スコアで臨床的に意味のある最小の差（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 ・ 関節炎の視覚的アナログ尺度（VAS）を用いた患者による疾患活動性の全般的評価スコアのベースラインからの変化（ベースラインに関節症性乾癬を有する被験者のみ） ・ 乾癬症状重症度に対する PGA スコアのベースラインからの変化 ・ 乾癬症状（疼痛、掻痒、落屑）のベースラインからの変化 ・ 疼痛、掻痒、落屑スコアに基づく患者症状日誌（patient symptom diary：PSD）改善率（以下、PSD 改善率） ・ 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） ・ mNAPSI75 改善率（mNAPSI スコアがベースラインから 75%以上改善した被験者の割合）（ベースラインに爪病変を有する被験者のみ） ・ mNAPSI90 改善率（ベースラインに爪病変を有する被験者のみ） ・ mNAPSI100 改善率（ベースラインに爪病変を有する被験者のみ） ・ 医師による頭皮乾癬の全般的評価（scalp-IGA）0/1 改善率（ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） ・ 医師による掌蹠乾癬の全般的評価（pp-IGA）0/1 改善率（ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ） ・ EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票の VAS スコア及びベースラインからの変化量 ・ 乾癬症状重症度スコアに用いられた、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）（第 2.0 版）スコア及びベースラインからの変化 ・ 乾癬性関節炎のスクリーニング及び評価（PASE）質問票スコア（機能スコア、症状スコア及び合計スコア）のベースラインからの変化 ・ PASE スコアのベースラインからの変動（スコアが 47 以上の場合、活動性関節症性乾癬であることを示す）

項目		内容
評価項目(続き)	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）
	安全性	副次評価項目： · 曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象 · 曝露期間で補正した重篤な有害事象 · 曝露期間で補正した治験薬の投与中止に至った有害事象 その他の評価項目： · 有害事象（重篤な有害事象を含む）の重症度及び頻度 · バイタルサイン · 12 誘導心電図 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · こころとからだの質問票（PHQ-9）
統計解析方法		本文書は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日でカットオフした中間報告書のデータに基づき、Week 48（二重盲検期間終了時）までの結果がすべて含まれる。 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 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 PASI データを有する被験者 MS：二重盲検期間の維持期間（Week 16 以降）に治験薬を 1 回以上投与された被験者 PPS：RS のうち、主要有効性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、薬物濃度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、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 解析方法： ベースライン値は、特に記載のない限り治験薬の初回投与前に入手した直近の測定値と定義した。 有効性： 主要評価項目及び特定の副次評価項目の統計解析は、両側有意水準 0.05 で、固定順序法を用いてファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールし、多重性を考慮した。BKZ とセクキヌマブを比較する仮説（H_1、H_2、H_3、H_4、H_5 及び H_6）を、両側有意水準 0.05 で検定した。最初の 2 つの仮説（H_1 及び H_2）では、主要評価項目に対応する仮説検定として、Week 16 の PASI100 改善率に関してセクキヌマブに対する BKZ の非劣性及び優越性をそれぞれ検定した。両検定の結果、両側有意水準 0.05 で仮説が棄却された場合には検定の続行が可能となり、α 値を次の順序の検定に引き続き用いた。仮説が棄却されなかった場合には、以降の検定で p 値を算出しなかった。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	以降の検定は副次評価項目に関する仮説検定であり、セクキヌマブに対する BKZ の優越性を検定した。検定順序の詳細を下図に示した。



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、RS：無作為化解析対象集団

Note: Tests for H_1, H_2, H_3, and H_4 were based on all study participants in the RS initially randomized to bimekizumab compared with secukinumab. For H_5 and H_6, testing was based on the study participants in the MS re-randomized at Week 16 to bimekizumab 320mg Q4W and bimekizumab 320mg Q8W, respectively, compared with secukinumab.

主要評価項目：

本試験の主要評価項目は、Week 16 の PASI100 改善率であり、RS を対象に解析した。Week 16 の PASI スコアがベースラインと比較して 100%改善した被験者を PASI100 レスポンダーとした。主要解析は、地域及び過去の生物学的製剤への曝露の有無を層別変数として用いた層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定に基づき実施した。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。具体的には、Week 16 より前に治験薬の投与を中止した被験者及び Week 16 時点で主要評価項目のデータが欠測であった被験者は、非レスポンダーとして取り扱った。セクキヌマブに対する BKZ の非劣性の検定では、非劣性マージンを 10%とし、層別 CMH 検定のリスク差の 97.5%信頼区間下限値が−10%を上回った場合に非劣性と判定した。

副次評価項目：

すべての副次評価項目が 2 値変数（レスポンダー）であり、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。副次評価項目の主要解析では、特に記載のない限り RS を対象に解析し、2 値変数の欠測値の補完に NRI 法を用いて要約した。

Week 48 の PASI100 改善率、Week 4 の PASI75 改善率、Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率について、主要解析と同様の層別 CMH 検定を用いて BKZ とセクキヌマブを比較した。Week 16 の PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率は閉検定手順に含まれていないため、算出した p 値は名目上の値として扱った。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	その他の評価項目： 2 値変数（レスポンダー）は、各来院日の投与群別に頻度表を用いて要約した。連続変数は、各来院日の投与群別に記述統計量を用いて要約した。すべての評価項目に関して、欠測値の補完は、特に記載がない限り 2 値変数には NRI 法、連続変数には多重代入（MI）のマルコフ連鎖モンテカルロ／単調回帰法を用いた。順序検定の手順に含まれる評価項目に関しては、欠測値の補完を行わないデータ（OC）に基づき要約した。MI モデルが収束しない場合には、欠測値の補完に last observation carried forward 法を用いた。PSD 改善率については、患者症状日誌の疼痛、掻痒及び落屑スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者を臨床的に意義のある改善を達成した被験者（レスポンダー）として定義し、各項目でベースラインのスコアが 4 以上の被験者を対象として解析した。 薬物動態： PK 評価項目は、PK-PPS を対象に解析した。血漿中 BKZ 濃度はすべて実測値に基づき投与群別及び評価時点別に要約し、欠測値の補完は行わなかった。 また、幾何平均、幾何変動係数及び幾何平均の 95%信頼区間を含む記述統計量を算出した。 免疫原性： 免疫原性は、SS を対象に解析した。抗 BKZ 抗体の発現状況を被験者数及びその割合を用いて投与群別及び評価時点別に要約した。 安全性： 安全性評価項目は、特に記載のない限り SS を対象に要約した。 治験薬の初回投与日から最終投与後 140 日まで（安全性追跡調査期間 20 週間を含む）に発現した有害事象を、治験薬投与後に発現した有害事象と定義した。スクリーニング評価以降に臨床的に重要な変化と判断された身体所見は有害事象として記録した。 なお、本試験では導入期間+維持期間を通じて、BKZ とセクキヌマブの間で投与を切り替えた被験者はいなかったため、各治療期間の比較ではなく、Week 48 までの全 BKZ 群（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群+BKZ 320mg Q4W/Q8W 群）とセクキヌマブ群の総合的比較に重きを置いた。
治験責任医師	77 名
治験実施医療機関	77 医療機関（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）
公表文献	なし
治験実施期間	2018 年 6 月～継続中

図 6.7-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、PBO：プラセボ
Note: At Week 28 and all following visits, study participants on continuous treatment for at least 12 weeks with a persistent IGA score ≥3 over at least a 4-week period were defined as nonresponders and should have discontinued IMP.
PS0015 Interim CSR Figure 3-1

表 6.7-2　観察・検査実施スケジュール

来院 [a]/Week 実施項目	SCR	二重盲検期間																SFU [b]
		BL (初回投与)	1	2	3	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48/ PEOT	
文書同意取得	X																	
選択/除外基準の確認	X	X [c]																
尿中薬物検査	X																	
被験者背景	X																	
乾癬の既往歴	X																	
eC-SSRS	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
重要な既往歴及び合併症	X	X [d]																
身体所見 [c, e]	X							X			X			X			X	X
身長		X																
体重		X							X		X			X			X	
バイタルサイン [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査/血液生化学検査	X	X	X	X		X	X	X	X		X		X		X		X	X
尿検査	X	X							X		X		X		X		X	X
12 誘導心電図	X								X				X				X	
妊娠検査 [g]	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
B 型及び C 型肝炎検査 [h]	X																	
HIV 検査 [i]	X																	
胸部 X 線検査 [j]	X																	
IGRA 結核検査	X															X		
結核質問票	X	X						X			X			X			X	X
PASI	X	X	X	X		X	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	X	X	X	X	X	
血漿中 BKZ/セクキヌマブ濃度測定用採血 [k]		X	X	X		X	X	X	X	X	X			X			X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [k]		X	X	X		X	X	X	X	X	X			X			X	X
IGA	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
DLQI		X				X	X	X	X				X				X	
患者症状日誌 (掻痒、疼痛、落屑)		X				X	X	X	X				X				X	
PHQ-9	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
scalp-IGA [l]		X	X [l]	X [l]		X [l]	X [l]	X [l]	X [l]				X [l]				X [l]	

表 6.7-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

来院 [a]/Week 実施項目	SCR	二重盲検期間																SFU [b]
		BL (初回投与)	1	2	3	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48/ PEOT	
mNAPSI [m]		X							X [m]				X [m]				X [m]	
pp-IGA [n]		X							X [n]				X [n]				X [n]	
患者による乾癬の全般的評価		X				X	X	X	X				X				X	
PASE		X															X	
PGADA		X							X [o]				X [o]				X [o]	
WPAI-SHP V2.0		X							X				X				X	
EQ-5D-3L		X				X			X				X				X	
併用薬	X	X	X	X	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	X	X	X	X
無作為化		X							X									
IRT [p]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
治験薬投与 [q]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

BKZ：ビメキズマブ、BL：ベースライン、HCV：C 型肝炎ウイルス、IMP：治験薬、OLE：非盲検継続投与、PEOT：早期中止、PsA：関節症性乾癬、SCR：スクリーニング、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

a Visit windows were ±3 days from the first dose from the Week 1 Visit to the Week 24 Visit. Visit windows were ±7 days from Week 28 through Week 48/PEOT. The SFU Visit window was ±7 days relative to the scheduled visit date.
b The SFU Visit occurred 20 weeks after the final dose if study participant did not enroll in the OLE Period.
c Included evaluation of signs and symptoms of active TB and risk for exposure to TB.
d Ensured no significant changes in medical history.
e The physical examination was performed as per CSR Section 4.8.4.5.
f Vital signs (blood pressures, pulse rate, and temperature) were to be measured prior to blood sampling, and prior to dosing, where applicable.
g Pregnancy testing consisted of serum testing at the Screening. Urine pregnancy testing was performed at all other visits.
h Study participants who had evidence of or tested positive for hepatitis B by any of the following criteria: 1) positive for hepatitis B surface antigen; 2) positive for anti-hepatitis B core antibody were excluded. A positive test for HCV defined as: 1) positive for hepatitis C antibody, and 2) positive via a confirmatory test for HCV (for example, HCV polymerase chain reaction) was also excluded. Study participants were also tested for anti-hepatitis B surface antibody.
i The HIV test results were not recorded in the eCRF.
j Screening chest x-ray must have occurred within 3 months prior to Screening Visit.
k All blood samples taken prior to dosing.
l The scalp-IGA was assessed only for those study participants with scalp involvement (scalp-IGA score >0) at Baseline.
m The mNAPSI was assessed only in study participants with nail involvement (mNAPSI score >0) at Baseline.
n The pp-IGA was assessed only in study participants with palmoplantar involvement (pp-IGA score >0) at Baseline.
o The PGADA was assessed for all study participants at Baseline. At all subsequent visits, the PGADA was only for study participants with PsA at Baseline (defined as a past medical history of PsA or PASE ≥47).
p IMP administration was based on randomization.
q The dosing window from Baseline through Week 4 was ±2 days relative to the scheduled dosing visit. From Week 8 through Week 24, the dosing window was ±3 days relative to the scheduled dosing visit. From Week 28 through Week 48, the dosing window was ±7 days relative to the scheduled dosing visit.
PS0015 Interim CSR Table 3-3

6.7.2　被験者の構成

6.7.2.1　被験者の内訳

導入期間及び維持期間の被験者の内訳をそれぞれ表 6.7-3（RS）及び表 6.7-4（MS）に示した。

試験参加の文書同意が得られた 1005 例についてスクリーニング検査を実施した。このうち、スクリーニング脱落となった 262 例（うち参加不適格 247 例）を除く 743 例（BKZ 320mg Q4W 群 373 例、セクキヌマブ群 370 例）が無作為に割り付けられた（PS0015 Interim CSR Table 1.1.1.1）。

無作為化された 743 例のうち、導入期間を完了した被験者は合計 716 例（96.4%）であった。導入期間を完了した被験者の割合は大きく、投与群別の割合は、BKZ 320mg Q4W 群（97.1%）及びセクキヌマブ群（95.7%）で同程度であった。導入期間の全被験者で最も多く報告された中止理由は、有害事象（1.9%）であった。全被験者が、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行前に Week 16 来院を終了したことから、COVID-19 の世界的流行は、Week 16 までの試験中止に影響しなかったと考える（PS0015 Interim CSR Listing 1.4.1.1）。

維持期間に移行した被験者は 716 例で、投与群別では全 BKZ 群 362 例（BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 215 例、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 147 例）及びセクキヌマブ群 354 例であった。維持期間を完了した被験者は合計 668 例（93.3%）であった。維持期間を完了した被験者の割合は大きく、投与群別の割合では、セクキヌマブ群（91.8%）と比較して全 BKZ 群（94.8%）でわずかに大きく、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（95.3%）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（93.9%）で同程度であった。維持期間の全被験者で最も多く報告された中止理由は同意撤回（3.1%）で、有害事象により試験を中止した被験者の割合は小さかった（1.3%）。COVID-19 の世界的流行による潜在的な影響は、維持期間の最後の数週間に限定されていた（PS0015 Interim CSR Listing 1.4.1.1）。

表 6.7-3　導入期間の被験者の内訳−RS

	BKZ 320mg Q4W 群 N=373 n (%)	セクキヌマブ群 N=370 n (%)	全被験者 N=743 n (%)
無作為化例	373 (100)	370 (100)	743 (100)
完了例	362 (97.1)	354 (95.7)	716 (96.4)
中止例	11 (2.9)	16 (4.3)	27 (3.6)
中止理由			
有害事象	8 (2.1)	6 (1.6)	14 (1.9)
追跡不能	0	3 (0.8)	3 (0.4)
同意撤回	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (0.9)
その他	0	3 (0.8)	3 (0.4)

BKZ：ビメキズマブ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects are summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
PS0015 Interim CSR Table 1.1.2.1

表 6.7-4　維持期間の被験者の内訳−MS

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N= 215 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147 n (%)	全 BKZ 群 N=362 n (%)	セクキヌマブ群 N=354 n (%)	全被験者 N=716 n (%)
維持期間移行例	215 (100)	147 (100)	362 (100)	354 (100)	716 (100)
完了例	205 (95.3)	138 (93.9)	343 (94.8)	325 (91.8)	668 (93.3)
非盲検期間移行例	202 (94.0)	133 (90.5)	335 (92.5)	317 (89.5)	652 (91.1)
中止例	10 (4.7)	9 (6.1)	19 (5.2)	29 (8.2)	48 (6.7)

表 6.7-4　維持期間の被験者の内訳−MS（続き）

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N= 215 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147 n (%)	全 BKZ 群 N=362 n (%)	セクキヌマブ群 N=354 n (%)	全被験者 N=716 n (%)
中止理由					
有害事象	2 (0.9)	3 (2.0)	5 (1.4)	4 (1.1)	9 (1.3)
効果不十分	0	1 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
追跡不能	1 (0.5)	2 (1.4)	3 (0.8)	8 (2.3)	11 (1.5)
同意撤回	7 (3.3)	3 (2.0)	10 (2.8)	12 (3.4)	22 (3.1)
その他	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)

BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団
Note: Subjects were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
Note: Subjects in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
PS0015 Interim CSR Table 1.1.2.2

6.7.3　新型コロナウイルス感染症に関連した影響

導入期間においては、全被験者が COVID-19 の世界的流行前に Week 16 来院を終了したことから、COVID-19 の世界的流行は Week 16 までの試験に影響しなかったと考えられる。維持期間においては、COVID-19 の世界的流行による潜在的な影響は、最後の数週間に限定されていた。

維持期間に COVID-19 に関連した治験実施計画書からの重大な逸脱（MS）はなかった。最も多く報告された治験実施計画書からの逸脱は、許容範囲を超える来院［全 BKZ 群及びセクキヌマブ群で各 6 例（1.7%）］次いでその他［セクキヌマブ群で 5 例（1.4%）］であった（PS0015 Interim CSR Table 2.1.1.4、Listing 3.1.1.2）。

COVID-19 による影響は実施国別でも評価した。維持期間の Week 48 に COVID-19 による影響を受けた被験者数が最も多かった国はポーランド［10/250 例（4.0%）］であり、次いでスペイン［4/22 例（18.2%）］及び米国［3/192 例（1.6%）］であった。データカットオフ時点で、COVID-19 による影響を受けた被験者の数は限定的であり、COVID-19 の世界的流行に関連した国別の明確な影響は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 1.1.3）。

6.7.4　被験者背景

6.7.4.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（RS）を表 6.7-5 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 45.0 歳（範囲：18～85 歳）であった。被験者の多くが男性（65.4%）、白人（93.5%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（93.1%）であった。全被験者の体重の平均値は 89.45kg、BMI の平均値は 29.89kg/m^2 であった。

表 6.7-5　人口統計学的特性−RS

		BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370	全被験者 N=743
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	45.9 (14.2)	44.0 (14.7)	45.0 (14.5)
	中央値	46.0	44.0	45.0
	最小値, 最大値	18, 79	18, 85	18, 85
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18～65 歳未満	335 (89.8)	331 (89.5)	666 (89.6)
	65～85 歳未満	38 (10.2)	38 (10.3)	76 (10.2)
	85 歳以上	0	1 (0.3)	1 (0.1)

表 6.7-5　人口統計学的特性–RS（続き）

		BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370	全被験者 N=743
年齢グループ、 n (%)	40 歳未満	133 (35.7)	151 (40.8)	284 (38.2)
	40～65 歳未満	202 (54.2)	180 (48.6)	382 (51.4)
	65 歳以上	38 (10.2)	39 (10.5)	77 (10.4)
性別、n (%)	男性	251 (67.3)	235 (63.5)	486 (65.4)
	女性	122 (32.7)	135 (36.5)	257 (34.6)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	90.14 (21.27)	88.76 (20.02)	89.45 (20.66)
	中央値	87.20	86.15	86.70
	最小値, 最大値	41.2, 159.0	47.0, 166.9	41.2, 166.9
体重カテゴリー、 n (%)	100kg 以下	264 (70.8)	283 (76.5)	547 (73.6)
	100kg 超	109 (29.2)	87 (23.5)	196 (26.4)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	173.16 (9.40)	172.55 (10.03)	172.85 (9.72)
	中央値	172.50	172.70	172.70
	最小値, 最大値	149.0, 197.0	150.0, 198.2	149.0, 198.2
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	30.03 (6.64)	29.75 (5.97)	29.89 (6.31)
	中央値	29.09	28.54	28.78
	最小値, 最大値	17.0, 55.6	18.7, 53.9	17.0, 55.6
人種、n (%)	アメリカ先住民/ アラスカ先住民	0	2 (0.5)	2 (0.3)
	アジア人	10 (2.7)	9 (2.4)	19 (2.6)
	黒人	6 (1.6)	4 (1.1)	10 (1.3)
	ハワイ先住民/その他太 平洋諸島系住民	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
	白人	347 (93.0)	348 (94.1)	695 (93.5)
	その他/混血	9 (2.4)	6 (1.6)	15 (2.0)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	19 (5.1)	32 (8.6)	51 (6.9)
	非ヒスパニック 又は非ラテン系	354 (94.9)	338 (91.4)	692 (93.1)
地域、n (%)	アジア/ オーストラリア	23 (6.2)	22 (5.9)	45 (6.1)
	中欧/東欧	128 (34.3)	127 (34.3)	255 (34.3)
	北米	146 (39.1)	145 (39.2)	291 (39.2)
	西欧	76 (20.4)	76 (20.5)	152 (20.5)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
Note: No subjects were younger than 18 years at date of Screening.
a EudraCT age categories
PS0015 Interim CSR Table 3.1.1.1

6.7.4.2　疾患特性

本試験のベースラインの疾患特性（RS）を表 6.7-6 に示した。

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。全被験者の病変 BSA 及び PASI スコアの平均値はそれぞれ 24.3%及び 19.95 であった。IGA スコアは、2 例を除き、すべての被験者で 3 以上であり、選択基準の要件に合致していた。この 2 例（いずれも BKZ 320mg Q4W 群）のベースラインの IGA スコアは 2（軽度）であり、治験実施計画書からの重大な逸脱と判断された（PS0015 Interim CSR Listing 3.1.1.1、Listing 6.4.1.1）。

維持期間に移行した被験者の疾患特性（MS）は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の間にわずかな違いが認められたものの、RS の疾患特性とおおむね同様であった（PS0015 Interim CSR Table 3.1.2.3）。

表 6.7-6 ベースラインの疾患特性−RS

	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370	全被験者 N=743
病変 BSA (%)			
平均値 (標準偏差)	24.8 (15.5)	23.8 (14.3)	24.3 (14.9)
中央値	19	19.5	19
最小値, 最大値	10, 96	10, 89	10, 96
PASI スコア			
平均値 (標準偏差)	20.22 (7.49)	19.67 (6.69)	19.95 (7.10)
中央値	18	18	18
最小値, 最大値	7.9, 62.4	11.8, 53.1	7.9, 62.4
mNAPSI スコア [a]			
n	204	179	383
平均値 (標準偏差)	18.2 (18)	19.2 (20.1)	18.7 (19)
中央値	13	13	13
最小値, 最大値	1, 97	1, 130	1, 130
PGADA スコア [b]			
平均値 (標準偏差)	23.4 (28.2)	22.5 (28.5)	22.9 (28.3)
中央値	10	8	9
最小値, 最大値	0, 100	0, 100	0, 100
DLQI スコア			
平均値 (標準偏差)	10.8 (6.6)	11.3 (7.2)	11 (6.9)
中央値	11	11	11
最小値, 最大値	0, 30	0, 30	0, 30
DLQI スコアカテゴリー、n (%)			
0	4 (1.1)	7 (1.9)	11 (1.5)
0 超	369 (98.9)	363 (98.1)	732 (98.5)
罹病期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	18.434 (13.062)	17.162 (12.315)	17.801 (12.703)
中央値	16.150	14.835	15.270
最小値, 最大値	0.48, 68.78	0.61, 65.85	0.48, 68.78
罹病期間、n (%)			
中央値 (15.27 年) 未満	174 (46.6)	195 (52.7)	369 (49.7)
中央値 (15.27 年) 以上	199 (53.4)	175 (47.3)	374 (50.3)
IGA スコア、n (%)			
2 (軽度)	2 (0.5)	0	2 (0.3)
3 (中等度)	240 (64.3)	268 (72.4)	508 (68.4)
4 (重度)	131 (35.1)	102 (27.6)	233 (31.4)
PASI スコアカテゴリー、n (%)			
20 未満	233 (62.5)	235 (63.5)	468 (63.0)
20 以上	140 (37.5)	135 (36.5)	275 (37.0)
爪病変、n (%)			
あり	204 (54.7)	179 (48.4)	383 (51.5)
なし	169 (45.3)	191 (51.6)	360 (48.5)
頭皮病変、n (%)			
あり	349 (93.6)	345 (93.2)	694 (93.4)
なし	24 (6.4)	25 (6.8)	49 (6.6)
掌蹠病変、n (%)			
あり	113 (30.3)	103 (27.8)	216 (29.1)
なし	260 (69.7)	267 (72.2)	527 (70.9)
過去の生物学的製剤の使用、n (%)			
あり	125 (33.5)	119 (32.2)	244 (32.8)
なし	248 (66.5)	251 (67.8)	499 (67.2)
過去の TNF 阻害薬の使用、n (%)			
あり	71 (19.0)	69 (18.6)	140 (18.8)
なし	302 (81.0)	301 (81.4)	603 (81.2)

表 6.7-6　ベースラインの疾患特性−RS（続き）

	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370	全被験者 N=743
光線療法又は化学療法の経験、n (%)			
あり	133 (35.7)	140 (37.8)	273 (36.7)
なし	240 (64.3)	230 (62.2)	470 (63.3)
乾癬に対する全身療法の経験、n (%)			
あり	267 (71.6)	272 (73.5)	539 (72.5)
なし	106 (28.4)	98 (26.5)	204 (27.5)
患者症状日誌：掻痒			
平均値 (標準偏差)	6.6 (2.8)	6.8 (2.7)	6.7 (2.7)
中央値	7	7	7
最小値, 最大値	0, 10	0, 10	0, 10
患者症状日誌：疼痛			
平均値 (標準偏差)	4.5 (3.3)	4.8 (3.1)	4.6 (3.2)
中央値	5	5	5
最小値, 最大値	0, 10	0, 10	0, 10
患者症状日誌：落屑			
平均値 (標準偏差)	6.7 (2.5)	6.8 (2.4)	6.7 (2.4)
中央値	7	7	7
最小値, 最大値	0, 10	0, 10	0, 10

BKZ：ビメキズマブ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Initial Treatment Period.
Note: Duration of disease (years)=(Date of randomization−date of onset of plaque PSO)/365.25.
a mNAPSI total score for subjects with nail involvement (ie, mNAPSI>0) at Baseline.
b PGADA for arthritis visual analogue scale score.
PS0015 Interim CSR Table 3.1.2.1

6.7.5　有効性

固定順序検定に基づく主要評価項目及び副次評価項目の解析結果（RS 及び MS）を表 6.7-7 に示した。

主要評価項目（Week 16 の PASI100 改善率）及びすべての副次評価項目に関して、BKZ を投与した時にセクキヌマブに対して臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な優越性が示された（$p<0.001$）。

表 6.7-7　固定順序検定に基づく主要評価項目及び副次評価項目の解析結果–RS 及び MS

検定順序 BKZ 320mg vs.セクキヌマブ	評価項目	来院 (解析対象集団)	改善率 BKZ 群 n (%)	改善率 セクキヌマブ群 n (%)	p 値	有意差
主要評価項目						
#1：BKZ の非劣性	PASI100	Week 16 (RS)	230 (61.7)	181 (48.9)	(5.8, 19.6) [a]	あり
#2：BKZ の優越性	PASI100	Week 16 (RS)	230 (61.7)	181 (48.9)	<0.001	あり
副次評価項目						
#3：BKZ の優越性	PASI75	Week 4 (RS)	265 (71.0)	175 (47.3)	<0.001	あり
#4：BKZ の優越性	PASI100	Week 48 (RS)	250 (67.0)	171 (46.2)	<0.001	あり
#5：BKZ Q4W/Q4W の優越性	PASI100	Week 48 (MS)	108 (73.5)	171 (48.3)	<0.001	あり
#6：BKZ Q4W/Q8W の優越性	PASI100	Week 48 (MS)	142 (66.0)	171 (48.3)	<0.001	あり

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、MS：維持期間解析対象集団、RS：無作為化解析対象集団

Note: p-values/CIs were based on a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test, where region and prior biologic exposure (yes/no) were used as stratification variables.

Note: Hypotheses test #1 tested noninferiority of bimekizumab relative to secukinumab with a margin of 10%. Hypotheses tests #2 through 6 tested superiority of bimekizumab relative to secukinumab at a 2-sided alpha level of 0.05. Tests were only performed if all preceding tests were statistically significant.

Note: Tests for #1, #2, #3, and #4 were based on all study participants initially randomized to bimekizumab compared with secukinumab. For #5 and #6, testing was based on the study participants in the MS and on re-randomized treatment groups BKZ 320mg Q4W, and BKZ 320mg Q8W, respectively, compared with secukinumab.

Note: Subjects with missing data or who discontinued treatment prior to the specified week were counted as nonresponders.

a 95% CI for risk difference.

PS0015 Interim CSR Table 6.1.1.1、Table 6.1.1.2、Table 6.2.1.1、Table 6.2.1.4

6.7.5.1　主要評価項目

6.7.5.1.1　Week 16 の PASI100 改善率

Week 16 の PASI100 改善率（RS-NRI）を表 6.7-8 に示した。

主要評価項目である Week 16 の PASI100 改善率（乾癬症状の完全消失）は、BKZ 320mg Q4W 群 61.7%及びセクキヌマブ群 48.9%であり、セクキヌマブ群に対する BKZ 320mg Q4W 群の非劣性及び優越性が認められ、本試験の主要目的は達成された。セクキヌマブ群に対するオッズ比は 1.715（95%信頼区間：1.273～2.312）であり、この投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。

また、すべての感度分析の結果から、主要評価項目の結果の頑健性が確認された（PS0015 Interim CSR Table 6.1.2.1、Table 6.1.2.2、Table 6.1.2.3、Table 6.1.2.4、Table 6.1.2.5、Table 6.1.2.6、Table 6.1.2.7）。

表 6.7-8　Week 16 の PASI100 改善率−RS（NRI）

	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370
PASI100 改善率		
n (%)	230 (61.7)	181 (48.9)
n/Nsub (%)	230/359 (64.1)	181/354 (51.1)
セクキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	1.715	—
95%信頼区間	1.273, 2.312	—
p 値 [b]	<0.001	—
リスク差 [c]	—	12.705
95%信頼区間	—	5.800, 19.610

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

Note: Subjects with missing data or who discontinued treatment prior to Week 16 were considered nonresponders (NRI).
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of subjects with a nonmissing measurement for PASI at the specified week, and percentages were calculated accordingly (OC).
Note: The evaluation of noninferiority was tested at a 1-sided alpha level of 0.025 and based on a 1-sided 97.5% CI and a noninferiority margin of 10%.
a Odds ratio calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b The p-values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test for general association.
c Risk Difference: bimekizumab-secukinumab calculated using stratified CMH.
PS0015 Interim CSR Table 6.1.1.2

6.7.5.2　副次評価項目

6.7.5.2.1　Week 48 の PASI100 改善率

Week 48 の PASI100 改善率（RS-NRI 及び MS-NRI）を表 6.7-9 に示した。

Week 48 の PASI100 改善率（RS-NRI）は、セクキヌマブ群（46.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.0%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）。

Week 48 の PASI100 改善率（MS-NRI）は、セクキヌマブ群（48.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（66.0%）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（73.5%）でいずれも高く、いずれも統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（いずれも p<0.001）。

表 6.7-9　Week 48 の PASI100 改善率−RS（NRI）及び MS（NRI）

	RS		MS		
	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=215	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147	セクキヌマブ群 N=354
PASI100 改善率					
n (%)	250 (67.0)	171 (46.2)	142 (66.0)	108 (73.5)	171 (48.3)
n/Nsub (%)	250/336 (74.4)	171/319 (53.6)	142/199 (71.4)	108/137 (78.8)	171/319 (53.6)
セクキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	2.460	—	2.120	3.241	—
95%信頼区間	1.814, 3.336	—	1.478, 3.040	2.103, 4.996	—
p 値 [b]	<0.001	—	<0.001	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data or who discontinued treatment prior to Week 48 were counted as nonresponders (NRI).
Note: In the RS, subjects summarized by initially randomized treatment group.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a nonmissing measurement for PASI at the specified week, and percentages were calculated accordingly (OC).
Note: Subjects in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
a Odds ratio calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b The p-values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test for general association.
PS0015 Interim CSR Table 6.2.1.1、Table 6.2.1.4

6.7.5.2.2　Week 16 の PASI90 改善率

Week 16 の PASI90 改善率（RS-NRI）を表 6.7-10 に示した。

Week 16 の PASI90 改善率は、セクキヌマブ群（74.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（85.5%）で高かった（名目上の p<0.001）。

表 6.7-10　Week 16 の PASI90 改善率−RS（NRI）

	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370
PASI90 改善率		
n (%)	319 (85.5)	275 (74.3)
n/Nsub (%)	319/359 (88.9)	275/354 (77.7)
セクキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	2.142	—
95%信頼区間	1.461, 3.139	—
名目上の p 値 [b]	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data or who discontinued treatment prior to the specified week were counted as nonresponders (NRI).
Note: Subjects were summarized by initially randomized treatment group.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a nonmissing measurement for PASI at the specified week, and percentages were calculated accordingly (OC).
a Odds ratio for bimekizumab/secukinumab was calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b Nominal p-values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test for general association. Nominal p-values were not controlled for multiplicity and should only be considered descriptively.
PS0015 Interim CSR Table 6.2.1.1

6.7.5.2.3　Week 4 の PASI75 改善率

Week 4 の PASI75 改善率（RS-NRI）を表 6.7-11 に示した。

Week 4 の PASI75 改善率は、セクキヌマブ群（47.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（71.0%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）。

表 6.7-11　Week 4 の PASI75 改善率−RS（NRI）

	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370
PASI75 改善率		
n (%)	265 (71.0)	175 (47.3)
n/Nsub (%)	265/372 (71.2)	175/360 (48.6)
セクキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	2.809	—
95%信頼区間	2.064, 3.823	—
p 値 [b]	<0.001	—

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

Note: Subjects with missing data or who discontinued treatment prior to the specified week were counted as nonresponders (NRI).
Note: Subjects were summarized by initially randomized treatment group.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a nonmissing measurement for PASI at the specified week, and percentages were calculated accordingly (OC).
a Odds ratio for bimekizumab/secukinumab was calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b The p-values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test for general association.
PS0015 Interim CSR Table 6.2.1.1

6.7.5.2.4　Week 16 の IGA 0/1 改善率

Week 16 の IGA 0/1 改善率（RS-NRI）を表 6.7-12 に示した。

Week 16 の IGA 0/1 改善率は、セクキヌマブ群（78.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（85.5%）で高かった（名目上の p=0.012）。

表 6.7-12　Week 16 の IGA 0/1 改善率−RS（NRI）

	BKZ 320mg Q4W 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370
IGA 0/1 改善率		
n (%)	319 (85.5)	291 (78.6)
n/Nsub (%)	319/359 (88.9)	291/354 (82.2)
セクキヌマブ群に対するオッズ比 [a]	1.637	—
95%信頼区間	1.113, 2.408	—
名目上の p 値 [b]	0.012	—

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

Note: Subjects with missing data or who discontinued treatment prior to the specified week were counted as nonresponders (NRI).
Note: Subjects were summarized by initially randomized treatment group.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of subjects with a nonmissing measurement for IGA at the specified week, and percentages were calculated accordingly (OC).
Note: IGA 0/1 response was defined as IGA score of Clear (0) or Almost clear (1) with at least a 2-category improvement from Baseline at visit timepoint.
a Odds ratio for bimekizumab/secukinumab was calculated using stratified CMH test with region and prior biologic exposure as stratification variables.
b Nominal p-values for the comparison of treatment groups were based on the CMH test for general association. Nominal p-values were not controlled for multiplicity and should only be considered descriptively.
PS0015 Interim CSR Table 6.2.1.1

6.7.5.3　その他の評価項目

6.7.5.3.1　PASI

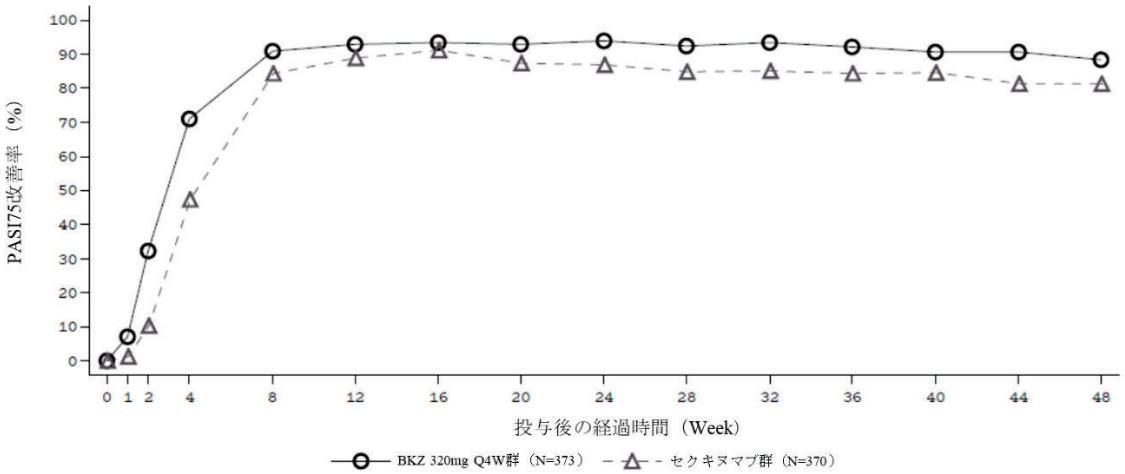
6.7.5.3.1.1　PASI75 改善率

PASI75 改善率の推移を図 6.7-2（RS-NRI）及び図 6.7-3（MS-NRI）に示した。

PASI75 改善率（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 1 にセクキヌマブ群（1.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（7.2%）でわずかに高かった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI75 改善率が速やかに上昇し、Week 4 の PASI75 改善率は、セクキヌマブ群（47.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（71.0%）で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。Week 16 の PASI75 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群（93.3%）及びセクキヌマブ群（91.1%）でおおむね同程度であり、Week 48 ではセクキヌマブ群（81.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（88.5%）でわずかに高い改善率が持続した（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.1、Table 6.3.21）。

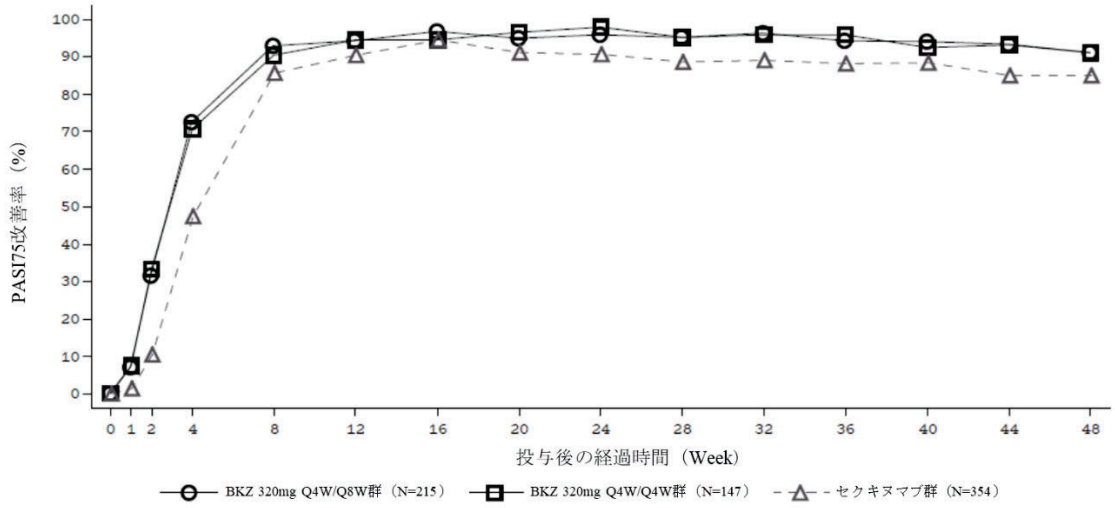
PASI75 改善率（MS-NRI）は、わずかな数値的変動が認められたものの、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でわずかに高かった。BKZ 投与により、PASI75 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず持続した。Week 16～48 の PASI75 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.2）。

図 6.7-2　PASI75 改善率の推移−RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects summarized by randomized treatment group. Some subjects switched from BKZ 320mg Q4W to Q8W in the maintenance treatment period.
PS0015 Interim CSR Figure 1.3.1

図 6.7-3　PASI75 改善率の推移−MS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: Subjects in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
PS0015 Interim CSR Figure 1.3.2

6.7.5.3.1.2　PASI90 改善率

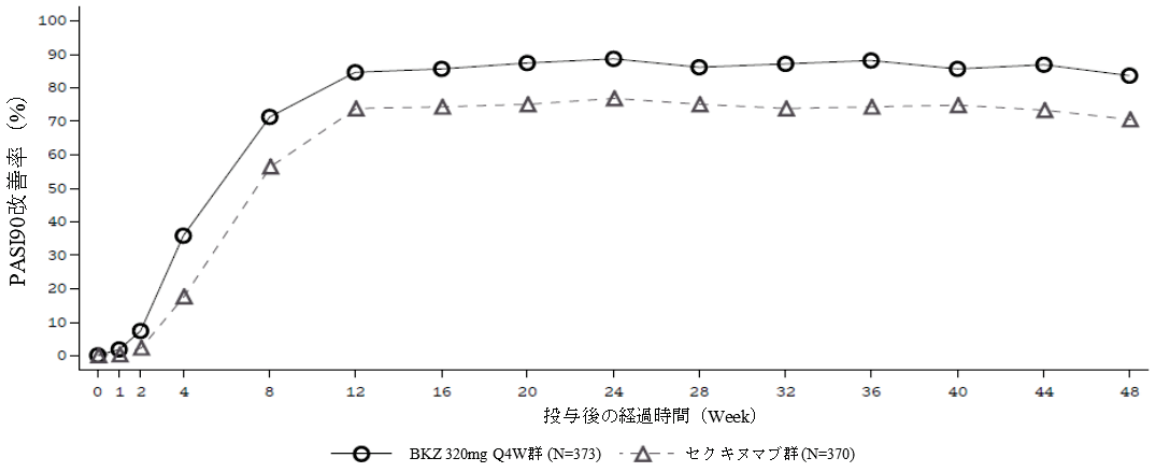
PASI90 改善率の推移を図 6.7-4（RS-NRI）及び図 6.7-5（MS-NRI）に示した。

PASI90 改善率（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 2 にセクキヌマブ群（2.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（7.5%）で高かった（名目上の p=0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI90 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の PASI90 改善率は、セクキヌマブ群（74.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（85.5%）で引き続き高かった。BKZ 320mg Q4W 群では、PASI90 改善率が Week 48 まで持続し、Week 48 ではセクキヌマブ群（70.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（83.6%）で引き続き高かった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.4、Table 6.3.21）。

PASI90 改善率（MS-NRI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で高かった。BKZ 投与により、PASI90 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず持続した。PASI90 改善率は、わずかな数値的変動が認められたものの、Week 16～48 まで BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.5）。

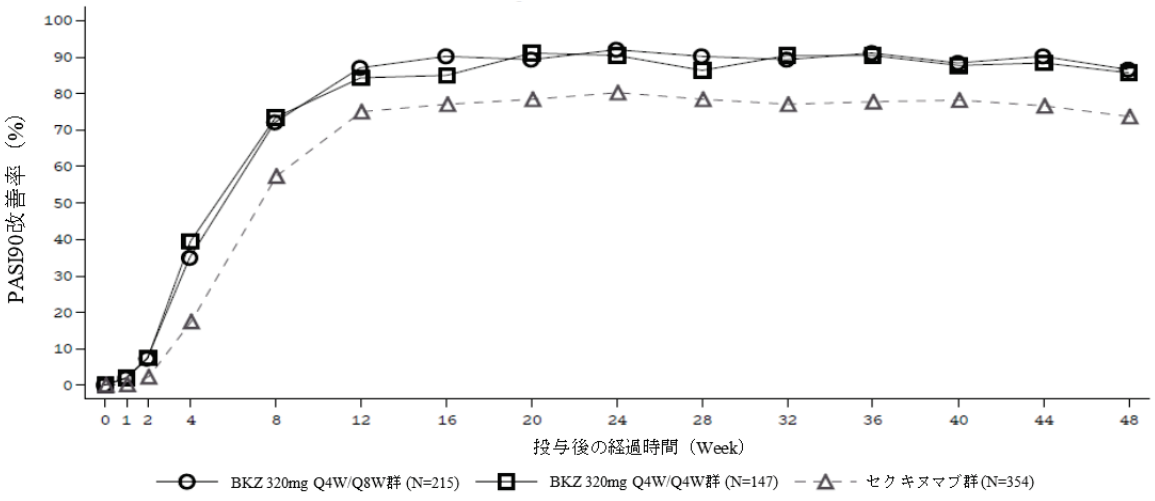
Week 16 の PASI90 レスポンダーの PASI90 改善率（MS-NRI）は Week 48 まで維持され、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 88.1%、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 90.4%及びセクキヌマブ群 83.5%であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.6）。

図 6.7-4　PASI90 改善率の推移–RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects summarized by randomized treatment group. Some subjects switched from BKZ 320mg Q4W to Q8W in the maintenance treatment period.
PS0015 Interim CSR Figure 1.4.1

図 6.7-5　PASI90 改善率の推移–MS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: Subjects in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
PS0015 Interim CSR Figure 1.4.2

6.7.5.3.1.3　PASI100 改善率

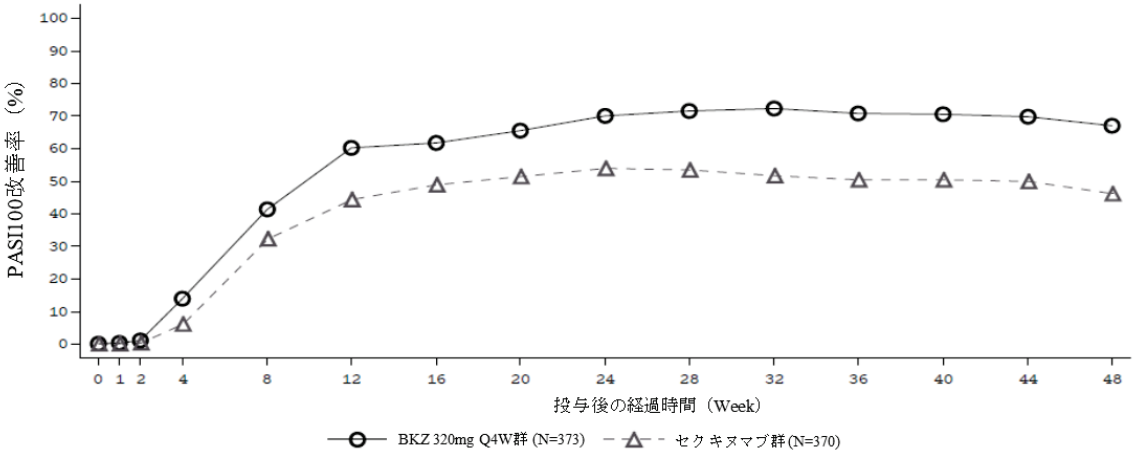
PASI100 改善率の推移を図 6.7-6（RS-NRI）及び図 6.7-7（MS-NRI）に示した。

PASI100 改善率（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 4 にセクキヌマブ群（6.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（13.9%）で高かった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI100 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の PASI100 改善率は、セクキヌマブ群（48.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（61.7%）で引き続き高かった。BKZ 320mg Q4W 群の PASI100 改善率は Week 16～48 までおおむね持続又はわずかに上昇し、Week 48 ではセクキヌマブ群（46.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.0%）で引き続き高かった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.8、Table 6.3.21）。

PASI100 改善率（MS-NRI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で高かった。BKZ 投与により、PASI100 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず持続又は上昇した。PASI100 改善率は、わずかな数値的変動が認められたものの、Week 16～48 まで BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の間に一貫した傾向は認められなかった。Week 48 の PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（66.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（73.5%）で高かった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.9）。

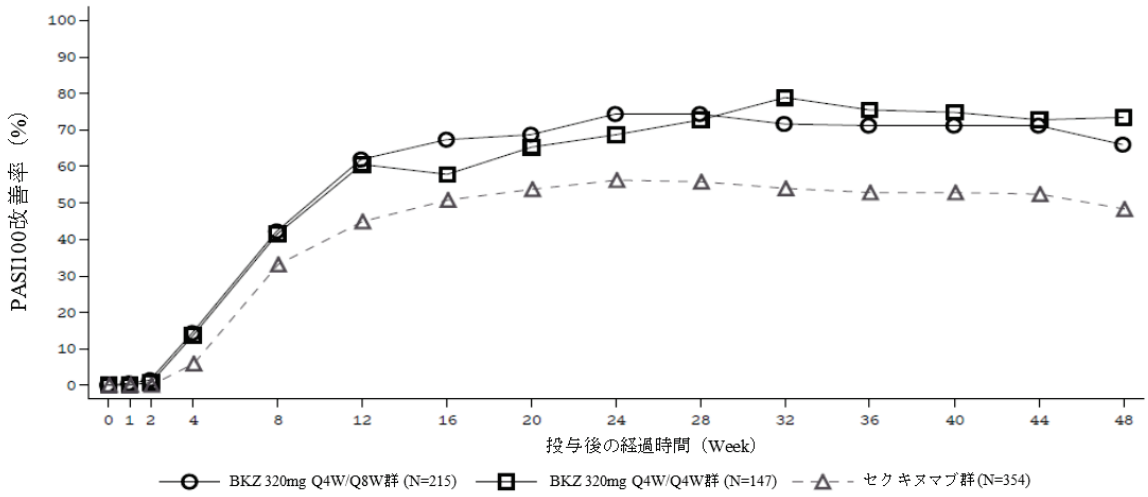
Week 16 の PASI100 レスポンダーの PASI100 改善率（MS-NRI）は Week 48 まで維持され、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 78.6%、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 82.4%及びセクキヌマブ群 73.3%であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.1.10）。

図 6.7-6　PASI100 改善率の推移−RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects summarized by randomized treatment group. Some subjects switched from BKZ 320mg Q4W to Q8W in the maintenance treatment period.
PS0015 Interim CSR Figure 1.1.1

図 6.7-7　PASI100 改善率の推移–MS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: Subjects in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
PS0015 Interim CSR Figure 1.1.2

6.7.5.3.1.4　PASI 改善に達するまでの時間

導入期間+維持期間に PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間（RS）は、セクキヌマブを投与された被験者と比較して BKZ を投与された被験者（BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群）で短かった（PS0015 Interim CSR Figure 1.7.1、Figure 1.7.2、Figure 1.7.3）。PASI75、PASI90 及び PASI100 改善に達するまでの時間（中央値）は、BKZ 320mg Q4W 群でそれぞれ 29 日、57 日及び 85 日であり、セクキヌマブ群ではそれぞれ 54 日、58 日及び 91 日であった（いずれの対比較も名目上の $p<0.001$）（PS0015 Interim CSR Table 6.3.2.1）。

6.7.5.3.1.5　PASI スコア

ベースラインの PASI スコアの平均値（RS-MI）は、BKZ 320mg Q4W 群（20.22）及びセクキヌマブ群（19.67）で同程度であった。Week 16 の PASI スコアのベースラインからの平均変化率は、BKZ 320mg Q4W 群で−96.15%及びセクキヌマブ群で−94.13%であった。導入期間の PASI スコアのベースラインからの変化率は、全評価時点でセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で高かった（名目上の $p<0.001$～$p=0.013$）。BKZ 320mg Q4W 群では、Week 16 の PASI スコアのベースラインからの平均変化率が Week 48 まで持続し、Week 48 ではセクキヌマブ群（−93.58%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（−96.99%）で数値的に大きかった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.3.1、Table 6.3.21）。

PASI スコアのベースラインからの平均変化量及び平均変化率（MS-MI）は、セクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で Week 1 から数値的に大きかった。Week 48 の PASI スコアのベースラインからの平均変化率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で−96.83%、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で−97.60%及びセクキヌマブ群で−93.67%であった（いずれの対比較も名目上の $p\leq0.001$）。BKZ 投与により、PASI スコアのベースラインからの平均変化量及び平均変化率は維持期間の用法・用量に関わらず持続した。PASI スコアのベースラインからの変化率は、数値的変動が認められたものの、維持期間を通じて BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.3.3、Table 6.3.21）。

PASI スコアが 2 以下の被験者の割合（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 2 にセクキヌマブ群（3.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（9.7%）で大きかった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に PASI スコアが 2 以下の被験者の割合が速やかに増加し、導入期間の全評価時点でセクキヌマブ群と比較して大きかった（名目上の p≤0.010）。Week 16 の PASI スコアが 2 以下の被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群 85.3%及びセクキヌマブ群 76.5%であった（名目上の p=0.001）。PASI スコアが 2 以下の被験者の割合は、わずかな数値的変動が認められたものの、Week 16～48 までおおむね持続し、Week 48 ではセクキヌマブ群（72.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（83.9%）で大きかった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.3.7、Table 6.3.21）。

PASI スコアが 2 以下の被験者の割合（MS-NRI）は、Week 2 からセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で大きかった。Week 48 の PASI スコアが 2 以下の被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 86.5%、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 86.4%及びセクキヌマブ群 76.0%であった（いずれの対比較も名目上の p≤0.007）。BKZ 投与により、PASI スコアが 2 以下の被験者の割合は維持期間の用法・用量に関わらず持続した。PASI スコアが 2 以下の被験者の割合は、数値的変動が認められたものの、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.3.8、Table 6.3.21）。

PASI スコアが 1 以下の被験者の割合（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 4 にセクキヌマブ群（10.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（22.5%）で大きかった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、Week 4 から PASI スコアが 1 以下の被験者の割合が速やかに増加し、導入期間の全評価時点でセクキヌマブ群と比較して大きかった（名目上の p<0.001～p=0.421）。Week 16 の PASI スコアが 1 以下の被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群 76.7%及びセクキヌマブ群 64.1%であった（名目上の p<0.001）。PASI スコアが 1 以下の被験者の割合は、わずかな数値的変動が認められたものの、Week 48 までおおむね持続し、Week 48 では BKZ 320mg Q4W 群 79.1%及びセクキヌマブ群 59.7%であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.3.7、Table 6.3.21）。

PASI スコアが 1 以下の被験者の割合（MS-NRI）は、Week 4 からセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で大きかった。Week 48 の PASI スコアが 1 以下の被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 80.5%、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 83.0%及びセクキヌマブ群 62.4%であった（いずれの対比較も名目上の p<0.001）。BKZ 投与により、PASI スコアが 1 以下の被験者の割合は維持期間の用法・用量に関わらず持続又は増加した。PASI スコアが 1 以下の被験者の割合は、わずかな数値的変動が認められたものの、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.3.8、Table 6.3.21）。

6.7.5.3.2 IGA

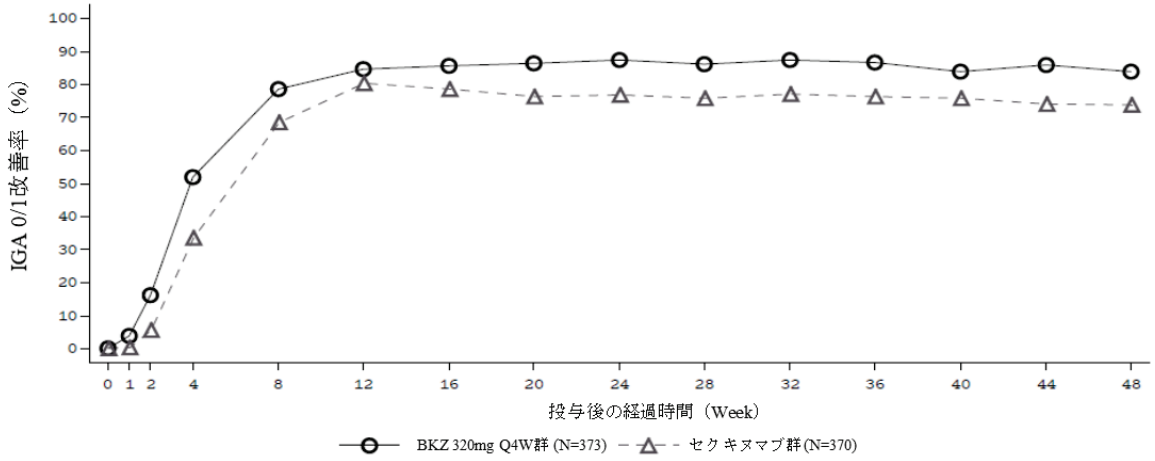
6.7.5.3.2.1 IGA 0/1 改善率

IGA 0/1 改善率の推移を図 6.7-8（RS-NRI）及び図 6.7-9（MS-NRI）に示した。

IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 2 にセクキヌマブ群（5.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（16.1%）で高かった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に IGA 0/1 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の IGA 0/1 改善率はセクキヌマブ群（78.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（85.5%）で引き続き高かった（名目上の p=0.012）。BKZ 320mg Q4W 群では IGA 0/1 改善率が Week 16～48 まで持続し、Week 48 ではセクキヌマブ群（73.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（83.9%）で引き続き高かった（名目上の p<0.001）（PS0015 Interim CSR Table 6.3.4.4、Table 6.3.21）。

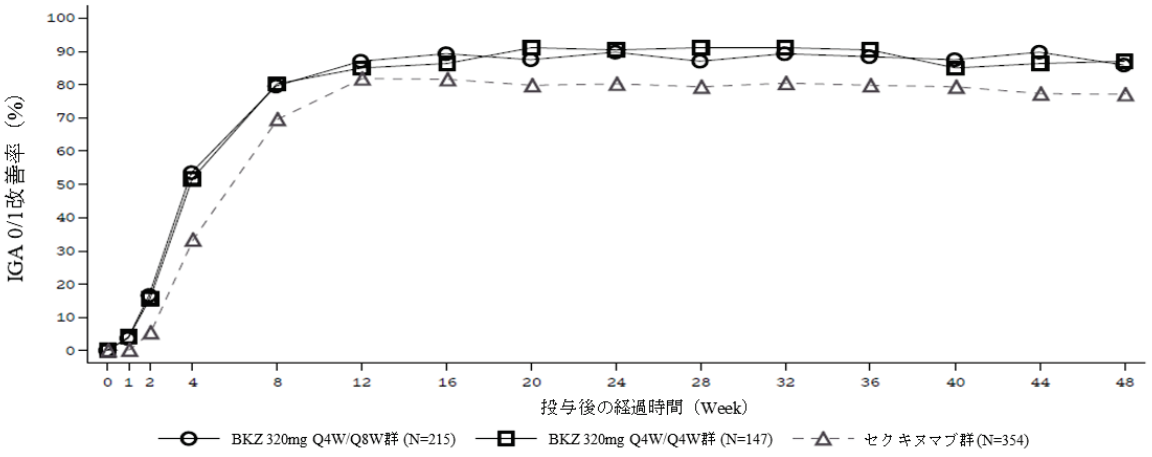
IGA 0/1 改善率（MS-NRI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及びBKZ 320mg Q4W/Q4W群で高かった（Week 48 のBKZ 320mg Q4W/Q8W群の名目上のp=0.013、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の名目上の p=0.005）。BKZ 投与により、IGA 0/1 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず持続した。IGA 0/1 改善率は、わずかな数値的変動が認められたものの、Week 16～48 まで BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.4.5、Table 6.3.21）。

図 6.7-8　IGA 0/1 改善率の推移–RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects were summarized by randomized treatment group. Some subjects switched from BKZ 320mg Q4W to Q8W in the Maintenance Treatment Period.
Note: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least 2-category improvement from Baseline.
PS0015 Interim CSR Figure 1.5.1

図 6.7-9　IGA 0/1 改善率の推移–MS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: Subjects in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
Note: IGA 0/1 response was defined as clear (0) or almost clear (1) with at least 2-category improvement from Baseline.
PS0015 Interim CSR Figure 1.5.2

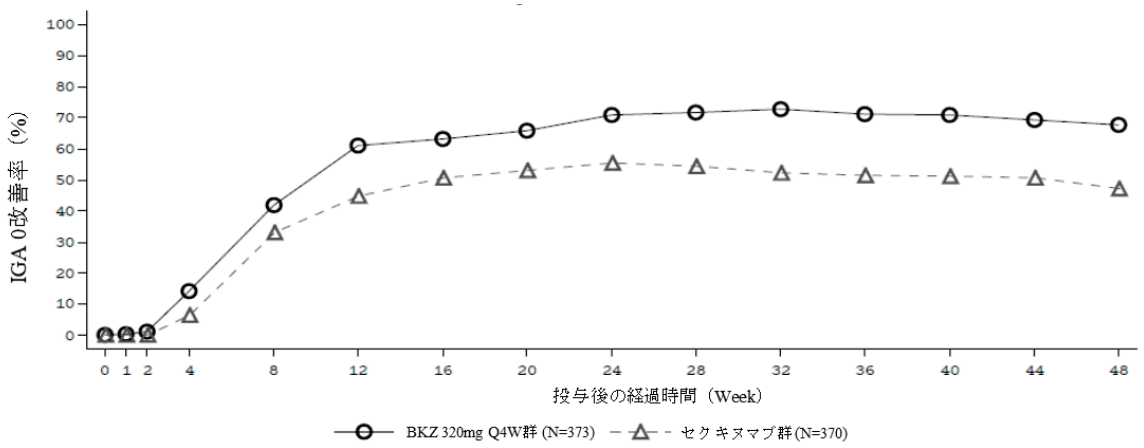
6.7.5.3.2.2　IGA 0 改善率

IGA 0 改善率の推移を図 6.7-10（RS-NRI）及び図 6.7-11（MS-NRI）に示した。

IGA 0 改善率（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 4 にセクキヌマブ群（6.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（14.2%）で高かった（名目上の p<0.001）。BKZ 320mg Q4W 群では、導入期間に IGA 0 改善率が速やかに上昇し、Week 16 の IGA 0 改善率はセクキヌマブ群（50.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（63.3%）で引き続き高かった（名目上の p<0.001）。Week 48 の IGA 0 改善率は BKZ 320mg Q4W 群では Week 16 と比較してわずかに上昇し、セクキヌマブ群ではわずかに低下した。Week 48 の IGA 0 改善率は、セクキヌマブ群（47.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.8%）で引き続き高かった（名目上の p<0.001）（PS0015 Interim CSR Table 6.3.4.1、Table 6.3.21）。

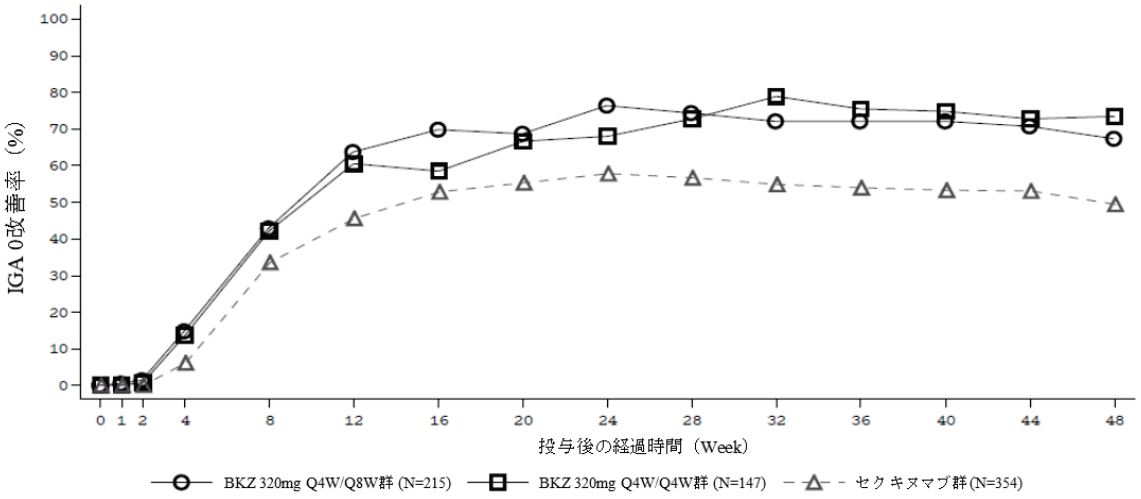
IGA 0 改善率（MS-NRI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で高かった（Week 48 のいずれの対比較も名目上の p<0.001）。BKZ 投与により、IGA 0 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず持続又は上昇した。IGA 0 改善率は、わずかな数値的変動が認められたものの、Week 16～48 まで BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の間に一貫した傾向は認められなかった。Week 48 の IGA 0 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（67.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（73.5%）でわずかに高かった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.4.2、Table 6.3.21）。

図 6.7-10　IGA 0 改善率の推移–RS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、RS：無作為化解析対象集団
Note: Subjects were summarized by randomized treatment group. Some subjects switched from BKZ 320mg Q4W to Q8W in the Maintenance Treatment Period.
Note: IGA 0 response was defined as clear (0) with at least 2-category improvement from Baseline.
PS0015 Interim CSR Figure 1.5.3

図 6.7-11　IGA 0 改善率の推移−MS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: Subjects in the BKZ Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W dosing at Week 16.
Note: IGA 0 response was defined as clear (0) with at least 2-category improvement from Baseline.
PS0015 Interim CSR Figure 1.5.4

6.7.5.3.2.3　IGA スコア

ベースラインに 3（中等度）又は 4（重度）であった IGA スコアが 0（消失）に変化した被験者の割合（RS-OC）は、Week 16 に IGA スコアが 3 から 0 に変化した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群 42.1%及びセクキヌマブ群 38.4%、4 から 0 に変化した被験者の割合はそれぞれ 20.6%及び 12.4%であり、セクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で大きかった。この投与群間の差は Week 48 まで持続した。Week 48 に IGA スコアが 3 から 0 に変化した被験者の割合は、BKZ 320mg Q4W 群 44.0%及びセクキヌマブ群 37.8%、4 から 0 に変化した被験者の割合はそれぞれ 23.3%及び 9.5%であり、セクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で大きかった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.4.8）。

ベースラインに 3 又は 4 であった IGA スコアが 0 に変化した被験者の割合（MS-OC）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で大きかった。IGA スコアが 3 又は 4 から 0 に変化した被験者の割合は、わずかな数値的変動が認められたものの、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.4.9）。

6.7.5.3.2.4　scalp-IGA 0/1 改善率

scalp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、投与開始早期である Week 1 にセクキヌマブ群（8.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（20.2%）で高かった。BKZ 320mg Q4W 群では、scalp-IGA 0/1 改善率が速やかに上昇し、Week 16 には BKZ 320mg Q4W 群（88.8%）及びセクキヌマブ群（87.0%）で同程度であり、Week 48 までおおむね同程度の改善率が持続した（PS0015 Interim CSR Table 6.3.15.1）。

scalp-IGA 0/1 改善率（MS-NRI）は、Week 16 に各投与群で同程度であり、Week 48 までいずれの投与群も改善率が持続した（PS0015 Interim CSR Table 6.3.15.2）。

6.7.5.3.2.5 pp-IGA 0/1 改善率

pp-IGA 0/1 改善率（RS-NRI）は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群（85.9%）及びセクキヌマブ群（88.8%）で同程度であった。BKZ 320mg Q4W 群では、pp-IGA 0/1 改善率が Week 16～48 まで持続し、セクキヌマブ群ではわずかに低下した（PS0015 Interim CSR Table 6.3.16.1）。

pp-IGA 0/1 改善率（MS-NRI）は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（91.8%）及びセクキヌマブ群（94.0%）で同程度であり、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（84.6%）では低かった。Week 48 の pp-IGA 0/1 改善率は、セクキヌマブ群（84.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（89.8%）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（89.7%）でわずかに高かった。BKZ 投与により、pp-IGA 0/1 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず持続した。Week 16～32 の pp-IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で高かったが、Week 48 では同程度であり、全体的な傾向は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.16.2）。

6.7.5.3.3 病変 BSA

病変 BSA のベースラインからの平均変化率（RS-MI）は、Week 1～16 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群でわずかに大きく改善した。Week 16 の病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は、BKZ 320mg Q4W 群で−23.2%（−93.0%）及びセクキヌマブ群で−21.4%（−89.3%）であった。Week 48 の病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は、BKZ 320mg Q4W 群で−24.1%（−96.4%）及びセクキヌマブ群で−22.1%（−92.3%）であり、Week 16 と比較していずれの投与群でもわずかに大きく改善した（PS0015 Interim CSR Table 6.3.5.1）。

病変 BSA のベースラインからの平均変化率（MS-MI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で一貫してわずかに大きく改善した。Week 48 の病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で−23.5%（−95.7%）、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で−25.0%（−97.5%）及びセクキヌマブ群で−21.9%（−92.4%）であった。BKZ 投与により、病変 BSA のベースラインからの平均変化率は維持期間の用法・用量に関わらず持続又は上昇した。病変 BSA のベースラインからの平均変化量及び平均変化率は、わずかな数値的変動が認められたものの、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.5.3）。

病変 BSA が 1%以下の被験者の割合（RS-NRI）は、投与開始早期の Week 4 にセクキヌマブ群（10.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（20.4%）で大きかった。病変 BSA が 1%以下の被験者の割合は導入期間に速やかに増加し、Week 16 でもセクキヌマブ群（64.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（74.0%）で引き続き大きかった。BKZ 320mg Q4W 群では、Week 16～48 に病変 BSA が 1%以下の被験者の割合がわずかに増加し、Week 48 ではセクキヌマブ群（65.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（78.8%）で引き続き大きかった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.5.7）。

病変 BSA が 1%以下の被験者の割合（MS-NRI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で大きかった。BKZ 投与により、病変 BSA が 1%以下の被験者の割合は維持期間の用法・用量に関わらず持続又は増加した。病変 BSA が 1%以下の被験者の割合は、わずかな数値的変動が認められたものの、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の間で異なる傾向は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.5.8）。

病変 BSA が 0%となった被験者の割合（RS-NRI）は、投与開始早期の Week 4 にセクキヌマブ群（6.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（14.2%）で大きかった。病変 BSA が 0%となった被験者の割合は導入期間に速やかに増加し、Week 16 でもセクキヌマブ群（49.2%）と比較して BKZ 320mg

Q4W 群（61.9%）で引き続き大きかった。BKZ 320mg Q4W 群では、Week 16～48 に病変 BSA が 0%となった被験者の割合がわずかに増加し、Week 48 ではセクキヌマブ群（47.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.6%）で引き続き大きかった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.5.7）。

病変 BSA が 0%となった被験者の割合（MS-NRI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で大きかった。BKZ 投与により、病変 BSA が 0%となった被験者の割合は維持期間の用法・用量に関わらず持続又は増加した。病変 BSA が 0%となった被験者の割合は、わずかな数値的変動が認められたものの、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の間で異なる傾向は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.5.8）。

6.7.5.3.4 IGA×病変 BSA

ベースラインの IGA×病変 BSA の平均値（RS-MI）は、セクキヌマブ群（79.8）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（85.9）でわずかに高かった。Week 16 の IGA×病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は、セクキヌマブ群［−75.3（−94.5%）］と比較して BKZ 320mg Q4W 群［−83.2（−96.6%）］でわずかに大きく改善した。IGA×病変 BSA のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は Week 48 まで持続し、Week 48 では BKZ 320mg Q4W 群で−84.4（−98.0%）及びセクキヌマブ群で−76.5（−95.6%）であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.6.1）。

IGA×病変 BSA のベースラインからの平均変化量及び平均変化率（MS-MI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でわずかに大きく改善した。BKZ 投与により、IGA×病変 BSA のベースラインからの平均変化量は維持期間の用法・用量に関わらず持続した。IGA×病変 BSA のベースラインからの変化量は、わずかな数値的変動が認められたものの、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の間で異なる傾向は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.6.3）。

6.7.5.3.5 DLQI

6.7.5.3.5.1 DLQI 改善率

DLQI 改善率（DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合）（RS-NRI）は、導入期間に速やかに上昇し、Week 16 ではセクキヌマブ群（73.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（78.6%）でわずかに高かった（名目上の p=0.123）。DLQI 改善率は Week 48 まで持続し、Week 48 ではセクキヌマブ群（70.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（77.7%）で引き続き高かった（名目上の p=0.020）（PS0015 Interim CSR Table 6.3.8.1、Table 6.3.21）。

DLQI 改善率（MS-NRI）は、Week 16～48 までセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群でわずかに高かった（Week 48 の BKZ 320mg Q4W/Q8W の名目上の p=0.077、BKZ 320mg Q4W/Q4W の名目上の p=0.097）。BKZ 投与により、DLQI 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず持続した。DLQI 改善率は、わずかな数値的変動が認められたものの、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の間で異なる傾向は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.8.2、Table 6.3.21）。

6.7.5.3.5.2 DLQI スコア

DLQI スコアのベースラインからの平均変化量（RS-MI）は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群で−9.7 及びセクキヌマブ群で−10.2、Week 48 にそれぞれ−10.1 及び−9.9 であり、投与群間で同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.7.1）。

DLQI スコアのベースラインからの平均変化量（MS-MI）は、Week 16～48 まで投与群間で同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.7.3）。

6.7.5.3.6 患者症状日誌

規定の来院時に患者症状日誌の項目のうち、疼痛、掻痒及び落屑について患者による評価を行った。PSD 改善率（ベースラインからスコアが 4 以上改善した被験者の割合）は、各項目でベースラインのスコアが 4 以上の被験者を対象に検討した。

疼痛、掻痒及び落屑スコアに基づく PSD 改善率（RS-NRI）は、投与開始早期の Week 4 にセクキヌマブ群（それぞれ 77.9%、73.4%及び 74.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（それぞれ 88.2%、82.8%及び 87.2%）で高かった。BKZ 320mg Q4W 群では、Week 4～48 まで PSD 改善率がおおむね持続し、Week 48 の PSD 改善率もセクキヌマブ群（それぞれ 75.4%、74.6%及び 77.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（それぞれ 84.6%、83.8%及び 87.2%）で引き続き高かった。これらの差は臨床的に意義のある差であり、PASI100 改善率の結果と一致していた（PS0015 Interim CSR Table 6.3.12.7）。

6.7.5.3.7 mNAPSI

6.7.5.3.7.1 mNAPSI 改善率

mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率（RS-NRI）は、Week 16 にセクキヌマブ群（50.8%及び 48.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（45.6%及び 40.7%）で数値的に低かった（名目上の p=0.918 及び p=0.735）。mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W 群及びセクキヌマブ群共に経時的に上昇し、Week 48 ではセクキヌマブ群（62.6%及び 60.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（75.0%及び 71.1%）で高かった（名目上の p=0.002 及び p=0.005）（PS0015 Interim CSR Table 6.3.14.4、Table 6.3.14.7、Table 6.3.21）。

mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率（MS-NRI）は、Week 16 にセクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で数値的に低かったが、Week 32 までにセクキヌマブ群よりも数値的に高くなり、維持期間を通して高い改善率が持続した。Week 48 の mNAPSI90 改善率は、セクキヌマブ群（64.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（80.0%）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（74.0%）で高かった（BKZ 320mg Q4W/Q8W の名目上の p=0.002 及び BKZ 320mg Q4W/Q4W の名目上の p=0.087）。Week 48 の mNAPSI100 改善率は、セクキヌマブ群（62.1%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（77.5%）で高く、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（67.5%）でわずかに高かった（BKZ 320mg Q4W/Q8W の名目上の p=0.003 及び BKZ 320mg Q4W/Q4W の名目上の p=0.215）。BKZ 投与により、mNAPSI90 及び mNAPSI100 改善率は維持期間の用法・用量に関わらず上昇した（PS0015 Interim CSR Table 6.3.14.5、Table 6.3.14.8、Table 6.3.21）。

6.7.5.3.7.2 mNAPSI スコア

ベースラインの mNAPSI スコアの平均値（RS-MI）は、BKZ 320mg Q4W 群（12.2）及びセクキヌマブ群（12.4）で同程度であった。mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群で−7.2 及びセクキヌマブ群で−6.7、Week 48 に−10.7 及び−9.9 で同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.13.1）。

mNAPSI スコアのベースラインからの平均変化量（MS-MI）は、Week 16 に BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で−8.0、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で−6.3 及びセクキヌマブ群で−6.8、Week 48 に−11.3、−10.2 及び−9.9 で同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 6.3.13.3）。

6.7.5.4 部分集団解析

一部の部分集団で被験者数が相対的に少ないものの、Week 16 の PASI90 及び PASI100 改善率では、すべての部分集団において、セクキヌマブ群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で臨床的に意義のある差が認められた。BKZ 320mg Q4W 群では、Week 16 の PASI90 及び PASI100 改善率は、ほとんどの部分集団（体重別及び過去の生物学的製剤の使用別等）で同程度であったが、地理的地域別及び BMI 別の部分集団では PASI90 及び PASI100 改善率に、年齢別の部分集団では PASI90 改善率に差が認められた。Week 48 の PASI90 及び PASI100 改善率は、Week 16 の結果とおおむね同様であった（PS0015 Interim CSR Table 6.4.1.3、Table 6.4.1.4、Table 6.4.2.1、Table 6.4.2.2）。

COVID-19 の世界的流行の開始に関して、Week 48 の PASI100 改善率は部分集団間（Week 48 の評価を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前に完了した被験者とそれ以降に完了した被験者）でおおむね同様であり、COVID-19 の世界的流行が BKZ の有効性に影響しなかったことが示された（PS0015 Interim CSR Table 6.4.7.1）。

6.7.6 薬物動態

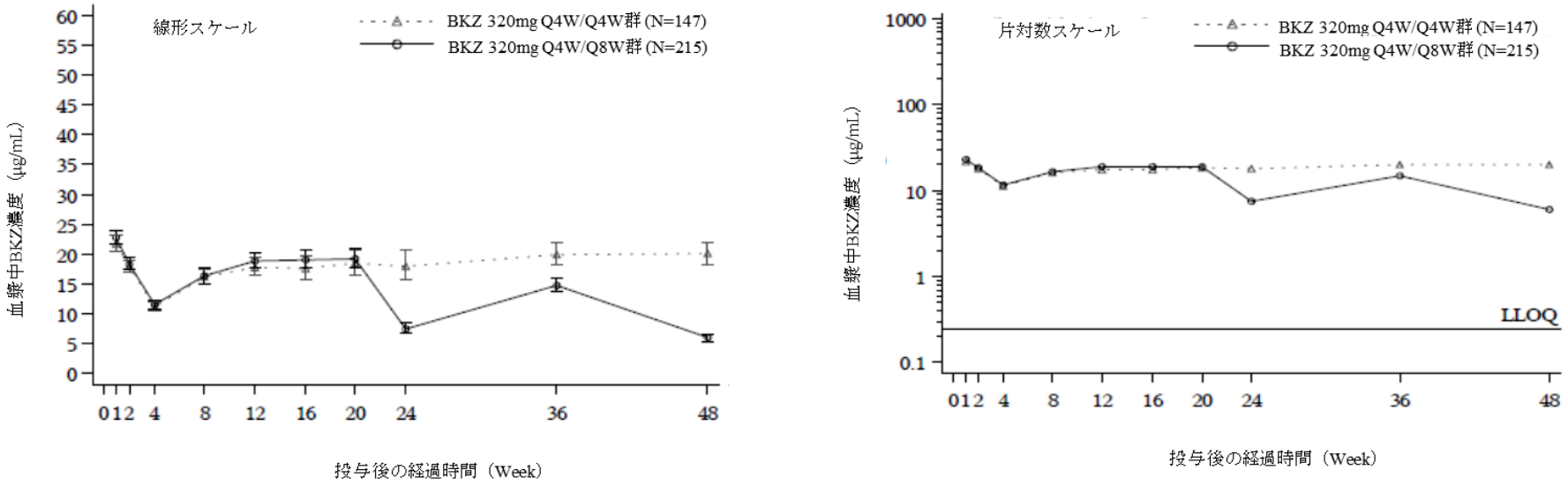
6.7.6.1 血漿中 BKZ 濃度

導入期間+維持期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 6.7-12 に示した。

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

BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では、Week 48 まで定常状態がおおむね維持された。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、投与間隔を長くしたことで予測されたとおり、Week 20 以降は新たな定常状態に達するまで血漿中 BKZ 濃度が低下し、Week 48 までトラフ値が低かった。

図 6.7-12　導入期間+維持期間の幾何平均血漿中 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、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ are replaced by the value of LLOQ/2=0.125ug/ml in the calculations of geometric mean and confidence intervals.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint.
PS0015 Interim CSR Figure 1.8.1.1

6.7.7 免疫原性

導入期間+維持期間の抗 BKZ 抗体の発現状況（SS）を表 6.7-13 に示した。

導入期間及び導入期間+維持期間に 1 回以上の評価時点で抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で 22.8%及び 36.7%並びに BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 23.1%及び 38.8%であった。

ベースラインの抗 BKZ 抗体発現率は低く、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 3.3%（7/215 例）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 4.8%（7/147 例）であった。導入期間+維持期間の BKZ 投与後に抗体価がベースラインの 2.07 倍超に上昇した被験者は少なく、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 0 例及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 2 例（1.4%）であった。

抗 BKZ 抗体陽性の被験者では、抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度がわずかに低かった（PS0015 Interim CSR Figure 1.8.2.1）。

全体的に、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では、有効性の評価項目である PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率に対する抗 BKZ 抗体の発現状況による影響は、最小限又は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 6.4.1.2,、Table 6.4.1.4、Table 6.4.2.2）。

表 6.7-13 導入期間+維持期間の抗 BKZ 抗体の発現状況−SS

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=215 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147 n (%)
導入期間 [a]		
抗体陽性	49 (22.8)	34 (23.1)
抗体陰性	166 (77.2)	113 (76.9)
合計	215 (100)	147 (100)
導入期間+維持期間 [a]		
抗体陽性	79 (36.7)	57 (38.8)
抗体陰性	136 (63.3)	90 (61.2)
合計	215 (100)	147 (100)
導入期間 (有効性サブグループ解析) [b]		
抗体陽性	27 (12.6)	18 (12.2)
抗体陰性	188 (87.4)	129 (87.8)
合計	215 (100)	147 (100)
導入期間+維持期間 (有効性サブグループ解析) [b]		
抗体陽性	54 (25.1)	36 (24.5)
抗体陰性	161 (74.9)	111 (75.5)
合計	215 (100)	147 (100)

表 6.7-13　導入期間+維持期間の抗 BKZ 抗体の発現状況−SS（続き）

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=215 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147 n (%)
サブカテゴリー別抗 BKZ 抗体発現状況 [c]		
1. 投与前陰性/投与後の全評価時点で陰性	134 (62.3)	87 (59.2)
2. 投与前陰性/投与後いずれかの評価時点で陽性	74 (34.4)	53 (36.1)
3. 投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性	2 (0.9)	3 (2.0)
4. 投与前陽性/投与後いずれかの評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍以下) [d]	5 (2.3)	2 (1.4)
5. 投与前陽性/投与後いずれかの評価時点で陽性 (抗体価がベースラインの 2.07 倍超) [d]	0	2 (1.4)
6. 投与前陽性/投与後欠測又は陰性	0	0
7. 投与後陽性合計 (カテゴリー2 及び 5)	74 (34.4)	55 (37.4)
8. 投与前陽性合計 (カテゴリー3、4 及び 5)	7 (3.3)	7 (4.8)
9. 欠測 [e]	0	0

BKZ：ビメキズマブ、SFU：安全性追跡調査、SS：安全性解析対象集団
Note: Subjects in the BKZ 320mgQ4W/Q8W group switched from BKZ 320mg Q4W to Q8W in the maintenance treatment period.
a Overall Positive was defined as having at least 1 value that was confirmed positive during the treatment period. Overall Negative was defined as having no values that were confirmed positive at any time in the treatment period. The treatment period did not include Baseline/pre-treatment samples or SFU.
b Overall Positive was defined as having at least 2 values that were confirmed positive during the treatment period. Overall Negative was defined as those not meeting the definition of Positive. The treatment period did not include Baseline/pre-treatment samples or SFU.
c Data from SFU visits was not considered for this table.
d The threshold that was determined to distinguish between unaffected antibody positive and antibody boosted positive is a 2.07 fold difference.
e Missing category includes subjects who were antibody negative at baseline, were not positive at any post-baseline visit, and had at least 1 missing post-treatment assessment.
PS0015 Interim CSR Table 10.1.1.1、Table 10.1.3.1

6.7.8　安全性

本試験では導入期間+維持期間を通じて、BKZ とセクキヌマブの間で投与を切り替えた被験者はいなかったため、各治療期間の比較ではなく、Week 48 までの全 BKZ 群（BKZ 320mg Q4W/Q4W 群+BKZ 320mg Q4W/Q8W 群）とセクキヌマブ群の総合的比較に重きを置いた。

6.7.8.1　曝露状況

導入期間+維持期間の治験薬の曝露状況（SS）を表 6.7-14 に、維持期間の治験薬の曝露状況（MS）を表 6.7-15 に示した。

導入期間+維持期間の治験薬曝露期間の中央値は、全 BKZ 群及びセクキヌマブ群でいずれも 336.0 日であった。

導入期間の治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 320mg Q4W 群及びセクキヌマブ群でいずれも 112.0 日であった（PS0015 Interim CSR Table 5.1.1.1）。

維持期間の治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群及びセクキヌマブ群でいずれも 224.0 日であった。

表 6.7-14　導入期間+維持期間の治験薬の曝露状況−SS

	全 BKZ 群 N=373	セクキヌマブ群 N=370
治験薬の曝露期間 (日)、n	373	370
平均値 (標準偏差)	321.2 (53.4)	315.6 (63.9)
中央値	336.0	336.0
最小値, 最大値	27, 350	14, 364
総曝露期間 (人年)	328.0	319.7
リスク曝露期間 (人年)	340.4	333.3

BKZ：ビメキズマブ、SS：安全性解析対象集団

Note: Study medication duration was defined as Date of last dose in the Maintenance Period−Date of first dose in the Initial Period+28 (or +56 for subjects on Q8W dosing). If this calculation extended to a date beyond the final visit date, the duration was corrected to go only up to the final visit date. Total study medication duration was a subset of total time at risk excluding non-treated periods.

PS0015 Interim CSR Table 5.1.1.3

表 6.7-15　維持期間の治験薬の曝露状況−MS

	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=215	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147	全 BKZ 群 N=362	セクキヌマブ群 N=354
治験薬の曝露期間 (日)、n	215	147	362	354
平均値 (標準偏差)	216.7 (31.0)	216.8 (28.2)	216.7 (29.9)	213.5 (36.9)
中央値	224.0	224.0	224.0	224.0
最小値, 最大値	1, 237	39, 237	1, 237	1, 239
総曝露期間 (人年)	127.6	87.2	214.8	206.9
リスク曝露期間 (人年)	132.7	91.1	223.8	217.2

BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団

Note: Study medication duration was defined as Date of last dose in the Maintenance Period−Date of first dose in the Maintenance Period+28 (or +56 for subjects on Q8W dosing). If this calculation extended to a date beyond the final visit date, the duration was corrected to go only up to the final visit date. Total study medication duration was a subset of total time at risk excluding non-treated periods.

Note: Subjects in the BKZ 320mg Q4W/Q8W group switched from Q4W to Q8W in the maintenance treatment period.

PS0015 Interim CSR Table 5.1.1.2

6.7.8.2　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。

6.7.8.2.1　有害事象発現例数の概要

導入期間+維持期間及び維持期間の有害事象発現例数の概要（SS 及び MS）を表 6.7-16 に示した。

導入期間+維持期間のすべての有害事象発現率は、セクキヌマブ群（81.4%）と比較して全 BKZ 群（86.1%）でわずかに高かった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、セクキヌマブ群（31.6%）と比較して全 BKZ 群（42.9%）で高かった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、高度の有害事象及び死亡に至った有害事象の発現率は、いずれの投与群でも低かった。

導入期間の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は、セクキヌマブ群（59.2%及び 18.4%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（65.1%及び 27.3%）で高かった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は、いずれの投与群

でも低く、同程度であった。死亡に至った有害事象の報告はなかった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.1.1）。

維持期間のすべての有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（75.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（81.0%）で高かった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は低く、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（33.5%）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（31.3%）で同程度であった。死亡に至った有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で 1 例（0.5%）及びセクキヌマブ群で 1 例（0.3%）に認められた。

表 6.7-16　導入期間+維持期間及び維持期間の有害事象発現例数の概要–SS 及び MS

	導入期間+維持期間 (SS) [a]		維持期間 (MS) [b, c]	
	Week 0～48		Week 16～48	
	全 BKZ 群 N=373 n (%) [#]	セクキヌマブ群 N=370 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=215 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147 n (%) [#]
すべての有害事象	321 (86.1) [1396]	301 (81.4) [1149]	162 (75.3) [459]	119 (81.0) [330]
重篤な有害事象	22 (5.9) [26]	21 (5.7) [28]	9 (4.2) [10]	4 (2.7) [5]
治験薬の投与中止に至った有害事象	13 (3.5) [13]	10 (2.7) [11]	1 (0.5) [1]	3 (2.0) [3]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	160 (42.9) [427]	117 (31.6) [248]	72 (33.5) [138]	46 (31.3) [86]
高度の有害事象	26 (7.0) [35]	15 (4.1) [21]	11 (5.1) [12]	5 (3.4) [7]
死亡	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [2]	1 (0.5) [1]	0
死亡に至った有害事象	1 (0.3) [1]	1 (0.3) [2]	1 (0.5) [1]	0

BKZ：ビメキズマブ、MS：維持期間解析対象集団、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 in that category.
Note: # is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
a All BKZ subjects received BKZ 320mg Q4W during the Initial Treatment Period. For study participants who switched from BKZ 320mg Q4W to Q8W, events prior to the switch were counted in the Q4W group and events after the switch were counted in the Q8W group.
b Subjects summarized by treatment received at the time of onset during the maintenance treatment period.
c Only events with a start date during the maintenance treatment period are included.
PS0015 Interim CSR Table 8.1.1.2、Table 8.1.1.3

6.7.8.2.2　比較的よくみられる有害事象

導入期間+維持期間及び維持期間に認められた有害事象のうち、基本語（PT）別の発現率がいずれかの投与群で 5%以上の有害事象（SS 及び MS）を表 6.7-17 に示した。

導入期間+維持期間の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、全 BKZ 群で 282.46/100 人年及びセクキヌマブ群で 229.75/100 人年であった。最もよくみられた器官別大分類（SOC）は、いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり、発現率はセクキヌマブ群（58.6%）と比較して全 BKZ 群（67.8%）で高かった。この差は主に、よくみられた PT である口腔カンジダ症の発現に起因しており、口腔カンジダ症の発現率もセクキヌマブ群（3.0%）と比較して全 BKZ 群（19.3%）で高かった。鼻咽頭炎の発現率は、セクキヌマブ群（27.6%）と比較して全 BKZ 群（23.6%）でわずかに低かった。上気道感染の発現率は、全 BKZ 群（11.3%）及びセクキヌマブ群（9.7%）で同程度であった。

維持期間の曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で 251.05/100 人年及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 280.09/100 人年であった。SOC「皮膚および皮下組織障害」の発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（8.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（18.4%）で高かった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.2.2）。BKZ を投与された被験者で最もよくみられた PT

は口腔カンジダ症であり、発現率は BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（16.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（12.9%）でわずかに低かった。口腔カンジダ症を除き、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では、全体的な有害事象発現率及び有害事象の種類に特筆すべき差は認められなかった。

表 6.7-17　導入期間+維持期間及び維持期間の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）−SS 及び MS

	導入期間+維持期間 (SS)[a]		維持期間 (MS)[b, c]	
	Week 0〜48		Week 16〜48	
	全 BKZ 群 N=373 100 人年=3.40	セクキヌマブ群 N=370 100 人年=3.33	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=215 100 人年=1.33	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147 100 人年=0.91
SOC PT	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	321 (86.1) [1396] 282.46 (252.40, 315.11)	301 (81.4) [1149] 229.75 (204.53, 257.23)	162 (75.3) [459] 251.05 (213.88, 292.83)	119 (81.0) [330] 280.09 (232.03, 335.17)
感染症および寄生虫症	253 (67.8) [649] 139.88 (123.17, 158.22)	217 (58.6) [464] 104.42 (90.98, 119.27)	119 (55.3) [240] 138.48 (114.72, 165.72)	85 (57.8) [157] 142.29 (113.66, 175.94)
口腔カンジダ症	72 (19.3) [111] 24.16 (18.90, 30.43)	11 (3.0) [16] 3.35 (1.67, 6.00)	36 (16.7) [47] 30.29 (21.21, 41.93)	19 (12.9) [23] 22.66 (13.64, 35.39)
鼻咽頭炎	88 (23.6) [116] 30.02 (24.08, 36.98)	102 (27.6) [140] 36.87 (30.06, 44.76)	33 (15.3) [40] 26.53 (18.26, 37.26)	20 (13.6) [22] 23.51 (14.36, 36.32)
上気道感染	42 (11.3) [51] 13.12 (9.46, 17.73)	36 (9.7) [39] 11.47 (8.03, 15.87)	21 (9.8) [25] 16.71 (10.34, 25.55)	8 (5.4) [10] 9.00 (3.89, 17.73)
尿路感染	25 (6.7) [33] 7.56 (4.89, 11.16)	22 (5.9) [30] 6.81 (4.27, 10.31)	10 (4.7) [14] 7.70 (3.69, 14.17)	11 (7.5) [12] 12.45 (6.21, 22.28)

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、MS：維持期間解析対象集団、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 in the category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Note: Incidence is incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
a All BKZ subjects received BKZ 320mg Q4W during the Initial Treatment Period. For study participants who switched from BKZ 320mg Q4W to Q8W, events prior to the switch were counted in the Q4W group and events after the switch were counted in the Q8W group.
b Subjects summarized by treatment received at the time of onset during the maintenance treatment period.
c Only events with a start date during the Maintenance Treatment Period were included.
PS0015 Interim CSR Table 8.1.2.2、Table 8.1.2.3

6.7.8.2.3　重症度別の有害事象

導入期間+維持期間に認められた有害事象のほとんどは、いずれの投与群でも重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象発現率は全体的に低かった。導入期間+維持期間に認められた高度の有害事象発現率（SS）は、セクキヌマブ群（4.1%）と比較して全 BKZ 群（7.0%）でわずかに高かった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.9.2）。

6.7.8.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間+維持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、PT 別の発現率がいずれかの投与群で 1%以上の有害事象（SS）を表 6.7-18 に示した。

導入期間+維持期間の治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、セクキヌマブ群（31.6%）と比較して全 BKZ 群（42.9%）で高かった。最もよくみられた治験薬と関連ありと判断された有害事象は口腔カンジダ症であり、発現率はセクキヌマブ群（3.0%）と比較して全 BKZ 群（16.1%）で高かった。次いで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は、上気道感染及び鼻咽頭炎であった。上気道感染の発現率は全 BKZ 群（4.8%）とセクキヌマブ群（4.6%）で同程度、鼻咽頭炎の発現率はセクキヌマブ群（6.8%）と比較して全 BKZ 群（3.8%）でわずかに低かった。

表 6.7-18　導入期間+維持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発現率 1%以上）–SS

SOC PT	全 BKZ 群 N=373 n (%)	セクキヌマブ群 N=370 n (%)
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	160 (42.9)	117 (31.6)
眼障害	10 (2.7)	1 (0.3)
眼瞼炎	4 (1.1)	1 (0.3)
胃腸障害	11 (2.9)	11 (3.0)
下痢	0	4 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (5.6)	15 (4.1)
投与部位紅斑	1 (0.3)	4 (1.1)
注射部位紅斑	4 (1.1)	0
感染症および寄生虫症	121 (32.4)	78 (21.1)
口腔カンジダ症	60 (16.1)	11 (3.0)
結膜炎	6 (1.6)	3 (0.8)
皮膚真菌感染	4 (1.1)	3 (0.8)
口腔真菌感染	4 (1.1)	1 (0.3)
口腔ヘルペス	6 (1.6)	3 (0.8)
インフルエンザ	1 (0.3)	6 (1.6)
毛包炎	6 (1.6)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	14 (3.8)	25 (6.8)
咽頭炎	5 (1.3)	1 (0.3)
副鼻腔炎	4 (1.1)	3 (0.8)
上気道感染	18 (4.8)	17 (4.6)
尿路感染	5 (1.3)	7 (1.9)
神経系障害	9 (2.4)	7 (1.9)
頭痛	3 (0.8)	4 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (3.5)	10 (2.7)
口腔咽頭痛	5 (1.3)	3 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	28 (7.5)	19 (5.1)
そう痒症	4 (1.1)	7 (1.9)
全身性そう痒症	5 (1.3)	2 (0.5)

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 subjects reporting at least 1 TEAE related to study drug within System Organ Class/Preferred Term.
PS0015 Interim CSR Table 8.1.16.2

6.7.8.2.5　死亡

本試験で死亡に至った有害事象の一覧（SS）を表 6.7-19 に示した。

導入期間+維持期間に 2 例（全 BKZ 群及びセクキヌマブ群で各 1 例）の死亡が報告された。全 BKZ 群の 1 例は歩行中の交通事故により死亡し、セクキヌマブ群の 1 例は窒息（重大な心血管系事象と判断）及び誤嚥により死亡した。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 6.7-19　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)	投与	PT	発現時期 (日) [c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係
[redacted]-08314	M/72/W/70.9	BKZ 320mg Q8W	交通事故	+17	高度	投与中止	関連なし
[redacted]-08752	F/70/W/76	セクキヌマブ	窒息	+27	高度	投与中止	関連なし
			誤嚥	+27	高度	投与中止	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 F：女性、M：男性
b W：白人
c 治験薬初回投与日からの日数。接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数。
PS0015 Interim CSR Listing 7.6.1.1

6.7.8.2.6　重篤な有害事象

導入期間+維持期間及び維持期間の重篤な有害事象（SS 及び MS）を表 6.7-20 に示した。

導入期間+維持期間の重篤な有害事象発現率は全体的に低く、全 BKZ 群（5.9%）とセクキヌマブ群（5.7%）で同程度であった。いずれの投与群でも、ほとんどの重篤な有害事象は 1 例のみ発現した。全 BKZ 群では、交通事故及び虫垂炎が各 2 例（各 0.5%）に発現した。セクキヌマブ群では、心房細動、肺炎（異型肺炎を含む）及び膵炎（急性膵炎を含む）が各 2 例（各 0.5%）に発現した。

維持期間の重篤な有害事象発現率は全体的に低く、BKZ320mg Q4W/Q8W 群（4.2%）及び BKZ 320mgQ4W/Q4W 群（2.7%）で同程度であった。虫垂炎が BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の 2 例（0.9%）に認められたが、その他に 2 例以上に発現した重篤な有害事象は BKZ を投与した被験者では認められなかった。

表 6.7-20　導入期間+維持期間及び維持期間の重篤な有害事象–SS 及び MS

	導入期間+維持期間 (SS) [a]		維持期間 (MS) [b, c]	
	Week 0～48		Week 16～48	
	全 BKZ 群 N=373 100 人年=3.40	セクキヌマブ群 N=370 100 人年=3.33	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=215 100 人年=1.33	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147 100 人年=0.91
PT	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	22 (5.9) [26] 6.63 (4.16, 10.04)	21 (5.7) [28] 6.45 (3.99, 9.86)	9 (4.2) [10] 6.94 (3.17, 13.17)	4 (2.7) [5] 4.45 (1.21, 11.39)
冠動脈疾患	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
心房細動	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	2 (0.5) [2] 0.60 (0.07, 2.17)	1 (0.5) [1] 0.76 (0.02, 4.21)	0
上室性頻脈	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	1 (0.7) [1] 1.10 (0.03, 6.12)
膵炎	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
急性膵炎	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	0
食道憩室	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	1 (0.7) [1] 1.10 (0.03, 6.13)
腹痛	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0

表 6.7-20　導入期間+維持期間及び維持期間の重篤な有害事象−SS 及び MS（続き）

	導入期間+維持期間 (SS)[a]		維持期間 (MS)[b, c]	
	Week 0～48		Week 16～48	
	全 BKZ 群 N=373 100 人年=3.40	セクキヌマブ群 N=370 100 人年=3.33	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=215 100 人年=1.33	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147 100 人年=0.91
PT	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
膵癆	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
単径ヘルニア	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	1 (0.5) [1] 0.76 (0.02, 4.21)	0
胆管結石	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
虫垂炎	2 (0.5) [2] 0.59 (0.07, 2.13)	0	2 (0.9) [2] 1.52 (0.18, 5.47)	0
胃腸炎	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
腹膜膿瘍	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
硬膜外膿瘍	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	1 (0.5) [1] 0.76 (0.02, 4.21)	0
歯膿瘍	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	1 (0.5) [1] 0.75 (0.02, 4.21)	0
デング熱	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	0
限局性感染	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	1 (0.5) [1] 0.76 (0.02, 4.21)	0
気道感染	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
異型肺炎	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
肺炎	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
軟部組織感染	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
尿路性敗血症	0	1 (0.3) [2] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
潜伏結核	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	1 (0.5) [1] 0.76 (0.02, 4.21)	0
腎盂腎炎	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	1 (0.7) [1] 1.10 (0.03, 6.15)
交通事故	2 (0.5) [2] 0.59 (0.07, 2.13)	0	1 (0.5) [1] 0.75 (0.02, 4.20)	0
裂傷	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	0
頚椎骨折	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	0
胸椎骨折	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	0
関節痛	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.68)	0	0
変形性関節症	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.68)	0	0
表皮内悪性黒色腫	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	0
基底細胞癌	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.68)	0	0
第 3 脳神経麻痺	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	1 (0.5) [1] 0.76 (0.02, 4.22)	0
一過性脳虚血発作	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0

表 6.7-20　導入期間+維持期間及び維持期間の重篤な有害事象−SS 及び MS（続き）

	導入期間+維持期間 (SS)[a]		維持期間 (MS)[b, c]	
	Week 0～48		Week 16～48	
	全 BKZ 群 N=373 100 人年=3.40	セクキヌマブ群 N=370 100 人年=3.33	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=215 100 人年=1.33	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=147 100 人年=0.91
PT	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)			
経口避妊薬服用中の妊娠	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
自殺企図	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	0
尿管結石症	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	1 (0.7) [1] 1.10 (0.03, 6.15)
子宮ポリープ	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	0
窒息	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
特発性肺線維症	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
胸膜炎	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	1 (0.7) [1] 1.10 (0.03, 6.15)
誤嚥	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0
乾癬	1 (0.3) [1] 0.29 (0.01, 1.64)	0	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.3) [1] 0.30 (0.01, 1.67)	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、MS：維持期間解析対象集団、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 who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Note: Incidence of new cases per 100 subject-years, and associated 95% CI.
a All BKZ subjects received BKZ 320mg Q4W during the Initial Treatment Period. For study participants who switched from BKZ 320mg Q4W to Q8W, events prior to the switch were counted in the Q4W group and events after the switch were counted in the Q8W group.
b Subjects summarized by treatment received at the time of onset during the Maintenance Treatment Period.
c Only events with a start date during the Maintenance Treatment Period were included.
PS0015 Interim CSR Table 8.1.3.2、Table 8.1.3.3

6.7.8.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

導入期間+維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（SS）は全体的に低く、全 BKZ 群（3.5%）とセクキヌマブ群（2.7%）で同程度であった。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.4.3）。

維持期間に治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（MS）は低く、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群（0.5%）と BKZ 320mg Q4W/Q4W 群（2.0%）で同程度であった。いずれの投与群でも 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.4.2）。

6.7.8.2.8　その他の重要な有害事象

6.7.8.2.8.1　抗 BKZ 抗体の発現状況別の有害事象

抗 BKZ 抗体の発現状況別に有害事象及びその発現率を評価した結果、抗 BKZ 抗体による安全性への明らかな影響は認められなかった。抗 BKZ 抗体陰性の被験者の 100 人年あたりの有害事象発現率は 274.67/100 人年であった。抗 BKZ 抗体陽性の被験者の有害事象発現率は、初回の陽性判定

前（381.37/100 人年）と比較して初回の陽性判定以降（298.94/100 人年）で低かった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.19.1）。

注射部位反応の発現率は、抗 BKZ 抗体による影響を受けなかった。よくみられた有害事象（発現率がいずれかの投与群で 5%以上）の 100 人年あたりの有害事象発現率は、抗 BKZ 抗体の初回の陽性判定後にリスクの上昇を示さなかった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.19.1）。

6.7.8.2.9 その他の注目すべき有害事象

6.7.8.2.9.1 感染症

（1） 重篤な感染症

導入期間+維持期間の重篤な感染症の有害事象発現率（SS）は低く、全 BKZ 群（2.1%）及びセクキヌマブ群（2.2%）で同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.3.3）。

（2） 日和見感染症（結核を含む）

導入期間+維持期間に全 BKZ 群の 4 例（いずれも BKZ 320mg Q4W/Q4W 群）及びセクキヌマブ群の 1 例に日和見感染が認められた。日和見感染の有害事象発現率（SS）は低く、全 BKZ 群（1.1%）及びセクキヌマブ群（0.3%）で同程度であった。本試験期間中に発現したすべての日和見感染は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であり、全身性の日和見感染は認められなかった。活動性結核の報告はなかった（PS0015 Interim CSR Table 8.2.2.2）。

（3） 真菌感染症

導入期間+維持期間の真菌感染症の有害事象発現率（SS）は、セクキヌマブ群（9.5%）と比較して全 BKZ 群（29.0%）で高かった。全 BKZ 群で最もよくみられた真菌感染症の有害事象（PT）は口腔カンジダ症で、発現率はセクキヌマブ群（3.0%）と比較して全 BKZ 群（19.3%）で高かった。すべての真菌感染症は限局性の粘膜皮膚真菌症であり、主に口腔内であった。全 BKZ 群では、真菌感染症の有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度（167/169 件）であり、高度の有害事象（口腔カンジダ症）は 2 例に発現した。全 BKZ 群では、1 例が中等度の皮膚カンジダにより試験を中止した（PS0015 Interim CSR Table 8.2.1.2、Listing 7.5.1.1、Listing 7.7.1.1）。

6.7.8.2.9.2 悪性腫瘍（詳細不明の腫瘍を含む）

導入期間+維持期間の悪性腫瘍の有害事象発現率（SS）は低く、全 BKZ 群（1.3%）及びセクキヌマブ群（0.8%）で同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 8.2.3.5）。

6.7.8.2.9.3 重大な心血管系事象

導入期間+維持期間に重大な心血管系事象と判定された心血管系の有害事象が、セクキヌマブ群の 2 例（急性心筋梗塞 1 例及び窒息 1 例）に認められ、全 BKZ 群では認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 8.2.4.2）。急性心筋梗塞はセクキヌマブ初回投与後 288 日目に発現し、重篤、重症度は中等度で、治験薬の投与中止には至らなかった。窒息はセクキヌマブ初回投与後 162 日目に発現し、重篤、重症度は高度で、死亡に至った有害事象であった。いずれの事象も治験責任医師により治験

薬と関連なしと判断された。各被験者には複数の心血管系のリスク因子があった（PS0015 Interim CSR Listing 2.3.1.1、Listing 2.5.2.1、Listing 7.10.2.1）。

6.7.8.2.9.4 好中球減少症

導入期間+維持期間の好中球減少症の有害事象発現率（SS）は低く、全 BKZ 群（1.1%）及びセクキヌマブ群（0.8%）で同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 8.2.5.2）。

6.7.8.2.9.5 炎症性腸疾患

導入期間+維持期間に炎症性腸疾患の有害事象（潰瘍性大腸炎）が、全 BKZ 群及びセクキヌマブ群の各 1 例（各 0.3%）に認められた。全 BKZ 群の 1 例（BKZ 初回投与後 68 日目に発現）は、重篤、重症度は高度であった。セクキヌマブ群の 1 例（セクキヌマブ初回投与後 169 日目に発現）は、非重篤、重症度は中等度であった。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断され、データカットオフ時点で転帰は未回復で、試験中止に至った。いずれの被験者も炎症性腸疾患の既往歴はなかった（PS0015 Interim CSR Table 8.2.7.2、Listing 2.5.2.1、Listing 7.5.1.1）。

6.7.8.2.9.6 過敏症（アナフィラキシーを含む）

（1） アナフィラキシー反応

導入期間+維持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（PS0015 Interim CSR Table 8.2.8.1、Table 8.2.8.2）。

（2） 過敏症反応

導入期間+維持期間の過敏症反応の有害事象発現率（SS）は、セクキヌマブ群（9.5%）と比較して全 BKZ 群（12.1%）でわずかに高かった。最もよくみられた過敏症反応の有害事象（高位語）はいずれの投与群も「皮膚炎および湿疹」であり、最もよくみられた過敏症反応の有害事象（PT）は全 BKZ 群及びセクキヌマブ群共に接触性皮膚炎（それぞれ 2.1%及び 2.7%）、次いで湿疹（それぞれ 1.9%及び 0.5%）であった。全 BKZ 群の 1 例に試験中止に至った湿疹が認められた。本事象は BKZ 初回投与後 16 日目に発現し、非重篤、重症度は軽度で、治験薬と関連ありと判断され、転帰は軽快であった。セクキヌマブ群の 1 例に高度の接触性皮膚炎が認められ、治験薬と関連なしと判断された。その他の過敏症反応の有害事象は、すべての事象で重症度が軽度又は中等度であり、ほとんどの事象が治験薬と関連なしと判断された（PS0015 Interim CSR Table 8.2.8.6、Listing 7.5.1.1）。

（3） 注射部位反応

導入期間+維持期間の注射部位反応の有害事象発現率（SS）は低く、全 BKZ 群（3.8%）及びセクキヌマブ群（1.9%）で同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.2.3）。

6.7.8.2.9.7 肝臓系事象

導入期間+維持期間の肝臓系事象の有害事象発現率（SS）は低く、全 BKZ 群（5.9%）及びセクキヌマブ群（5.7%）で同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 8.2.9.3）。全 BKZ 群では、重篤な

肝臓系の有害事象は認められなかったが、3 例に高度の有害事象（肝酵素上昇 1 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例）が、2 例に試験中止に至った有害事象［肝酵素上昇 1 例（高度の有害事象と同一症例）及び薬物性肝障害 1 例］が認められた（PS0015 Interim CSR Listing 7.5.1.1）。

Hy's Law の基準（ALP が基準範囲上限値の 2 倍未満で、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認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 9.1.2.8）。

6.7.8.2.9.8 新型コロナウイルス感染症の世界的流行下における有害事象発現率

COVID-19 の世界的流行が始まって以降、データカットオフまでの間に維持期間を完了した被験者は 72 例（BKZ を投与された被験者のみ）と少なく、有害事象発現率は 15.3%（11/72 例）と低かった。最もよくみられた SOC は、COVID-19 の世界的流行前も世界的流行後も「感染症および寄生虫症」であり、発現した有害事象の種類に傾向は認められなかった。COVID-19 の世界的流行が始まって以降、2 例以上に認められた有害事象（PT）は口腔カンジダ症（2 例、2.8%）及び尿路感染（3 例、4.2%）のみであった。導入期間+維持期間に COVID-19 関連の感染症の報告はなかった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.19.2）。

COVID-19 の世界的流行下で来院を継続した被験者は少なかったこと、世界的流行が始まって以降の有害事象発現率が低かったこと、発現した有害事象の種類に傾向が認められなかったことから、COVID-19 の世界的流行下の有害事象発現率への影響はなかったと考えられる。

6.7.8.2.10 臨床検査値

（1） 血液学的検査

導入期間+維持期間に血液学的検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 9.1.1.1）。

血液学的検査のほとんどの項目で、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った（PS0015 Interim CSR Table 9.1.2.2、Table 9.1.4.3）。

導入期間+維持期間の血液学的検査に関連する有害事象発現率（SS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.2.3）。

（2） 血液生化学検査

導入期間+維持期間に血液生化学検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 9.1.1.2）。

血液生化学検査のほとんどの項目で、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った（PS0015 Interim CSR Table 9.1.2.5、Table 9.1.4.7）。

Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった。肝機能検査項目で顕著な異常値を認めた被験者の割合は小さく、全 BKZ 群及びセクキヌマブ群で同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 9.1.2.8）。

導入期間+維持期間の血液生化学検査に関連する有害事象発現率（SS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.2.3）。

6.7.8.2.11 バイタルサイン

導入期間+維持期間にバイタルサインで臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 9.2.1.1）。

導入期間+維持期間のバイタルサインに関連する有害事象発現率（SS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.2.3）。

6.7.8.2.12 12 誘導心電図

導入期間+維持期間に心電図検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0015 Interim CSR Table 9.3.1.2）。

導入期間+維持期間の心電図検査に関連する有害事象発現率（SS）は低く、投与群間でおおむね同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 8.1.2.3）。

6.7.8.2.13 自殺評価

導入期間+維持期間を通じて、自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の 1 例に認められた自殺企図のみであった。本事象は BKZ 初回投与後 70 日目に発現し、重篤、重症度は高度で、試験中止に至った。治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった。当該被験者は、本事象発現時に明確な精神疾患の既往と生活ストレスを有していた（PS0015 Interim CSR Table 8.2.6.2、Listing 2.5.2.1、Listing 7.5.1.1）。

電子版コロンビア自殺評価スケールで自殺傾向を示す異常スコアが認められた被験者及びうつ病を示す PHQ-9 スコアの変化は少なく、投与群間で同程度であった（PS0015 Interim CSR Table 9.5.1.2、Table 9.6.1.1、Table 9.6.2.1）。

6.7.9 結論

本試験では、主要目的及び順位付けしたすべての副次目的を達成した。中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者の乾癬の徴候及び症状に対し、セクキヌマブ投与と比較して BKZ 投与［維持期間の用法・用量（Q4W 又は Q8W）を問わない］の統計学的に有意に高い有効性が示された。

BKZ 投与開始後、セクキヌマブと比較して、一貫して臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な速やか（Week 4 の PASI75 改善率）かつ深い（Week 16 の PASI100 及び PASI90 改善率並びに IGA 0/1 改善率）改善が達成された。PASI100 改善率は Week 48 まで持続し、PASI90 改善率及び IGA 0/1 改善率も Week 48 までおおむね持続した。

皮膚症状の目に見える改善だけでなく、BKZ 投与後に患者報告に基づく中等度～重度の乾癬の徴候及び症状（患者症状日誌項目の疼痛、掻痒、落屑スコア）の改善も認められ、Week 48 まで持続する臨床的に意義のある QOL の改善（DLQI 改善率）が示された。

いずれの BKZ 維持投与（Q4W 及び Q8W）でも高い有効性が認められ、維持期間の用法・用量に基づく有効性プロファイルに特筆すべき一貫した差は認められなかった。

中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者における BKZ 投与の忍容性は良好であった。安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び試験対象集団において想定されるものと一致した。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く、投与群間で同程度であった。高度の有害事象発現率は全体的に低く、セクキヌマブ群と比較して全 BKZ 群でわずかに高かった。

注目すべき有害事象の発現率は、真菌感染症を除き、投与群間でおおむね同程度であった。真菌感染症の有害事象発現率は、セクキヌマブ群と比較して全 BKZ 群で高かった。BKZ の作用機序から想定されたとおり、最もよくみられた BKZ 投与に関連した有害事象（PT）は口腔カンジダ症であった。

日和見感染症、重篤な感染症、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患、注射部位反応並びに肝臓系事象の有害事象発現率は低く、投与群間で同程度であった。

全体的に、BKZ 320mg を Q8W 又は Q4W で維持投与した時の安全性プロファイルは同様で、治験薬の投与中止に至った有害事象、高度の有害事象、死亡及び重篤な有害事象の発現率は、いずれも低かった。全体的に、有害事象発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で高かったが、カンジダ感染の発現率は、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q4W/Q8W 群でわずかに高かった。その他に投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

血漿中 BKZ 濃度は線形の PK と一致し、Week 12～16 に定常状態に達した。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では、Week 48 まで定常状態がおおむね維持された。BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、Week 20 以降に血漿中 BKZ 濃度が低下し、Week 48 までトラフ値が低かった。

抗 BKZ 抗体の発現は、血漿中 BKZ 濃度のわずかな低下と関連していたが、抗 BKZ 抗体陽性による BKZ の有効性及び安全性への影響は、最小限又は認められなかった。

本試験の有効性及び安全性の結果から、中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者に対し、BKZ 320mg を Q4W で 16 週間投与した後に Q4W 又は Q8W で 48 週まで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。

本試験の結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を適応症とした BKZ の臨床開発プログラムにおける 3 つの主要な第 III 相有効性試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）の結果と一致していた。本試験の結果から、インターロイキン-17A 及び-17F の両方を選択的に標的とする BKZ による治療は、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し、乾癬の皮膚病変の治療に関して既存治療を超えるベネフィットを提供できるという仮説が更に裏付けられた。