7. 非対照試験報告書

7.1 PS0018 試験［中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象にビメキズマブの長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、48 週、非盲検、継続投与試験］（5.3.5.2.1：参考資料）

7.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 7.1-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 7.1-2 に示した。

表 7.1-1　試験方法の概略：PS0018 試験

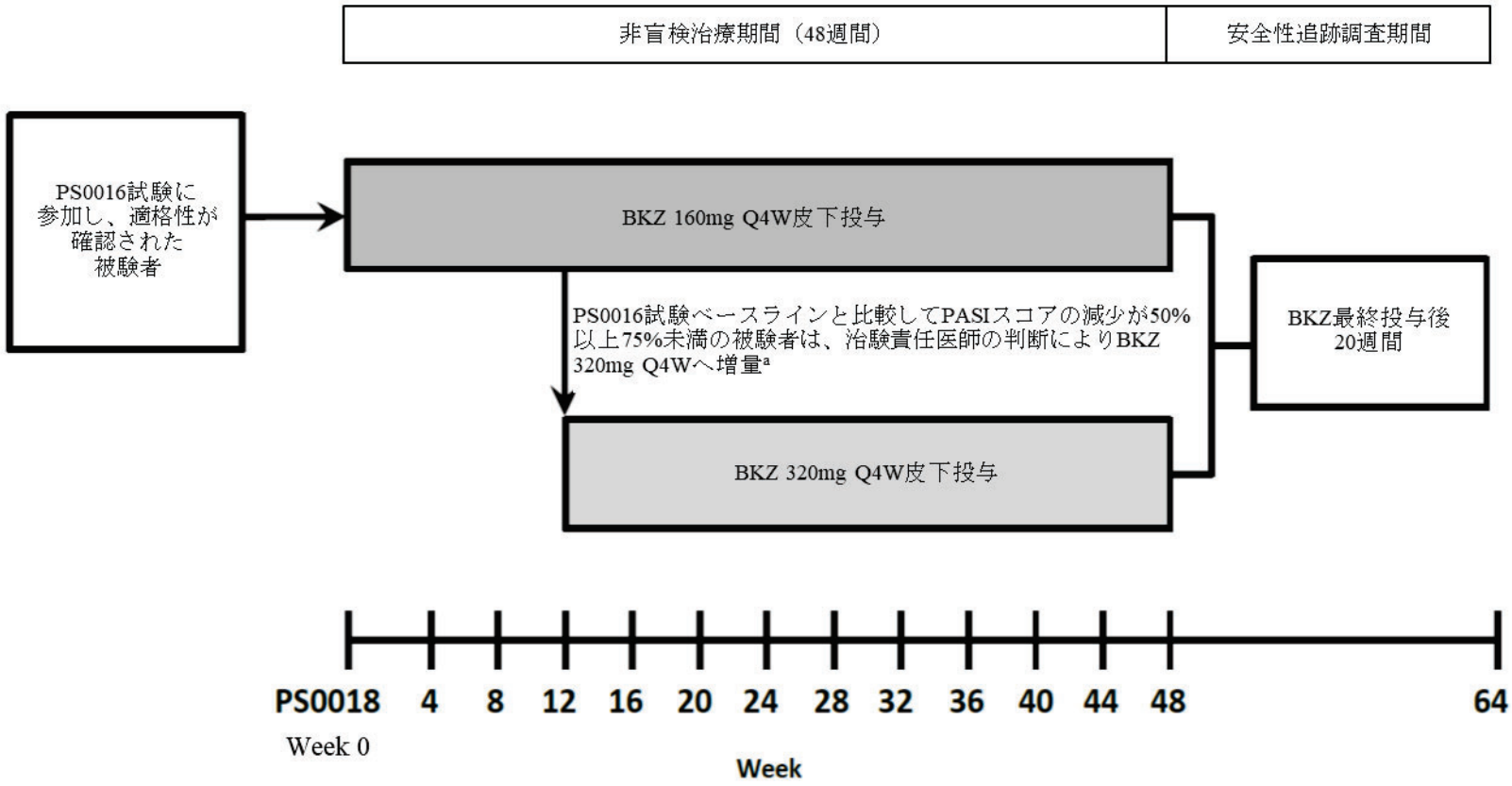
項目	内容
標題	中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象にビメキズマブの長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、48 週、非盲検、継続投与試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： ビメキズマブ（BKZ）の長期投与における安全性及び忍容性を評価する 副次目的： · Week 12 に効果不十分であった被験者を対象に BKZ 160mg を 4 週間隔（Q4W）で投与から 320mg を Q4W で投与へ増量した時の安全性及び忍容性を評価する · BKZ の PK 及び免疫原性を評価する · BKZ 160mg Q4W を 48 週間にわたって非盲検下で投与した時の有効性を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与
試験方法	試験デザインの概要を図 7.1-1 に示す。 本試験は、PS0016 試験に参加した中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、BKZ の長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、48 週、非盲検、継続投与試験であった。 非盲検の治療期間（48 週間）に、被験者は Q4W で来院し、評価及び実施医療機関の医療従事者による BKZ の投与を受けた。 治療期間を完了又は中止後、安全性追跡調査来院を実施した（BKZ の最終投与 20 週後）。試験を中止した被験者は、中止来院時評価を受け、安全性追跡調査期間に移行した。 治療期間に初回用量として BKZ 160mg Q4W を投与した。被験者は、PS0016 試験の治験薬最終投与後 4 週間（±3 日）以上が経過してから本試験の治験薬投与を開始した。Week 12 以降に、PS0016 試験のベースライン時と比較して PASI スコアの減少が 50%以上 75%未満であった被験者は、治験責任医師の判断により BKZ 320mg Q4W へ増量することが可能であった。BKZ 320mg Q4W の投与により疾患コントロールが良好である場合、治験責任医師の判断により再度 BKZ 160mg Q4W へ減量することが可能であった。Week 12 以降に PS0016 試験のベースライン時と比較して PASI スコアの減少が 50%未満であった被験者は試験を中止することとした。
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：45 例 登録解析対象集団（ES）：43 例［PS0016 試験での投与群：BKZ 320mg + プラセボ（PBO）群（PS0016 試験でベースライン及び Week 4 に BKZ 320mg、Week 16 に PBO を皮下投与）28 例、BKZ 320mg 群（PS0016 試験でベースライン、Week 4 及び 16 に BKZ 320mg を皮下投与）15 例］ 安全性解析対象集団（SS）：43 例 最大の解析対象集団（FAS）：43 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）：42 例
主な選択/除外基準		選択基準： 1) PS0016 試験で、いずれの中止基準にも該当せずに、規定されたすべての治験薬投与を完了した男性及び女性 除外基準： 1) 現在、臨床的に活動性の感染症（ヒストプラズマ、コクシジオイデス、パラコクシジオイデス、ニューモシスチス、結核、非結核性抗酸菌、ブラストミセス、アスペルギルス又は全身性カンジダ症）に罹患している者 2) PS0016 試験期間中にヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、パラコクシジオイデス症、ニューモシスチス症、結核、非結核性抗酸菌症、ブラストミセス症、アスペルギルス症又は全身性カンジダ症と診断された者（PS0016 試験の治験薬投与が終了していた場合でも除外） 3) 本試験への参加が困難になる可能性があるような医学的な状態又は精神状態にあると治験責任医師が判断した者 4) 現在、医学的に重要な感染症を示唆する徴候又は症状を有している者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： 治験薬は、実施医療機関の医療従事者により BKZ 160mg を 1 回（320mg を投与する場合は 2 回）、側腹壁又は大腿上部の外側に皮下投与された。 Q4W の投与間隔は 24 日以上 32 日未満開けることとした。
試験期間		最長試験期間 64 週間 · 非盲検治療期間：48 週間 · 安全性追跡調査来院：治験薬最終投与（Week 44）20 週間後に安全性追跡調査を実施
評価項目	安全性	主要評価項目： · 曝露期間で補正した有害事象発現率 その他の評価項目： · 有害事象 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） · バイタルサイン · 12 誘導心電図
	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)	有効性	· PASI50、PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率（PASI スコアがベースラインから 50%以上、75%以上、90%以上及び 100%改善した被験者の割合） · 医師による全般的評価（IGA）改善率［5 ポイントスケールで、IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合］ · PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 · IGA スコアのベースラインからの推移 · 体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）のベースラインからの変化率 · 不安のスクリーニング尺度（HADS-A）及びうつのスクリーニング尺度（HADS-D）スコアのベースラインからの変化 · HADS-A 及び HADS-D スコアが 8 未満（正常）となった被験者の割合
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：PS0018 試験参加の同意を取得した被験者（すなわち、スクリーニング検査を受けた被験者） SS：PS0018 試験で治験薬を 1 回以上投与された被験者 FAS：治験薬を 1 回以上投与され、PS0018 試験の Week 0 に有効性評価項目（PASI）のデータを有する被験者 PK-PPS：PS0018 試験で治験薬を 1 回以上投与され、定量可能な治験薬投与後の血漿中濃度のデータを 1 つ以上有し、PK に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 解析方法： カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合を用いて要約し、連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。 本試験のベースライン値は、PS0016 試験の治験薬初回投与前に入手した直近の測定値と定義した。特に記載のない限り、ベースラインからの変化量の評価には、PS0016 試験のベースライン値を用いた。ベースライン時のデータが欠測の場合は、スクリーニング時のデータを使用可とした。ベースライン時に複数回測定を行った場合は、治験薬の初回投与前に直近で入手した測定値をベースライン値として用いた。PS0016 試験からの移行評価来院を、PS0018 試験の登録評価来院とした。PS0018 試験の初回投与日を PS0018 試験の Week 0 とし、PS0016 試験のベースラインからの変化量の評価に含めた。 連続変数の欠測値の補完には last observation carried forward（LOCF）法を、二値変数の欠測値の補完には non-responder imputation（NRI）法を用いた。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	安全性： 安全性は特に記載のない限り SS を対象に解析した。曝露状況は記述統計量を用いて要約し、投与別（BKZ 160mg 投与、320mg 投与及び全 BKZ 投与）に示した。治験薬投与後に発現した有害事象は、PS0018 試験の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と定義し、要約表を作成した。有害事象は、発現時の PS0018 試験の投与別（BKZ 160mg 投与、320mg 投与及び全 BKZ 投与）に要約した。また、一部の結果に関しては、用量調整の有無別［用量非調整群（PS0018 試験で用量調整を行わなかった被験者群）、用量調整群（PS0018 試験で BKZ 160mg から 320mg へ 1 回のみ用量調整を行った被験者群、及び BKZ 160mg から 320mg へ増量後に再度 160mg へ減量した被験者群の併合）］並びに PS0016 試験の割付投与群別（BKZ 320mg 群、BKZ 320mg + PBO 群、全被験者）に要約した。 薬物動態： PK データは血漿中 BKZ 濃度のみを解析した。 個々の血漿中 BKZ 濃度データは、PK-PPS を対象に、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値、幾何平均値、幾何平均値の 95%信頼区間、幾何変動係数（対数正規分布データと仮定）を用いて、PS0016 試験の割付投与群別及び評価時点別に要約した。 免疫原性： 免疫原性は SS を対象に、各評価時点及び全試験期間の抗 BKZ 抗体の有無をカテゴリカル変数（被験者数及びその割合）として、PS0016 試験の割付投与群別に要約した。 有効性： 有効性は FAS を対象に、PS0016 試験の割付投与群別に要約した。一部の評価項目は用量調整の有無別にも要約した。
治験責任医師	9 名
治験実施医療機関	9 医療機関（オーストラリア、カナダ、モルドバ、米国）
公表文献	なし
治験実施期間	2017 年 7 月～2019 年 3 月

図 7.1-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ

a Bimekizumab was initially administered at a dose of 160mg Q4W sc during the 48 week Open-Label Treatment Period. There was an option to increase the dose to 320mg Q4W at the discretion of the Investigator if the study participant's PASI response was a ≥50% to <75% reduction from the Baseline of PS0016 at Week 12 or later. If the study participant's disease was adequately controlled on the 320mg Q4W dose, the participant may have returned to 160mg Q4W at the discretion of the Investigator. The decision to return to 160mg Q4W dosing was based upon treatment response, tolerability, and Investigator discretion, with the aim to use the dosing regimen that achieved the optimal benefit-risk for each study participant. If a study participant did not achieve a PASI50 at Week 12 or later then the participant was withdrawn from the study.

PS0018 CSR Figure 3-1

表 7.1-2　観察・検査実施スケジュール

来院 [a]/Week 実施項目	PS0018 試験 Week 0	非盲検治療期間												安全性追跡調査 [b]
		Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40	Week 44	Week 48/ WD	
文書同意取得	X [c]													
選択/除外基準の確認	X [d]													
身体検査 [e]	X [f]												X	X
体重	X [f]												X	X
バイタルサイン [g]	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血液学的検査/血液生化学検査/尿検査 [h]	X [f]		X		X		X		X		X		X	X
12 誘導心電図	X [f]						X						X	X
妊娠検査 [i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IGRA 結核検査 [j]	X [f]												X	X
結核質問票	X [f]			X			X			X			X	
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [k]	X [f]	X	X	X	X			X			X		X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [k]	X [f]	X	X	X	X			X			X		X	X
PASI	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IGA	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BSA	X [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HADS	X [f]			X			X			X			X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [l]
IXRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
BKZ 投与 [m, n]	X	X	X	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]	X [m]		

BKZ：ビメキズマブ、FSH：卵胞刺激ホルモン、PSO：乾癬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核、WD：試験中止

a Visit windows of ±3 days from the first dose (Baseline) at all visits except SFU, which had a window of -3 and +7 days from scheduled visit date.

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

c Ensured that the informed consent for PS0018 was completed by the study participant (must have been done before any study assessments were performed for PS0018).

d Performed prior to the first dose of open-label bimekizumab.

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

f The noted PS0018 Baseline assessments were obtained at the final visit of PS0016 and did not need to be recorded on the case report form for this study.

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

h The FSH test should only have been performed on postmenopausal females who have been postmenopausal for ≥1 year and last menstrual cycle occurred <2 years ago.

i Pregnancy testing was urine testing at all visits except SFU, which was a serum test.

j It was recommended that the QuantiFERON TB GOLD test be performed.

k All blood samples were to be taken prior to dosing.

l Included assessment for the development of different forms of PSO at the SFU visit.

m Bimekizumab was initially administered at a dose of 160mg Q4W subcutaneously (sc) during the 48 week Open-Label Treatment Period. There was an option to increase the dose to 320mg Q4W at the discretion of the Investigator if the study participant's PASI response was a ≥50% to <75% reduction from the Baseline of PS0016 at Week 12 or later. If the study participant's disease was adequately controlled on the 320mg Q4W dose,

the participant may have returned to 160mg Q4W at the discretion of the Investigator. The decision to return to 160mg Q4W dosing was based upon treatment response, tolerability, and Investigator discretion, with the aim to use the dosing regimen that achieved the optimal benefit-risk for each study participant. If a study participant did not achieve a PASI50 at Week 12 or later then the participant was withdrawn from the study.
n Study participants should not have received their first dose in PS0018 until at least 4 weeks (±3 days) after their final dose in PS0016.
PS0018 CSR Table 3-2

7.1.2　被験者の構成

7.1.2.1　被験者の内訳

本試験の被験者の内訳（SS）を表 7.1-3 に示した。

PS0016 試験を完了した 45 例のうち、43 例が本試験に組み入れられた。PS0016 試験の割付投与群別の内訳は BKZ 320mg + PBO 群が 28 例及び BKZ 320mg 群が 15 例であった。全被験者のうち 37 例（86.0%）が本試験を完了し、試験を完了した被験者の割合は BKZ 320mg + PBO 群（85.7%）及び BKZ 320mg 群（86.7%）で同程度であった。全被験者のうち 6 例（14.0%）が試験を中止した。中止理由の内訳は、同意撤回（有害事象によるものではない）3 例（7.0%、BKZ 320mg + PBO 群 2 例及び BKZ 320mg 群 1 例）、有害事象 1 例（2.3%、BKZ 320mg + PBO 群）、治験実施計画書からの逸脱 1 例（2.3%、BKZ 320mg + PBO 群）及び追跡不能 1 例（2.3%、BKZ 320mg 群）であった。

表 7.1-3　被験者の内訳–SS

	PS0016 試験の割付投与群		全被験者 N=43 n (%)
	BKZ 320mg + PBO 群 N=28 n (%)	BKZ 320mg 群 N=15 n (%)	
組入れ	28 (100)	15 (100)	43 (100)
完了例	24 (85.7)	13 (86.7)	37 (86.0)
中止例	4 (14.3)	2 (13.3)	6 (14.0)
主な中止理由			
同意撤回 (有害事象によるものではない)	2 (7.1)	1 (6.7)	3 (7.0)
有害事象	1 (3.6)	0	1 (2.3)
治験実施計画書からの逸脱	1 (3.6)	0	1 (2.3)
追跡不能	0	1 (6.7)	1 (2.3)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
Note: Started study is defined as date of signing informed consent. A subject is defined as having completed the study if the visit at Week 48 was completed.
PS0018 CSR Table 1.5

7.1.3　被験者背景

7.1.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（SS）を表 7.1-4 に示した。

PS0016 試験の人口統計学的特性は、割付投与群間でおおむね同様であった。全被験者の平均年齢は 45.0 歳（範囲：21～69 歳）であり、被験者のほとんど（93.0%）が 18～65 歳未満であった。全被験者の性別の割合は男性（53.5%）及び女性（46.5%）で同程度であったが、投与群別では、BKZ 320mg + PBO 群が男性（46.4%）及び女性（53.6%）で同程度であったのに対し、BKZ 320mg 群は女性（33.3%）と比較して男性（66.7%）の割合が大きかった。被験者のほとんどが白人（86.0%）であり、全被験者が非ヒスパニック又は非ラテン系であった。全被験者の体重の平均値は 92.19kg、BMI の平均値は 30.92kg/m^2 であった。身長、体重及び BMI の平均値及び中央値は各投与群でおおむね同程度であった。

表 7.1-4　人口統計学的特性−SS

		PS0016 試験の割付投与群		全被験者 N=43
		BKZ 320mg + PBO 群 N=28	BKZ 320mg 群 N=15	
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	43.5 (13.9)	47.9 (10.4)	45.0 (12.8)
	中央値	43.5	46.0	45.0
	最小値, 最大値	21, 68	31, 69	21, 69
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18〜65 歳未満	26 (92.9)	14 (93.3)	40 (93.0)
	65〜85 歳未満	2 (7.1)	1 (6.7)	3 (7.0)
	85 歳以上	0	0	0
年齢カテゴリー[b]、n (%)	18 歳以下	0	0	0
	19〜65 歳未満	26 (92.9)	14 (93.3)	40 (93.0)
	65 歳以上	2 (7.1)	1 (6.7)	3 (7.0)
性別、n (%)	男性	13 (46.4)	10 (66.7)	23 (53.5)
	女性	15 (53.6)	5 (33.3)	20 (46.5)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	90.49 (19.58)	95.38 (22.93)	92.19 (20.67)
	中央値	90.50	88.00	88.00
	最小値, 最大値	47.5, 130.6	59.5, 128.1	47.5, 130.6
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	171.9 (11.9)	171.8 (11.9)	171.9 (11.7)
	中央値	170.5	171.0	171.0
	最小値, 最大値	153, 199	150, 190	150, 199
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	30.26 (5.96)	32.15 (5.27)	30.92 (5.74)
	中央値	29.90	31.20	31.10
	最小値, 最大値	18.4, 43.3	23.4, 40.1	18.4, 43.3
人種、n (%)	白人	26 (92.9)	11 (73.3)	37 (86.0)
	アジア人	1 (3.6)	3 (20.0)	4 (9.3)
	黒人	1 (3.6)	0	1 (2.3)
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	0	1 (6.7)	1 (2.3)
民族、n (%)	非ヒスパニック又は非ラテン系	28 (100)	15 (100)	43 (100)

BKZ：ビメキズマブ、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
a EudraCT age categories.
b clinicaltrials.gov age categories.
Note: Demographic data was observed during PS0016.
PS0018 CSR Table 2.1.1

7.1.3.2　疾患特性

本試験のベースラインの疾患特性（SS）を表 7.1-5 に示した。本試験のベースラインの疾患特性は、PS0016 試験のベースラインのデータに基づき要約した。

PS0016 試験のベースラインの乾癬に関連する特性は、割付投与群間でおおむね同様であった。全被験者の平均罹病期間は 14.42 年（範囲：1.1〜46.1 年）であった。病変 BSA 及び PASI スコアの平均値は、いずれも BKZ 320mg + PBO 群（それぞれ 21.39%及び 18.06）と比較して BKZ 320mg 群（それぞれ 34.02%及び 23.19）で高かった。ただし、これらの投与群間の差は BKZ 320mg 群の 2 例の病変 BSA が 60%超（それぞれ 82.5%及び 72.1%）であったことに起因していると考えられた（PS0018 CSR Listing 2.1）。被験者のほとんど（83.7%）は IGA が中等度であった。全被験者の HADS-A 及び HADS-D スコアの平均値は、それぞれ 4.74 及び 2.37 であった。

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

表 7.1-5 ベースラインの疾患特性−SS

		PS0016 試験の割付投与群		全被験者 N=43
		BKZ 320mg + PBO 群 N=28	BKZ 320mg 群 N=15	
罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	13.87 (13.00)	15.43 (10.95)	14.42 (12.21)
	中央値	8.85	16.00	11.00
	最小値, 最大値	1.1, 46.1	1.2, 32.1	1.1, 46.1
病変 BSA (%)	平均値 (標準偏差)	21.39 (12.27)	34.02 (22.86)	25.80 (17.55)
	中央値	18.75	26.90	20.10
	最小値, 最大値	9.9, 58.1	11.3, 82.5	9.9, 82.5
PASI スコア	平均値 (標準偏差)	18.06 (7.02)	23.19 (10.56)	19.85 (8.66)
	中央値	15.60	20.30	17.40
	最小値, 最大値	12.4, 40.8	12.4, 49.0	12.4, 49.0
IGA、n (%)	消失	0	0	0
	ほぼ消失	0	0	0
	軽度	0	0	0
	中等度	24 (85.7)	12 (80.0)	36 (83.7)
	重度	4 (14.3)	3 (20.0)	7 (16.3)
HADS-A スコア	平均値 (標準偏差)	4.89 (3.31)	4.47 (2.29)	4.74 (2.98)
	中央値	4.50	4.00	4.00
	最小値, 最大値	0.0, 12.0	0.0, 8.0	0.0, 12.0
HADS-D スコア	平均値 (標準偏差)	2.14 (2.10)	2.80 (2.91)	2.37 (2.40)
	中央値	1.50	2.00	2.00
	最小値, 最大値	0.0, 9.0	0.0, 8.0	0.0, 9.0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
Note: Baseline characteristics were observed during PS0016.
PS0018 CSR Table 2.2

7.1.4 安全性

7.1.4.1 曝露状況

本試験の治験薬の曝露状況（SS）を表 7.1-6 に示した。

本試験の Week 12 以降に BKZ 320mg 投与へ増量した被験者は 5 例であった。全 BKZ 投与の曝露期間の平均値は 316.6 日、中央値は 336.0 日（範囲：28～349 日）であった。BKZ 160mg 投与及び 320mg 投与の曝露期間の中央値は、いずれも 336.0 日であったが、BKZ 160mg 投与では 4 例の曝露期間が短かったため（28 日、112 日、141 日及び 196 日）、曝露期間の平均値は BKZ 320mg 投与（337.8 日）と比較して BKZ 160mg 投与（313.8 日）で短かった（PS0018 CSR Listing 5.2）。

全 BKZ 投与のリスク曝露期間は 18117 日（BKZ 160mg 投与で 15994 日、BKZ 320mg 投与で 2123 日）であり、総曝露期間は 49.6 人年（BKZ 160mg 投与で 43.8 人年、BKZ 320mg 投与で 5.8 人年）であった。

表 7.1-6　治験薬の曝露状況−SS

	BKZ 160mg 投与 N=38	BKZ 320mg 投与 N=5	全 BKZ 投与 N=43
投与期間 (日) 　平均値 (標準偏差) 　中央値 　最小値, 最大値	 313.8 (70.6) 336.0 28, 349	 337.8 (2.7) 336.0 336, 342	 316.6 (66.7) 336.0 28, 349
リスク曝露期間 (日)	15994	2123	18117
総曝露期間 (人年)	43.8	5.8	49.6

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: This only includes medication duration in PS0018.
Note: Subject time at risk=(Date of Last PS0018 Dose – Date of First PS0018 Dose) + 140. In cases where the last clinical contact or last visit occurs prior to completion of the SFU period, the subject time at risk is calculated as follows: Time at risk=(Date of Last Contact – Date of First PS0018 Dose) + 1.
PS0018 CSR Table 3.3

7.1.4.2　有害事象

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

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。

7.1.4.2.1　有害事象発現例数の概要

本試験の有害事象発現例数の概要（SS）を表 7.1-7 に示した。

全 BKZ 投与の有害事象発現率は 88.4%であった。PS0018 試験の投与別の有害事象発現率は、BKZ 160mg 投与（81.4%）及び BKZ 320mg 投与（80.0%）で同程度であった。ただし、BKZ 320mg 投与の被験者数（N=5）が少ないため、PS0018 試験の投与別の比較では結果の解釈に注意が必要である。

PS0016 試験の割付投与群別の有害事象発現率は、BKZ 320mg 群（80.0%）と比較して BKZ 320mg + PBO 群（92.9%）で高かった。

PS0018 試験の用量調整の有無別の有害事象発現率は、用量調整群（N=5、80.0%）と比較して用量非調整群（N=38、89.5%）で高かった（PS0018 CSR Table 6.4.1）。ただし、用量調整群の被験者数が少ないため、PS0018 試験の用量調整の有無別の比較では結果の解釈に注意が必要である。

また、抗 BKZ 抗体の有無別の有害事象発現率は、抗 BKZ 抗体陽性と比較して抗 BKZ 抗体陰性の被験者でおおむね高かった（PS0018 CSR Table 6.3）。

表 7.1-7　有害事象発現例数の概要−SS

	PS0016 試験の割付投与群		PS0018 試験の投与		
	BKZ 320mg + PBO 群 N=28	BKZ 320mg 群 N=15	BKZ 160mg 投与 N=43	BKZ 320mg 投与 N=5	全 BKZ 投与 N=43
	n (%) [#]				
すべての有害事象	26 (92.9) [105]	12 (80.0) [37]	35 (81.4) [136]	4 (80.0) [6]	38 (88.4) [142]
重篤な有害事象	1 (3.6) [1]	2 (13.3) [2]	3 (7.0) [3]	0	3 (7.0) [3]
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (3.6) [1]	0	1 (2.3) [1]	0	1 (2.3) [1]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	6 (21.4) [37]	1 (6.7) [8]	7 (16.3) [45]	0	7 (16.3) [45]
高度の有害事象	2 (7.1) [2]	1 (6.7) [1]	3 (7.0) [3]	0	3 (7.0) [3]
死亡 (死亡に至った有害事象)	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE at Treatment in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Dose adjuster categories are defined as: Nonadjusters – Subjects who do not experience a dose adjustment during the PS0018 study; Adjusters – Subjects who experience at least one dose adjustment switch between the BKZ 160mg Q4W and 320mg Q4W doses during the PS0018 study.
PS0018 CSR Table 6.1

7.1.4.2.2　比較的よくみられる有害事象

全 BKZ 投与で 5%超発現した有害事象（SS）を PS0018 試験の投与別に表 7.1-8 に示した。

全 BKZ 投与の 100 人年あたりの有害事象発現例数は 76.00/100 人年であった。全 BKZ 投与で発現率が高かった器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（72.1%）及び「臨床検査」（20.9%）であった。全 BKZ 投与で発現率が高かった基本語（PT）別の有害事象は、上気道感染（8 例、18.6%）、鼻咽頭炎（7 例、16.3%）、ウイルス性上気道感染及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 5 例、11.6%）であった。その他に 5 例以上に発現した有害事象（PT）はなかった。発現率 5%超の有害事象はいずれも BKZ 160mg 投与時に発現し、BKZ 320mg 投与時に発現した事象はなかった。

比較的よくみられた有害事象（PT）の発現率は、鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症を除き、PS0016 試験の割付投与群間でおおむね同程度であった。鼻咽頭炎の発現率は BKZ 320mg + PBO 群 21.4% 及び BKZ 320mg 群 6.7%、口腔カンジダ症の発現率はそれぞれ 14.3%及び 0%であり、BKZ 320mg 群と比較して BKZ 320mg + PBO 群で高かった（PS0018 CSR Table 6.4.1）。

表 7.1-8　PS0018 試験の投与別の有害事象（全 BKZ 投与で 5%超発現）–SS

SOC PT	BKZ 160mg 投与 N=43 100 人年=0.44	BKZ 320mg 投与 N=5 100 人年=0.06	全 BKZ 投与 N=43 100 人年=0.50
	n (%) [#]		
すべての有害事象	35 (81.4) [136]	4 (80.0) [6]	38 (88.4) [142]
100 人年あたりの発現例数 (95%信頼区間)	79.55 (55.4, 110.6)	66.67 (18.2, 170.7)	76.00 (53.8, 104.3)
100 人年あたりの発現件数	309.09	100.00	284.00
感染症および寄生虫症	30 (69.8) [66]	1 (20.0) [1]	31 (72.1) [67]
上気道感染	8 (18.6) [12]	0	8 (18.6) [12]
鼻咽頭炎	7 (16.3) [10]	0	7 (16.3) [10]
ウイルス性上気道感染	5 (11.6) [6]	0	5 (11.6) [6]
口腔カンジダ症	4 (9.3) [6]	0	4 (9.3) [6]
ブドウ球菌性咽頭炎	3 (7.0) [3]	0	3 (7.0) [3]
咽頭炎	3 (7.0) [3]	0	3 (7.0) [3]
臨床検査	9 (20.9) [20]	0	9 (20.9) [20]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (11.6) [7]	0	5 (11.6) [7]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (9.3) [5]	0	4 (9.3) [5]

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.
Note: Event Rate=event rate per 100 subject-years.
PS0018 CSR Table 6.2

7.1.4.2.3　重症度別の有害事象

発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は全 BKZ 投与で 3 例（7.0%）に認められ、いずれも BKZ 160mg 投与時に発現した。その内訳は鉄欠乏性貧血、急性心筋梗塞及び失神が各 1 例に発現し、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、治験薬の投与中止に至ることはなかった（PS0018 CSR Table 6.8、Listing 7.2）。

7.1.4.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、全 BKZ 投与で 7 例（16.3%）に認められた。全 BKZ 投与で多く発現した治験薬と関連ありと判断された有害事象（PT）は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 4 例、9.3%）並びにブドウ球菌性咽頭炎（3 例、7.0%）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、いずれも BKZ 160mg 投与時に認められた（PS0018 CSR Table 6.6）。

7.1.4.2.5　死亡

本試験では死亡の報告はなかった。

7.1.4.2.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧（ES）を表 7.1-9 に示した。

重篤な有害事象は、全 BKZ 投与で 3 例（7.0%）に 3 件認められた（PS0018 CSR Table 6.5.1）。急性心筋梗塞、術後貧血及び失神が各 1 例に発現し、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。重篤な有害事象はいずれも BKZ 160mg 投与時に認められた。

表 7.1-9　重篤な有害事象の一覧−ES

被験者番号	性別[a]/年齢 (歳) /人種[b]/体重 (kg)	PS0016 試験割付投与群	PS0018 試験発現時 BKZ 用量	基本語	発現時期 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]-02558	M/54/W/128.1	BKZ 320mg	160mg 投与	急性心筋梗塞	+100	高度	該当せず	回復	関連なし
[redacted]-02555	F/44/N/110.7	BKZ 320mg	160mg 投与	術後貧血	63	中等度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]-02546	M/66/W/104.2	BKZ 320mg + PBO	160mg 投与	失神	280	高度	変更なし	回復	関連なし

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
a M：男性、F：女性
b N：ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民、W：白人
Note: PS0018 Relative Day=numbers with no prefix are days from first PS0018 dose + 1, '+' prefixed numbers are days since last PS0018 dose.
PS0018 CSR Listing 7.2

7.1.4.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

全体で 1 例（2.3%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。本被験者は PS0016 試験で BKZ 320mg + PBO 群に割り付けられた被験者であり、本試験の BKZ 160mg 投与時に非重篤な有害事象（細菌性中耳炎）が発現し、治験薬の投与を中止した。本事象の重症度は中等度であり、PS0018 試験の治験薬の初回投与 60 日後に発現した。治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（PS0018 CSR Table 6.1、Listing 7.2）。

7.1.4.2.8　その他の注目すべき有害事象

7.1.4.2.8.1　重篤な感染症（結核及び日和見感染を含む）

全期間を通じて、重篤な感染症、重篤な日和見感染、潜伏結核又は活動性結核は認められなかった（PS0018 CSR Table 6.5.1）。全体で BKZ 160mg 投与の 1 例（2.3%）に非重篤な日和見感染症（中咽頭カンジダ症）が認められた。本事象の重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。本事象による治験薬の用量変更はなく、転帰は回復であった（PS0018 CSR Table 6.13、Listing 7.2）。

7.1.4.2.8.2　悪性腫瘍（リンパ腫を含む）

全期間を通じて、重篤な悪性腫瘍は認められなかった。全体で BKZ 320mg 投与の 1 例（2.3%）に悪性腫瘍に関連した非重篤な有害事象（ケラトアカントーマ）が認められた。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。本事象による治験薬の用量変更はなく、転帰は回復であった（PS0018 CSR Table 6.14、Listing 7.2）。

7.1.4.2.8.3　重大な心血管系事象

全期間を通じて、BKZ 160mg 投与の 1 例（2.3%）に重大な心血管系事象（急性心筋梗塞）が認められた。本事象は、重篤な有害事象として報告され、重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象は治験薬の最終投与 100 日後に発現し、転帰は回復であった（PS0018 CSR Table 6.12、Listing 7.2）。

7.1.4.2.8.4 血球減少症

全期間を通じて、血球減少症に関連した重篤な有害事象は認められなかった。血球減少症に関連した非重篤な有害事象が全体で BKZ 160mg 投与の 3 例（7.0%）に 3 件（貧血、血小板数減少及び白血球数減少が各 1 件）認められた。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。これらの事象による治験薬の用量変更はなく、転帰は貧血及び白血球数減少は回復、血小板数減少は未回復であった（PS0018 CSR Table 6.15、Listing 7.2）。

7.1.4.2.8.5 神経精神系事象

全期間を通じて、神経精神系事象は認められなかった（PS0018 CSR Table 6.16）。

7.1.4.2.8.6 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（PS0018 CSR Table 6.17）。

7.1.4.2.8.7 アナフィラキシー反応

全期間を通じて、アナフィラキシー反応は認められなかった（PS0018 CSR Table 6.18）。

7.1.4.2.8.8 肝臓系事象

全期間を通じて、重篤な肝臓系事象は認められなかった。全体で BKZ 160mg 投与の 7 例（16.3%）に非重篤な肝臓系事象が 19 件認められた。19 件中 18 件が SOC「臨床検査」の有害事象（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 7 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 件、肝酵素上昇 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、肝機能検査異常 1 件）であり、残りの 1 件は SOC「肝胆道系障害」の有害事象（非アルコール性脂肪肝）であった。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、これらの事象による治験薬の投与中止及び用量変更はなかった。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 7 件中 6 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、肝酵素上昇 3 件中 1 件の計 14 件が、治験薬と関連ありと判断された。肝酵素上昇 3 件中 1 件及び非アルコール性脂肪肝 1 件を除き、いずれの事象も転帰は回復であった（PS0018 CSR Table 6.19、Listing 7.2）。

7.1.4.2.9 その他の安全性評価項目

7.1.4.2.9.1 真菌感染症

全期間を通じて、真菌感染症に関連した重篤な有害事象は認められなかった。全体で BKZ 160mg 投与の 6 例（14.0%）に真菌感染症に関連した非重篤な有害事象が 8 件（口腔カンジダ症 6 件、中咽頭カンジダ症及び癜風各 1 件）認められた。いずれの事象も限局性で、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。これらの事象による治験薬の投与中止及び用量変更はなかった。口腔カンジダ症 6 件中 4 件及び中咽頭カンジダ症 1 件は、治験薬と関連ありと判断された（PS0018 CSR Table 6.20、Listing 7.2）。

7.1.4.2.9.2 臨床検査値

（1） 血液学的検査

血液学的検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0018 CSR Table 7.1）。

全体的に、PS0016 試験のベースラインに基準範囲内であった検査値が PS0018 試験の Week 48／中止来院時に基準範囲外へ変動した被験者は少なかった。ほとんどの血液学的検査項目で、検査値の変動が認められた被験者の割合は、PS0016 試験の割付投与群間でおおむね同程度（群間差 10%未満）であった（PS0018 CSR Table 7.3）。

全期間を通じて、血液学的検査に関連する有害事象（PT）の発現率は低く、PS0016 試験の割付投与群間でおおむね同程度であった［BKZ 320mg + PBO 群で鉄欠乏性貧血及び貧血（各 1 例）、BKZ 320mg 群で術後貧血、血小板数減少及び白血球数減少（各 1 例）］（PS0018 CSR Table 6.4.1）。このうち、BKZ 320mg 群の 1 例に認められた術後貧血は、重篤な有害事象であり、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断された。その他の血液学的検査に関連する有害事象は、鉄欠乏性貧血を除いていずれも重症度が軽度であった。鉄欠乏性貧血は非重篤であり、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された（PS0018 CSR Listing 7.2）。

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0018 CSR Table 7.2）。

全体的に、PS0016 試験のベースラインに基準範囲内であった検査値が PS0018 試験の Week 48／中止来院時に基準範囲外へ変動した被験者は少なかった。ほとんどの血液生化学検査項目で、検査値の変動が認められた被験者の割合は、PS0016 試験の割付投与群間でおおむね同程度（群間差 10%未満）であった（PS0018 CSR Table 7.4）。

PS0016 試験のベースライン及び PS0018 試験の全期間を通じて、血液生化学検査値に関する顕著な異常は認められなかった（PS0018 CSR Table 7.6）。

Hy’s Law の基準（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上）に該当する被験者、並びに潜在的薬剤誘発性肝障害に関する中止基準に該当する被験者はいなかった（PS0018 CSR Table 7.7）。潜在的薬剤誘発性肝障害に該当する軽度の非アルコール性脂肪肝が 1 例に認められたが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、試験の中止には至らなかった。

全期間を通じて、血液生化学検査に関連する有害事象（PT）の発現率は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［全 BKZ 投与で 11.6%（5 例）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［全 BKZ 投与で 9.3%（4 例）］を除いて、いずれの事象も全 BKZ 投与で 5.0%未満（2 例以下）と低く、PS0016 試験の割付投与群間でおおむね同程度であった（PS0018 CSR Table 6.4.1）。血液生化学検査に関連する有害事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった（PS0018 CSR Listing 7.2）。

7.1.4.2.9.3 バイタルサイン

バイタルサインで臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0018 CSR Table 8.1）。

PS0016 試験のベースラインの血圧に顕著な異常は認められず、PS0018 試験の全期間を通じて、バイタルサインに関する顕著な異常はほとんど認められなかった（PS0018 CSR Table 8.2）。

全期間を通じて、バイタルサインに関連する有害事象（PT）の発現率は低く、全 BKZ 投与で 1 例に非重篤な有害事象（高血圧）が認められ、重症度は軽度であった（PS0018 CSR Table 6.4.1、Listing 7.2）。

7.1.4.2.9.4 12 誘導心電図

心電図検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0018 CSR Table 8.3）。

全期間を通じて、心電図検査に関連する有害事象（PT）の発現率は低く、PS0016 試験の割付投与群間でおおむね同程度であった。心電図検査に関連する有害事象として、全 BKZ 投与で頻脈及び急性心筋梗塞が各 1 例に認められ、重症度はそれぞれ軽度及び高度であった。このうち、急性心筋梗塞は重篤な有害事象として報告された（PS0018 CSR Table 6.4.1、Listing 7.2）。PS0016 試験のベースライン及び PS0018 試験の各評価時点で QTcF が 480ms 超又は 500ms 超に延長した被験者はいなかった（PS0018 CSR Table 8.4）。

7.1.4.2.9.5 自殺評価

コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）で評価した具体的自殺念慮、又は HADS-D で評価したうつ病により試験を中止した被験者はいなかった（PS0018 CSR Listing 7.3）。全期間を通じて、自殺念慮又は C-SSRS に基づく自殺念慮を報告した被験者はおらず、治療期間に C-SSRS に関する中止基準に該当する被験者もいなかった（PS0018 CSR Listing 9.6）。

7.1.5 薬物動態

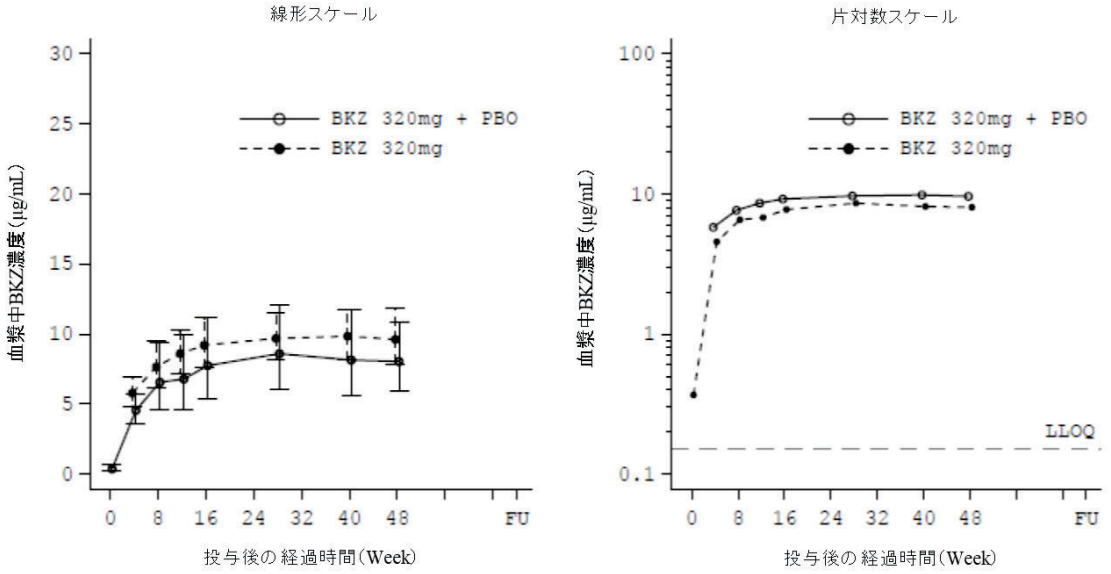
7.1.5.1 血漿中 BKZ 濃度

PS0016 試験の割付投与群別の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 7.1-2 に示した。

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

血漿中 BKZ 濃度、PASI スコア及び抗 BKZ 抗体の個々のプロファイルを用いて、抗 BKZ 抗体が BKZ の PK 及び有効性に与える影響を評価したが、全体の被験者数及び抗 BKZ 抗体の低い陽性率から、抗 BKZ 抗体と BKZ の PK 又は PASI スコアとの関連について結論を導き出すことは出来なかった（PS0018 CSR Figure 3.1）。

図 7.1-2　PS0016 試験の割付投与群別の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、FU：追跡調査、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Geometric Mean and 95% CI were only calculated if at least 2/3 of the data were above LLOQ at the respective time point.
Note: LLOQ=0.15ug/mL.
Note: All times refer to PS0018.
PS0018 CSR Figure 1.2

7.1.6　免疫原性

PS0016 試験の割付投与群別の抗 BKZ 抗体の発現状況（SS）を表 7.1-10 に示した。

治療期間の抗 BKZ 抗体陽性の被験者の割合は、BKZ 320mg + PBO 群で 21.4%（6/28 例）及び BKZ 320mg 群で 20.0%（3/15 例）であった。

全体の被験者数及び抗 BKZ 抗体の低い陽性率から、48 週間の治療期間に抗 BKZ 抗体と BKZ の PK 又は PASI スコアとの関連について結論を導き出すことは出来なかった。

表 7.1-10　PS0016 試験の割付投与群別の抗 BKZ 抗体の発現状況−SS

		PS0016 試験の割付投与群	
		BKZ 320mg + PBO 群 N=28 n/Nsub (%)	BKZ 320mg 群 N=15 n/Nsub (%)
全期間 (PS0018 試験安全性追跡調査期間を含む)	抗体陽性	6/26 (23.1)	4/13 (30.8)
	抗体陰性	20/26 (76.9)	9/13 (69.2)
	欠測	2	2
全期間 (PS0018 試験安全性追跡調査期間を除く)	抗体陽性	6/28 (21.4)	3/15 (20.0)
	抗体陰性	22/28 (78.6)	12/15 (80.0)
PS0016 試験ベースライン	抗体陽性	1/28 (3.6)	0/15
	抗体陰性	27/28 (96.4)	15/15 (100)
Week 48/中止来院	抗体陽性	1/26 (3.8)	1/13 (7.7)
	抗体陰性	25/26 (96.2)	12/13 (92.3)
安全性追跡調査来院	抗体陽性	1/26 (3.8)	1/13 (7.7)
	抗体陰性	25/26 (96.2)	12/13 (92.3)

ACP：カットポイントより高値、BCP：カットポイントより低値、BKZ：ビメキズマブ、CP：陽性判定、NCP：陰性判定、PBO：プラセボ、SS：安全性解析対象集団

Note: For a given visit / time point, an Anti-BKZ status of positive will be concluded for any subject with an ADAb level that is ACP and CP at that visit/ time point.

Note: For a given visit / time point, an Anti-BKZ status of negative will be concluded for any subject with an ADAb level that is either BCP or ACP and NCP at that visit/ time point.

Note: A subject will be classified as overall positive if at least one PS0018 measurement is ACP and CP (this includes subject who have negative results at PS0016 Baseline).

Note: A subject will be classified as overall negative if at all PS0018 visits the ADAb status is negative (this includes subjects who have positive [ACP and CP] results at PS0016 Baseline).

Note: Nsub=number of subjects with a non-missing measurement, from samples that do not contain BKZ concentration levels above the drug tolerance, at the visit.

Note: Percentages are based on Nsub.

Note: Baseline is defined as the last available value prior to the first injection of study medication in the PS0016 study.

PS0018 CSR Table 5.1

7.1.7　有効性

7.1.7.1　PASI スコアのベースラインからの変化率

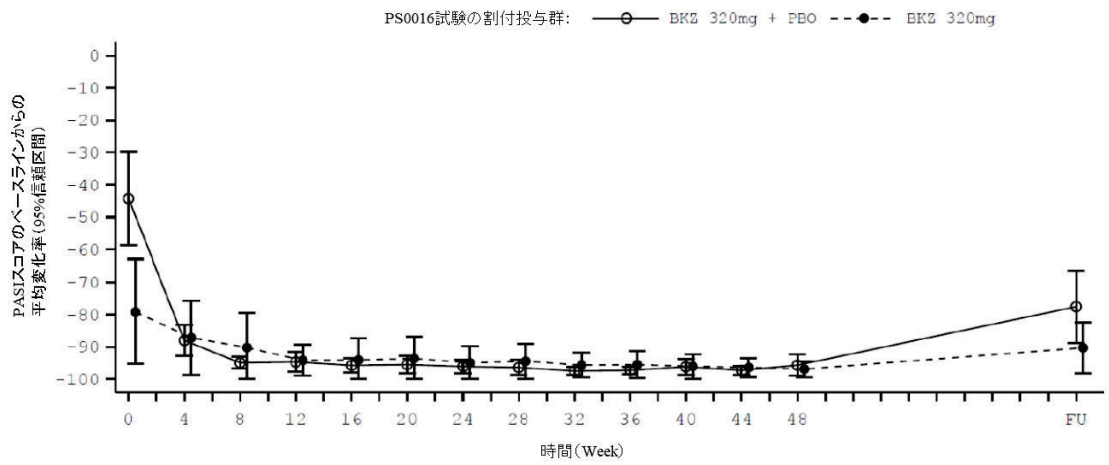
PS0016 試験の割付投与群別の PASI スコアの平均変化率の経時的推移（FAS-LOCF）を図 7.1-3 に示した。

全被験者の PASI スコアの PS0016 試験のベースラインからの平均変化率は、PS0018 試験開始時（Week 0）に大きく改善し（−56.45%）、Week 8（−93.28%）にかけて更に改善が認められた。その後、Week 48／中止来院時（−96.10%）まで改善が維持された。安全性追跡調査来院時（最終投与 20 週後）の PASI スコアのベースラインからの平均変化率は−81.98%であった（PS0018 CSR Table 4.1.1）。

PS0016 試験の割付投与群別の PASI スコアのベースラインからの平均変化率は、BKZ 320mg + PBO 群及び BKZ 320mg 群共に Week 4 から大きく改善し（それぞれ−88.00%及び−87.17%）、Week 48／中止来院時（それぞれ−95.67%及び−96.89%）まで維持された（PS0018 CSR Table 4.1.1）。

PS0018 試験の用量調整の有無別では、全期間を通じて、用量調整群で PASI スコアのベースラインからの変化率の中央値に大きな改善が認められ、用量非調整群と比較して改善の程度はおおむね同程度又はわずかに小さかった（PS0018 CSR Table 4.1.3）。

図 7.1-3　PS0016 試験の割付投与群別の PASI スコアの平均変化率の経時的推移–FAS（LOCF）



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、FU：追跡調査、LOCF：last observation carried forward、PBO：プラセボ
Note: Missing data is imputed using LOCF at all visits.
Note: Baseline is defined as the last available value prior to the first injection of study medication in the PS0016 study.
Note: A negative percentage change from PS0016 baseline indicates improvement in Total PASI score.
PS0018 CSR Figure 2.2.1

7.1.7.2　PASI 改善率

PS0016 試験の割付投与群別の PASI 改善率の経時的推移（FAS-NRI）を図 7.1-4 に示した。

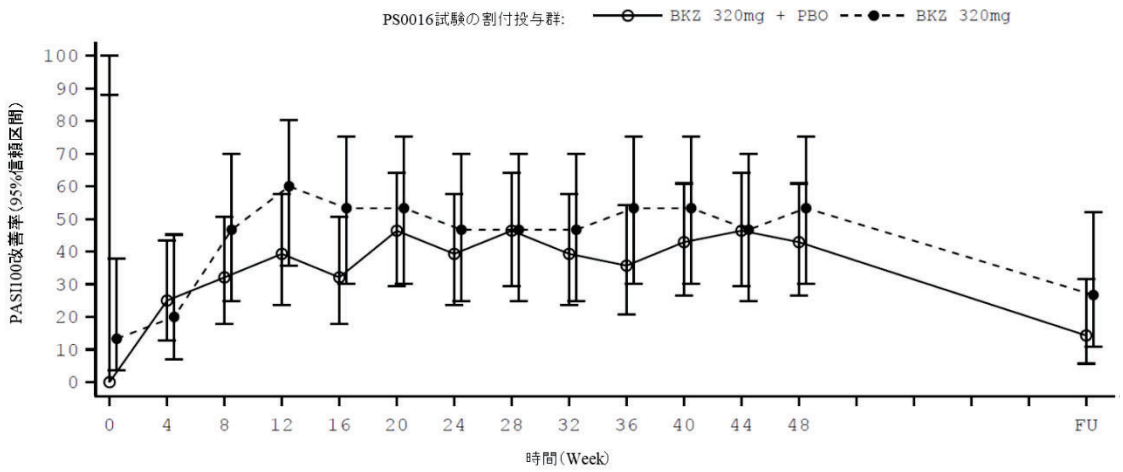
全被験者の PS0016 試験のベースラインからの PASI 改善率（PASI100、PASI90、PASI75 及び PASI50 改善率）は、PS0018 試験の Week 0 から上昇し、Week 48／中止来院時まで維持され、安全性追跡調査来院時に低下した。PASI100 改善率は Week 12 に 46.5%、PASI90 改善率は Week 8 に 79.1%、PASI75 改善率は Week 4 に 88.4%、及び PASI50 改善率は Week 4 に 95.3%に達した（PS0018 CSR Table 4.2.1）。

PS0016 試験の割付投与群別では、ほとんどの評価時点で、BKZ 320mg 群と比較して BKZ 320mg + PBO 群で PASI100 改善率がおおむね同程度又はわずかに低かったが、PASI90、PASI75 及び PASI50 改善率はおおむね同程度又はわずかに高かった（PS0018 CSR Table 4.2.1）。

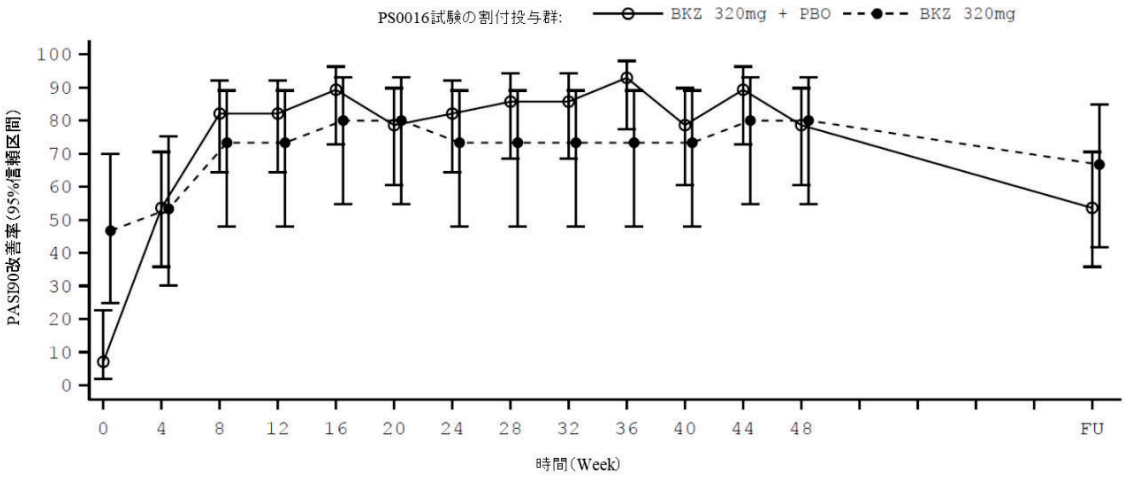
PS0018 試験の用量調整の有無別では、ほとんどの評価時点で、PASI100、PASI90、PASI75 及び PASI50 改善率が、用量非調整群と比較して用量調整群でおおむね同程度又は低かった（PS0018 CSR Table 4.2.1）。

図 7.1-4　PS0016 試験の割付投与群別の PASI 改善率の経時的推移–FAS（NRI）

【PASI100 改善率】



【PASI90 改善率】



【PASI75 改善率】

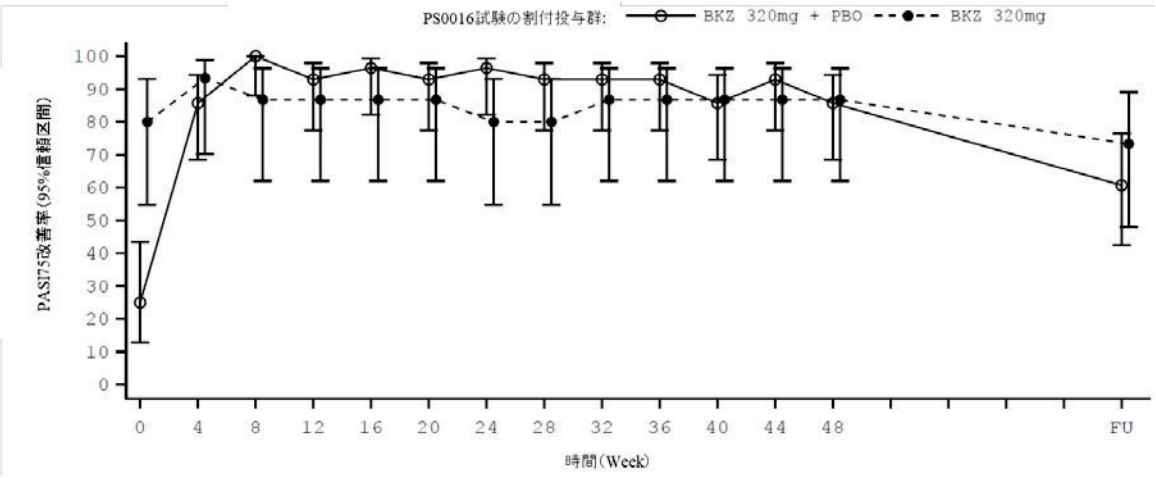
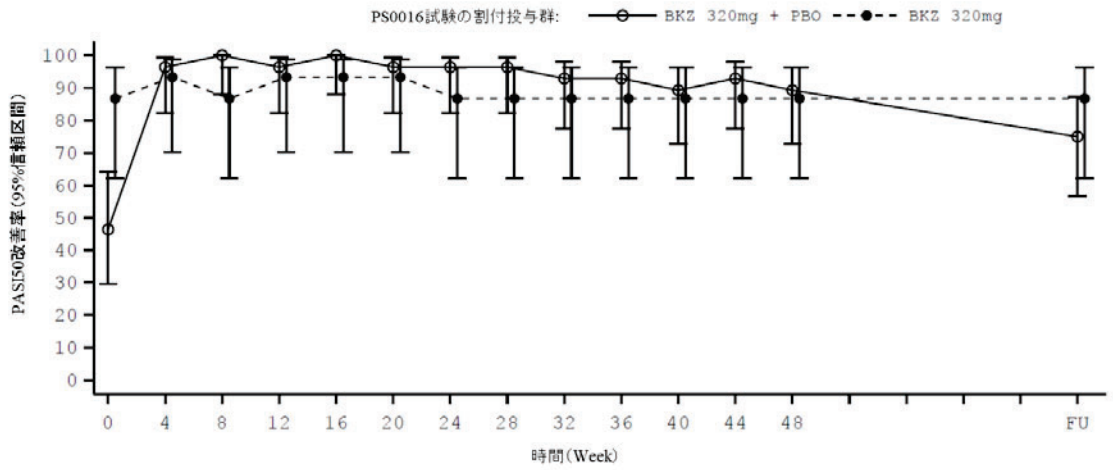


図 7.1-4　PS0016 試験の割付投与群別の PASI 改善率の経時的推移−FAS（NRI）（続き）

【PASI50 改善率】



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、FU：追跡調査、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: A PASIXX response is defined as an XX% or more improvement from PS0016 Baseline. Responders at higher levels are also responders at any lower level.
Note: Subjects with missing data are regarded as nonresponders for the analysis.
PS0018 CSR Figure 2.3.1

7.1.7.3　IGA 改善率

PS0016 試験の割付投与群別の IGA 改善率（FAS-NRI）を表 7.1-11 に示した。

PS0016 試験のベースラインからの IGA 改善率は、PS0018 試験の Week 0（18.6%）から Week 4（62.8%）及び Week 8（79.1%）に上昇し、その後、Week 48／中止来院時（79.1%）まで改善が持続し、安全性追跡調査来院時（51.2%）に低下した。

PS0016 試験の割付投与群別の IGA 改善率は、ほとんどの評価時点で、BKZ 320mg 群と比較して BKZ 320mg + PBO 群でおおむね高かった。

表 7.1-11　PS0016 試験の割付投与群別の IGA 改善率−FAS（NRI）

	PS0016 試験の割付投与群				全被験者 N=43	
	BKZ 320mg + PBO 群 N=28		BKZ 320mg 群 N=15			
評価時点	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間	n (%)	95%信頼区間
PS0018 試験 Week 0	1 (3.6)	0.6, 17.7	7 (46.7)	24.8, 69.9	8 (18.6)	9.7, 32.6
Week 4	19 (67.9)	49.3, 82.1	8 (53.3)	30.1, 75.2	27 (62.8)	47.9, 75.6
Week 8	24 (85.7)	68.5, 94.3	10 (66.7)	41.7, 84.8	34 (79.1)	64.8, 88.6
Week 16	24 (85.7)	68.5, 94.3	11 (73.3)	48.0, 89.1	35 (81.4)	67.4, 90.3
Week 24	23 (82.1)	64.4, 92.1	10 (66.7)	41.7, 84.8	33 (76.7)	62.3, 86.8
Week 32	25 (89.3)	72.8, 96.3	12 (80.0)	54.8, 93.0	37 (86.0)	72.7, 93.4
Week 40	23 (82.1)	64.4, 92.1	11 (73.3)	48.0, 89.1	34 (79.1)	64.8, 88.6
Week 48/中止来院	21 (75.0)	56.6, 87.3	13 (86.7)	62.1, 96.3	34 (79.1)	64.8, 88.6
安全性追跡調査来院	15 (53.6)	35.8, 70.5	7 (46.7)	24.8, 69.9	22 (51.2)	36.8, 65.4

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、IGA：医師による全般的評価、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: An IGA response is defined as clear [0] or almost clear [1] with at least 2 category improvement from PS0016 Baseline. IGA is a 5 point scale ranging from 0=Clear to 4=Severe.
Note: Baseline is defined as the last available value prior to the first injection of study medication in the PS0016 study.
Note: Subjects with missing data are regarded as nonresponders for the analysis.
PS0018 CSR Table 4.4.1

7.1.7.4　病変 BSA

PS0016 試験の割付投与群別の病変 BSA 及びベースラインからの変化率（FAS-LOCF）を表 7.1-12 に示した。

全被験者の病変 BSA の PS0016 試験のベースラインからの平均変化率は一貫して低下し、PS0018 試験の Week 0（−61.0%）から Week 16（−95.5%）まで低下した後、Week 48／中止来院時（−95.6%）まで持続し、安全性追跡調査来院時に−81.5%であった。

PS0016 試験の割付投与群別の病変 BSA のベースラインからの平均変化率は、Week 4～Week 48／中止来院時まで両群共に一貫して同程度低下し、Week 4 に BKZ 320mg + PBO 群で−82.3%及び BKZ 320mg 群で−84.3%、Week 48／中止来院時にそれぞれ−95.1%及び−96.5%に低下した。

表 7.1-12　PS0016 試験の割付投与群別の病変 BSA 及びベースラインからの変化率−FAS（LOCF）

評価時点	PS0016 試験の割付投与群				全被験者 N=43	
	BKZ 320mg + PBO 群 N=28		BKZ 320mg 群 N=15			
	病変 BSA (%)	変化率 (%)	病変 BSA (%)	変化率 (%)	病変 BSA (%)	変化率 (%)
	平均値 (標準偏差)		平均値 (標準偏差)		平均値 (標準偏差)	
PS0016 試験 ベースライン	21.4 (12.3)	—	34.0 (22.9)	—	25.8 (17.5)	—
PS0018 試験 Week 0	10.3 (11.0)	−50.1 (45.4)	5.5 (9.8)	−81.3 (22.3)	8.6 (10.7)	−61.0 (41.5)
Week 4	4.2 (7.0)	−82.3 (23.6)	7.2 (19.4)	−84.3 (24.8)	5.2 (12.6)	−83.0 (23.7)
Week 8	1.5 (1.8)	−92.4 (10.7)	5.8 (18.4)	−88.8 (22.9)	3.0 (10.9)	−91.1 (15.9)
Week 16	0.8 (0.9)	−96.4 (4.3)	1.3 (2.5)	−93.9 (11.1)	1.0 (1.6)	−95.5 (7.4)
Week 24	0.9 (1.4)	−95.7 (5.3)	1.6 (2.5)	−93.2 (11.2)	1.2 (1.9)	−94.8 (7.8)
Week 32	0.7 (1.0)	−96.4 (5.7)	0.8 (1.4)	−95.6 (8.4)	0.8 (1.1)	−96.1 (6.7)
Week 40	0.8 (1.2)	−95.4 (9.6)	0.7 (1.3)	−96.6 (6.0)	0.8 (1.2)	−95.8 (8.5)
Week 48/中止来院	0.8 (1.2)	−95.1 (11.5)	0.7 (1.3)	−96.5 (6.4)	0.7 (1.2)	−95.6 (10.0)
安全性追跡調査来院	6.2 (15.8)	−76.4 (40.1)	2.1 (2.7)	−91.1 (14.1)	4.8 (13.0)	−81.5 (33.9)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、LOCF：last observation carried forward、PBO：プラセボ
Note: Missing data is imputed using LOCF at all visits.
Note: PS0016 Baseline is defined as the last available value prior to the first injection of study medication in the PS0016 study.
PS0018 CSR Table 4.3.1

7.1.7.5　HADS

PS0016 試験の割付投与群別の HADS-A 及び HADS-D スコアのベースラインからの変化量（FAS-LOCF）を表 7.1-13 に示した。

HADS-A 及び HADS-D スコアは、ほとんどの被験者が PS0016 試験のベースラインに正常（スコア 8 未満）であった。PS0018 試験の全期間を通じて、HADS-A 及び HADS-D スコアの平均値にベースラインからのわずかな改善が認められた。

PS0016 試験の割付投与群別の HADS-A スコアの平均値は、全期間を通じて両群共に同程度のわずかな改善が認められた。HADS-D スコアの平均値にも全期間を通じてわずかな改善が認められたが、BKZ 320mg + PBO 群と比較して BKZ 320mg 群で一貫して大きな改善が認められた。

表 7.1-13　PS0016 試験の割付投与群別の HADS-A 及び HADS-D スコアのベースラインからの変化量−FAS（LOCF）

	PS0016 試験の割付投与群		
	BKZ 320mg + PBO 群 N=28	BKZ 320mg 群 N=15	全被験者 N=43
評価時点	平均値 (標準偏差)		
HADS-A			
PS0016 試験ベースライン (測定値)	4.9 (3.3)	4.5 (2.3)	4.7 (3.0)
PS0018 試験 Week 0	−1.5 (2.3)	−1.5 (2.2)	−1.5 (2.3)
Week 12	−1.9 (1.8)	−2.1 (1.9)	−2.0 (1.8)
Week 24	−2.0 (2.4)	−1.9 (2.4)	−2.0 (2.4)
Week 36	−2.1 (2.4)	−1.8 (2.4)	−2.0 (2.4)
Week 48/中止来院	−1.4 (2.3)	−1.6 (2.0)	−1.5 (2.2)
HADS-D			
PS0016 試験ベースライン (測定値)	2.1 (2.1)	2.8 (2.9)	2.4 (2.4)
PS0018 試験 Week 0	−0.8 (1.4)	−1.3 (1.4)	−1.0 (1.4)
Week 12	−0.4 (2.2)	−1.4 (1.9)	−0.8 (2.1)
Week 24	−0.7 (1.2)	−1.7 (2.2)	−1.0 (1.7)
Week 36	−0.8 (1.4)	−1.6 (2.2)	−1.1 (1.7)
Week 48/中止来院	−0.6 (1.4)	−1.7 (2.3)	−1.0 (1.8)

BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、LOCF：last observation carried forward、PBO：プラセボ
Note: HADS-A score is the sum of the 7 individual scores in the anxiety domain (see Listings 6.4.2 and 6.4.3) and ranges from 0 to 21 with higher scores indicating worse state. A score below 8 is considered normal whereas a score of 15 and above is considered severe.
Note: HADS-D score is the sum of the 7 individual scores in the depression domain (see Listings 6.4.2 and 6.4.3) and ranges from 0 to 21 with higher scores indicating worse state. A score below 8 is considered normal whereas a score of 15 and above is considered severe.
Note: Baseline is defined as the last available value prior to the first injection of study medication in the PS0016 study.
PS0018 CSR Table 4.7.1、Table 4.7.3

7.1.8　結論

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として、48 週間の治療期間に、非盲検下で BKZ 160mg を継続して皮下投与した場合（用量調整なし）並びに BKZ 160 及び 320mg を皮下投与した場合（用量調整あり）の忍容性は良好であった。注目すべき有害事象の安全性プロファイルは、BKZ の作用機序と一致しており、注目すべき有害事象による治験薬の投与中止又は用量変更はなかった。想定外の安全性に関する懸念は認められなかった。

BKZ 160mg Q4W 並びに BKZ 160 及び 320mg Q4W を 48 週間投与した結果、すべての有効性評価項目で皮膚症状の改善が認められ、治療期間を通じて維持された。ただし、BKZ 320mg Q4W へ増量した被験者数が少なかったことから、用量調整の有無別の比較では結果の解釈に注意が必要である。

試験期間中の血漿中 BKZ 濃度は、PS0016 試験の割付投与群間で同程度であった。治療期間の抗 BKZ 抗体陽性の被験者の割合は、PS0016 試験の割付投与群別に BKZ 320mg + PBO 群で 21.4%（6/28 例）及び BKZ 320mg 群で 20.0%（3/15 例）であった。全体の被験者数及び抗 BKZ 抗体の低い陽性率から、抗 BKZ 抗体と BKZ の PK 又は PASI スコアとの関連について結論を導き出すことは出来なかった。

7.2　PS0014 試験［コホート A：第 III 相臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブの長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する継続投与試験、コホート B：先行試験に参加していない新規の中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者を対象にビメキズマブの安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検試験］（5.3.5.2.2：評価資料）

7.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 7.2-1 に示した。また、コホート A の観察・検査実施スケジュールを表 7.2-2（Year 1）及び表 7.2-3（Year 2 及び Year 3）に、コホート B の観察・検査実施スケジュールを表 7.2-4（Year 1）及び表 7.2-5（Year 2 及び Year 3）に示した。

本試験は継続中の試験であり、本文書にはコホート B の最後に組み入れられた被験者が Week 48 を完了した時点まで（コホート A 及びコホート B を含む）の解析結果を要約した。

表 7.2-1　試験方法の概略：PS0014 試験

項目	内容
標題	中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象にビメキズマブの長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検試験
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）を長期間にわたり皮下投与した時の安全性及び忍容性を評価する 副次目的： · BKZ を 144 週間維持投与した時の安全性を、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により評価する · BKZ を 144 週間維持投与した時の有効性を、PASI90 改善率（PASI スコアが先行試験のベースラインから 90%以上改善した被験者の割合）及び医師による全般的評価（IGA）0/1 改善率［IGA スコアが先行試験のベースラインから 5 段階中 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］により評価する その他の目的： · BKZ を 144 週間維持投与した時の安全性を評価する · BKZ を 144 週間維持投与した時の有効性を評価する · 先行試験（PS0009 試験）でウステキヌマブ投与を受けた被験者を対象に、BKZ 投与開始時の影響を評価する · BKZ の PK を評価する · BKZ の免疫原性を評価する · 爪乾癬の変化を評価する（先行試験のベースラインに爪病変を有する被験者のみ） · 頭皮乾癬の変化を評価する（先行試験のベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ） · 掌蹠乾癬の変化を評価する（先行試験のベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ）

項目	内容
目的 (続き)	· 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 · 皮膚関連の QOL 及び治療満足度の変化を含む、全般的な健康関連 QOL を評価する · 製造工程 Process 5 で製造した BKZ 製剤の安全性を評価する（最終報告書に記載予定） その他の目的（日本のみ）： · コホート B の日本人被験者を対象に BKZ の長期投与における安全性及び忍容性を評価する · 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者を対象に BKZ の有効性を評価する · 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する日本人被験者を対象に BKZ の PK を評価する
試験デザイン	多施設共同、非盲検
試験方法	試験デザインの概要を図 7.2-1 に示す。 本試験は、3 つの第 III 相先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）のうち、いずれか 1 試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ の長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する、継続中の多施設共同、非盲検試験である。本試験は 2 つのコホートから構成された。 コホート A には、先行試験を完了した被験者が含まれた。先行試験の最終来院時に、本試験への継続参加が適格と判断された被験者は、先行試験の最終来院時評価及び本試験のベースライン評価を完了後、非盲検下で本試験の BKZ 初回投与を受けた。被験者は、先行試験の治療内容及び PASI 改善率に基づき、BKZ 320mg の投与を 4 週間隔（Q4W）又は 8 週間隔（Q8W）で受けた。 コホート B は、中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を含む異なる乾癬病型を有する被験者（乾癬性関節炎を合併する被験者の登録も可）を新たに登録できるように設定された日本特有の非盲検コホートであった。 更に、本試験のサブスタディとして、BKZ の自己注射用製剤（安全機能付シリンジ又はオートインジェクター）を用いて、安全かつ効果的に使用できるかを評価する試験を欧州及び日本（DV0006 試験）並びに北米（DV0002 試験）で実施した。サブスタディの結果は別途報告した。

項目	内容
試験方法 (続き)	コホート A 治療期間（144 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、先行試験の治療内容及び PASI 改善率に基づき、以下のいずれかの投与に割り付けられた。 · 先行試験終了時に BKZ 320mg Q4W の投与を受けていて PASI90 改善を達成しなかった被験者：BKZ 320mg Q4W 投与 · 先行試験終了時に BKZ 320mg Q4W の投与を受けていて PASI90 改善を達成した被験者：BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W 投与に 4：1 の割合で無作為に割付け · 先行試験終了時に BKZ 320mg Q8W の投与を受けていて PASI90 改善を達成しなかった被験者：BKZ 320mg Q4W 投与 · 先行試験終了時に BKZ 320mg Q8W の投与を受けていて PASI90 改善を達成した被験者：BKZ 320mg Q8W 投与 · 先行試験終了時にウステキヌマブの投与を受けていて PASI90 改善を達成しなかった被験者：BKZ 320mg Q4W 投与 · 先行試験終了時にウステキヌマブの投与を受けていて PASI90 改善を達成した被験者：BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W に 1：1 の割合で無作為に割付け · 先行試験（PS0013 試験）の導入期間に BKZ 320mg Q4W の投与を受け、Week 16 に PASI90 改善を達成し、無作為化離脱期間にプラセボ（PBO）の投与を完了した被験者：BKZ 320mg Q4W 投与 BKZ 320mg Q4W 投与で Week 24 に PASI90 改善を達成した場合は、治験責任医師の判断により任意で BKZ 320mg Q8W 投与に切替え可とし、Week 48 に PASI90 改善を達成した場合は、BKZ 320mg Q8W 投与に切り替えることとした。 コホート B スクリーニング期間（2～5 週間）、治療期間（144 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。コホート B では全被験者が Week 16 まで BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。 · 尋常性乾癬を有する被験者：Week 16 以降は BKZ 320mg Q8W を投与した。BKZ 320mg Q8W 投与で Week 48 に PASI90 改善を達成しなかった場合は BKZ 320mg Q4W 投与に切替え、PASI90 改善を達成した場合は BKZ 320mg Q8W 投与を Week 144 まで継続することとした · 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者：Week 16 に IGA 0/1 改善を達成しなかった場合は BKZ 320mg Q4W 投与を Week 144 まで継続し、IGA 0/1 改善を達成した場合は Week 40 まで BKZ 320mg Q8W 投与を受けた。BKZ 320mg Q8W 投与で Week 48 に IGA 0/1 改善を達成しなかった場合は BKZ 320mg Q4W 投与に切替え、IGA 0/1 改善を達成した場合は BKZ 320mg Q8W 投与を Week 144 まで継続することとした

項目	内容
対象	コホート A：3 つの第 III 相先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）のうち、いずれか 1 試験を完了した中等度～重度の尋常性乾癬患者 コホート B：新規に登録された中等度～重度の尋常性乾癬患者、膿疱性乾癬患者、乾癬性紅皮症患者（日本人のみ）
被験者数	コホート A 登録解析対象集団（CA-ES）：1289 例（BKZ 320mg Q4W 群 905 例、BKZ 320mg Q8W 群 384 例） 安全性解析対象集団（CA-SS）：1286 例（BKZ 320mg Q4W 群 903 例、BKZ 320mg Q8W 群 383 例） 最大の解析対象集団（CA-FAS）：1285 例（BKZ 320mg Q4W 群 902 例、BKZ 320mg Q8W 群 383 例） 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（CAPK-PPS）：1207 例（BKZ 320mg Q4W 群 841 例、BKZ 320mg Q8W 群 366 例） コホート B 登録解析対象集団（CB-ES）：66 例（尋常性乾癬を有する被験者 45 例、膿疱性乾癬を有する被験者 10 例、乾癬性紅皮症を有する被験者 11 例） 安全性解析対象集団（CB-SS）：66 例（乾癬病型別の例数は CB-ES と同じ） Week 16 安全性解析対象集団（CB-W16SS）：64 例（尋常性乾癬を有する被験者 43 例、膿疱性乾癬を有する被験者 10 例、乾癬性紅皮症を有する被験者 11 例） 最大の解析対象集団（CB-FAS）：66 例（乾癬病型別の例数は CB-ES と同じ） 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（CBPK-PPS）：66 例（乾癬病型別の例数は CB-ES と同じ） 尋常性乾癬を有する被験者： CBPSO-SS：45 例 CBPSO-W16SS：43 例 CBPSO-FAS：45 例 CBPSOPK-PPS：45 例 膿疱性乾癬を有する被験者： CBGPP-SS：10 例 CBGPP-W16SS：10 例 CBGPP-FAS：10 例 CBGPPPK-PPS：10 例 乾癬性紅皮症を有する被験者： CBEP-SS：11 例 CBEP-W16SS：11 例 CBEP-FAS：11 例 CBEPPK-PPS：11 例
主な選択基準	選択基準： コホート A いずれの中止基準にも該当することなく、先行試験を完了した者

項目	内容
主な選択基準 (続き)	コホート B 18 歳以上の男性及び女性 尋常性乾癬患者： 1)　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 2)　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、IGA スコアが 5 段階中 3 以上の者 3)　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 膿疱性乾癬患者： 1)　スクリーニング時点で膿疱性乾癬と診断されている者 2)　膿疱性乾癬の診断が日本皮膚科学会（JDA）の診断基準を満たし、JDA 重症度分類スコアの合計スコアが 14 未満である者 乾癬性紅皮症患者： 1)　スクリーニング時点で乾癬性紅皮症と診断されている者 2)　尋常性乾癬の既往歴を有し、ベースラインの病変 BSA が 80%以上の者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted] 投与量及び投与方法： コホート A 先行試験の治療内容及び PASI 改善率に基づき、BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で皮下投与 コホート B 全被験者が Week 16 まで BKZ 320mg を Q4W で皮下投与。Week 16 以降は、尋常性乾癬を有する被験者は BKZ 320mg を Q8W で皮下投与。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者は Week 16 の IGA 0/1 改善に基づき、BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で皮下投与
試験期間	最長試験期間 144 週間 · スクリーニング期間（コホート B のみ）：2～5 週間 · 治療期間：144 週間 · 安全性追跡調査期間：治験薬最終投与 20 週間後に安全性追跡調査来院を実施

項目		内容
評価項目	安全性	コホート A 主要評価項目： · 曝露期間で補正した治験薬投与後に発現した有害事象 副次評価項目： · 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 · 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査） · バイタルサイン · 12 誘導心電図 · こころとからだの質問票（PHQ-9） コホート B 安全性評価項目には、コホート A の主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目と同じものを用いた。
	有効性	コホート A 副次評価項目： · Week 144 の PASI90 改善率（最終報告書に記載予定） · Week 144 の IGA 0/1 改善率（最終報告書に記載予定） その他の評価項目： · PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率 · 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 0/1 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］ · 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］ · PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 · 病変 BSA のベースラインからの変化量及び変化率 · 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 · 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） · 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

項目		内容
評価項目(続き)	有効性(続き)	· 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） · 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（EQ-5D-3L）スコア · EQ-5D-3L スコア（VAS スコア及び総スコア）の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）（WPAI-SHP：第 2.0 版）スコア及びベースラインからの変化 · Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（TSQM-9）の有効性、簡便性及び全般満足度スケール <u>コホート B</u> その他の評価項目： · PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率 · 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 0/1 改善率（尋常性乾癬を有する被験者）：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 · IGA 0/1 改善率（膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者）：IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合 · IGA 0 改善率（尋常性乾癬を有する被験者）：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 改善率（膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者）：IGA スコアが 0（消失）となった被験者の割合 · PASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 · 病変 BSA のベースラインからの変化量及び変化率 · IGA×BSA のベースラインからの変化量及び変化率 · 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 · 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 · 関節炎の VAS を用いた 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尋常性乾癬の被験者のみ） · 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

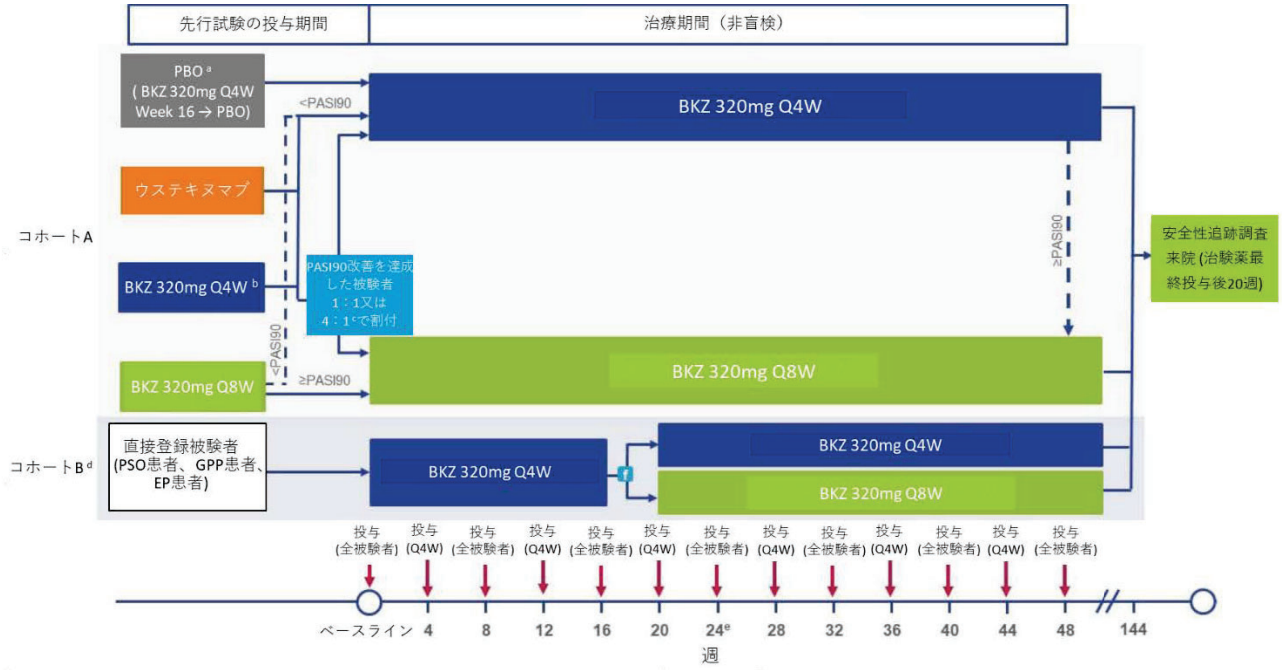
項目		内容
評価項目(続き)	有効性(続き)	· scalp-IGA 0/1 改善率（尋常性乾癬を有し、ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ）：scalp-IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合 · scalp-IGA 0/1 改善率（膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有し、ベースラインに頭皮病変を有する被験者のみ）：scalp-IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合 · pp-IGA 0/1 改善率（尋常性乾癬を有し、ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ）：pp-IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合 · pp-IGA 0/1 改善率（膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有し、ベースラインに掌蹠病変を有する被験者のみ）：pp-IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合 · 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（尋常性乾癬を有する被験者のみ） · 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）（尋常性乾癬を有する被験者のみ） · 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 · EQ-5D-3L スコア · EQ-5D-3L スコア（VAS スコア及び総スコア）の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 WPAI-SHP（第 2.0 版）スコア及びベースラインからの変化 · Week 48 の TSQM-9 スコア · 臨床全般印象改善度（CGI-I）（膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者のみ） · 膿疱性乾癬の JDA 重症度分類スコアを用いた全般改善度（膿疱性乾癬を有する被験者のみ）
	薬物動態	コホート A 及びコホート B 血漿中 BKZ 濃度
	免疫原性	コホート A 及びコホート B 抗 BKZ 抗体及び中和抗体（治験薬投与前及び投与後）
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、コホート B の最後に組み入れられた被験者が Week 48 を完了した時点までの結果がすべて含まれる。 解析対象集団の定義： コホート A CA-ES：本試験コホート A 参加の同意を取得した被験者 CA-SS：本試験コホート A で治験薬を 1 回以上投与された被験者 CA-FAS：CA-ES のうち、治験薬を 1 回以上投与され、先行試験及び本試験のベースラインの PASI データを有する被験者

項目	内容
統計解析方法 (続き)	CAPK-PPS：CA-ES のうち、治験薬を 1 回以上投与され、本試験において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 コホート B CB-ES：本試験コホート B 参加の同意を取得した被験者 CB-SS：本試験コホート B で治験薬を 1 回以上投与された被験者 CBPSO-SS：CB-SS のうち、尋常性乾癬を有する被験者 CBGPP-SS：CB-SS のうち、膿疱性乾癬を有する被験者 CBEP-SS：CB-SS のうち、乾癬性紅皮症を有する被験者 CB-W16SS：CB-SS のうち、Week 16 以降に治験薬を 1 回以上投与された被験者 CBPSO-W16SS：CB-W16SS のうち、尋常性乾癬を有する被験者 CBGPP-W16SS：CB-W16SS のうち、膿疱性乾癬を有する被験者 CBEP-W16SS：CB-W16SS のうち、乾癬性紅皮症を有する被験者 CB-FAS：CB-ES のうち、治験薬を 1 回以上投与され、本試験のベースラインの PASI データを有する被験者 CBPSO-FAS：CB-FAS のうち、尋常性乾癬を有する被験者 CBGPP-FAS：CB-FAS のうち、膿疱性乾癬を有する被験者 CBEP-FAS：CB-FAS のうち、乾癬性紅皮症を有する被験者 CBPK-PPS：CB-ES のうち、治験薬を 1 回以上投与され、本試験において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 CBPSOPK-PPS：CBPK-PPS のうち、尋常性乾癬を有する被験者 CBGPPPK-PPS：CBPK-PPS のうち、膿疱性乾癬を有する被験者 CBEPPK-PPS：CBPK-PPS のうち、乾癬性紅皮症を有する被験者 解析方法： コホート A 2 つのベースライン値を用いた。 PS0014 試験ベースライン値は、先行試験の最終来院評価時の測定値と定義した。規定されたベースライン評価が PS0014 試験の治験薬初回投与と同日に実施され、評価時刻が記録されなかった場合、評価は治験薬投与前に実施されたとみなした。 PS0014 試験ベースライン値が欠測の場合は、PS0014 試験の治験薬初回投与前に入手した先行試験における直近の測定値をベースライン値として用いた。安全性の評価には PS0014 試験ベースライン値を用いた。 先行試験ベースライン値は、先行試験で用いられたベースライン値と定義した。有効性の評価には先行試験ベースライン値を用いた。 コホート B ベースライン値は、特に記載のない限り、PS0014 試験の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。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	安全性： コホート A 及びコホート B 治験薬の投与を切り替えた日に発現した有害事象は、以下に示した基準のいずれかに合致した場合を除き、切替え前の投与に関わる事象と判断した。 · アナフィラキシーの基準を満たす急性の事象（統計解析計画書 12.2 項参照） · MedDRA 標準検索式（SMQ）の「過敏症（SMQ）」に該当する事象 · MedDRA 高位語の「投与部位反応 NEC」に該当する事象 · MedDRA 高位語の「注射部位反応」に該当する事象 有害事象の転帰日が不明の場合は、当該事象の持続期間を算出しなかった。重症度が不明の場合は、高度の有害事象と判断した。治験薬との因果関係が不明の場合は、治験薬と関連ありと判断した。ベースライン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。 すべての有害事象について、有害事象発現例数を発現率及び発現件数と共に示した。発現件数には、各被験者で複数回発現した有害事象のすべての件数を含めたが、発現例数では各被験者を 1 回のみカウントした。リスク曝露期間で補正した有害事象発現例数は、100 人年あたりの有害事象発現例数を示し、曝露期間で補正した有害事象の要約に用いた。 コホート A 安全性評価項目は、CA-SS を対象に、全体及び PS0014 試験の投与群別に要約した。本試験の治験薬初回投与後、リスク曝露期間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（Week 48 の治験薬投与以降に発現した有害事象は、治験薬投与後に発現した有害事象とせず、本解析から除外した）。治験薬投与後に発現した有害事象であるか否かの判断が不可能な場合（日付の記録が部分的な場合）は、治験薬投与後に発現した有害事象であるとみなした。 治験薬の初回投与日に発現した有害事象は、以下に示した基準のいずれかに合致した場合を除き、治験薬投与後に発現した有害事象とはしなかった。 · アナフィラキシーの基準を満たす急性の事象（統計解析計画書 12.2 項参照） · SMQ の「過敏症（SMQ）」に該当する事象 · MedDRA 高位語の「投与部位反応 NEC」に該当する事象 · MedDRA 高位語の「注射部位反応」に該当する事象 コホート B 安全性評価項目は、CB-SS、CBPSO-SS、CBGPP-SS 及び CBEP-SS を対象に、全体及び乾癬病型別に要約した。本試験の治験薬初回投与後（初回投与日も含む）、リスク曝露期間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（Week 48 の治験薬投与以降に発現した有害事象は、治験薬投与後に発現した有害事象とせず、本解析から除外した）。治験薬投与後に発現した有害事象であるか否かの判断が不可能な場合（日付の記録が部分的な場合）は、治験薬投与後に発現した有害事象であるとみなした。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	有効性： コホート A すべての有効性評価項目は、特に記載のない限り、CA-FAS を対象に解析した。すべての有効性評価の結果を、先行試験及び PS0014 試験での投与群別に要約し、表に示した。全般に、PS0014 試験の来院時に評価した有効性の結果のみを要約し、特記した一部の要約では先行試験ベースライン値を追記した。本中間解析では、すべての評価項目に関して Week 48 までの結果を表に要約した。ほとんどの被験者がコホート A を継続中であり、欠測データが多いため、図には Week 24 までのデータのみを示した。 二値変数（レスポンダー）に関しては、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。連続変数に関しては、多重代入法（MI）のマルコフ連鎖モンテカルロ法を用いた。また、補助的に欠測値の補完を行わないデータ（OC）に基づく要約も用いた。 コホート B 有効性評価項目は、特に記載のない限り、CB-FAS、CBPSO-FAS、CBGPP-FAS 及び CBEP-FAS を対象に解析した。本中間解析では、すべての評価項目に関して Week 48 までの結果を要約した。ベースラインからの変化量は、PS0014 試験ベースライン値を用いて算出した。 コホート B では、尋常性乾癬を有する被験者集団のみコホート A と同様に欠測値の補完を行った。膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者集団に関しては、OC に基づく要約を用いた。 薬物動態： コホート A 及びコホート B PK 評価項目は、CAPK-PPS、CBPK-PPS、CBPSOPK-PPS、CBGPPPK-PPS 及び CBEPPK-PPS を対象に解析した。血漿中 BKZ 濃度は実測値に基づき PS0014 試験の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： コホート A 及びコホート B 免疫原性は、CA-SS 及び CB-SS を対象に解析した。抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況は、PS0014 試験ベースラインにそれぞれ抗 BKZ 抗体及び中和抗体のデータを有する被験者について、PS0014 試験の投与群別に要約した。
治験責任医師	コホート A：188 名 コホート B：19 名
治験実施医療機関	コホート A：189 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、韓国、ポーランド、ロシア、台湾、英国、米国） コホート B：19 医療機関（日本）
公表文献	なし
治験実施期間	2018 年 8 月～継続中

図 7.2-1　試験デザインの概要



BKZ：ビメキズマブ、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、IMP：治験薬、PBO：プラセボ、PSO：尋常性乾癬

Note: At Week 28 and all following visits, 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.

Note: An additional open-label cohort (Cohort B) was included in Japan as a country-specific amendment, to allow enrollment of participants with different types of PSO, including moderate to severe plaque PSO, GPP, and EP.

a Study participants on placebo after a Week 16 response (≥PASI90) on bimekizumab 320mg Q4W during the Initial Treatment Period of the feeder study may have enrolled in PS0014.

b Study participants on bimekizumab 320mg Q4W who achieved a PASI50 response at Week 12 in the escape arm of the feeder study may have enrolled in PS0014.

c Study participants on ustekinumab or bimekizumab 320mg Q4W in feeder studies who achieved PASI90 were randomized, respectively, 1:1 or 4:1 to bimekizumab 320mg Q4W or 320mg Q8W.

d A Screening Period (2 to 5 weeks) was included for participants in Cohort B.

e For Cohort A at Week 24, if PASI90 was achieved, the Investigator was able to change the participant's dosing interval from 320mg Q4W to 320mg Q8W (optional); at Week 48, for participants receiving bimekizumab 320mg Q4W, if PASI90 was achieved, the participant's dosing interval changed from 320mg Q4W to 320mg Q8W (default) through to the end of the study (Week 144) unless, based on medical judgement, the Investigator decided differently.

f For Cohort B, participants with chronic plaque PSO received bimekizumab 320mg Q4W until Week 16 and 320mg Q8W thereafter through Week 40. At Week 48, if PASI90 was not achieved, the participant's dosing interval changed from 320mg Q8W to 320mg Q4W through to the end of the study (Week 144). Study participants with GPP and EP who achieved an IGA response of 0 or 1 at Week 16 changed from bimekizumab 320mg Q4W to 320mg Q8W through Week 40. At Week 48, for participants with GPP and EP receiving bimekizumab 320mg Q8W, if IGA response of 0 or 1 was not achieved, the participant's dosing interval changed to 320mg Q4W through to the end of the study (Week 144).

PS0014 Interim CSR Figure 3-1

表 7.2-2　コホート A の観察・検査実施スケジュール：Year 1（Week 0～44）

来院 [a]/Week	治療期間（Year 1）											
	固定用量期間							用量調整期間 [b]				
実施項目	ベースライン/先行試験最終来院	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
文書同意取得	X											
選択/除外基準の確認	X											
身体所見 [c, d]	X			X			X			X		
体重	X											
バイタルサイン [e]	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	
尿検査	X	X	X		X		X		X		X	
尿中薬物検査	X											
12 誘導心電図	X											
妊娠検査 [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
B 型肝炎ウイルス DNA 検査 [g]	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)
胸部 X 線検査 (日本のみ)	X			X [q]			X			X [q]		
IGRA 結核検査 [h]												
結核質問票	X			X			X			X		
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [i]	X				X		X				X	
抗 BKZ 抗体測定用採血 [i]	X				X		X				X	
PASI	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
IGA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI	X						X					
PHQ-9	X	X	X		X		X		X		X	
eC-SSRS	X	X	X		X		X		X		X	
mNAPSI [j]	(X)						(X)					
scalp-IGA [k]	(X)						(X)					
pp-IGA [l]	(X)						(X)					
EQ-5D-3L	X						X					
SF-36	X						X					
患者による乾癬の全般的評価	X						X					
PASE [m]	(X)											
PGADA [m]	(X)						(X)					
WPAI-SHP V2.0	X						X					
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 7.2-2　コホート A の観察・検査実施スケジュール：Year 1（Week 0～44）（続き）

来院 [a]/Week	治療期間（Year 1）											
	固定用量期間							用量調整期間 [b]				
実施項目	ベースライン/先行試験最終来院	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IRT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BKZ 投与 [n, o]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
自己注射方法の被験者トレーニング [p]											X	X

BKZ：ビメキズマブ、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HBV：B 型肝炎ウイルス、IMP：治験薬、LTBI：潜在性結核感染、PsA：関節症性乾癬、TB：結核

Note: (X) refers to assessments performed on a subset of participants. See individual footnotes for additional details.

a Visit windows of ±7 days from the first dose at all visits.

b At Week 24, for participants receiving bimekizumab 320mg Q4W, if PASI90 was achieved, the Investigator was able to change the participant's dosing interval from 320mg Q4W to 320mg Q8W (optional).

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

d The physical examination included examination of the systems as per CSR Section 4.2.5.5.

e Vital signs (sitting systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and temperature) were to be measured prior to blood sampling, and prior to dosing, where applicable. Note: In Year 1, vital signs were measured Q4W for Japanese participants, only.

f Urine pregnancy tests were performed at all visits. Pregnancy test results must have been negative prior to administering IMP.

g Hepatitis B virus-DNA was performed only for participants who were either hepatitis B surface antibody-positive or hepatitis B core antibody-positive (and negative for HBsAg and HBV-DNA) at Screening in the feeder study.

h Results for the latest IGRA test performed in the feeder study were confirmed to be negative.

i All blood samples taken prior to dosing.

j The mNAPSI was assessed only in participants with nail involvement at Baseline in the feeder studies.

k The scalp IGA was only assessed for those participants with scalp involvement (scalp-IGA score >0) at Baseline in the feeder studies.

l The pp-IGA was only assessed in participants with palmoplantar involvement (pp-IGA score >0) at Baseline in the feeder studies.

m The PGADA and PASE were assessed only for participants with PsA at Baseline in the feeder studies.

n The dosing window was ±7 days relative to the scheduled dosing visit.

o Only participants receiving IMP Q4W were dosed on Weeks 4, 12, 20, 28, 36, and 44.

p Study participant training on self-injection was performed as described in CSR Section 3.7.5.

q Study participants with LTBI needed an additional chest x-ray at the Week 12 and Week 36 Visits.

PS0014 Interim CSR Table 3-2

表 7.2-3　コホート A の観察・検査実施スケジュール：Year 2 及び Year 3（Week 48～144）

来院 [a]/Week	治療期間（Year 2 及び Year 3 [b]）																								144/ PEOT	SFU [c]
実施項目	48	52 H	56 H	60	64 H	68 H	72	76 H	80 H	84	88 H	92 H	96	100 H	104 H	108	112 H	116 H	120	124 H	128 H	132	136 H	140 H		
身体所見 [d,e]	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
体重	X												X												X	X
バイタルサイン [f]	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
血液学的検査/血液生化学検査	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
尿検査	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
12 誘導心電図	X												X												X	
尿妊娠検査 [g]	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
B 型肝炎ウイルス DNA 検査 [h]	(X)			(X)			(X)			(X)			(X)			(X)			(X)			(X)			(X)	(X)
胸部 X 線検査(日本のみ)	X						X[r]						X						X[r]						X	
IGRA 結核検査	X												X												X	
結核質問票	X			X			X			X			X			X			X			X			X	
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [i]	X						X						X						X						X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [i]	X						X						X						X						X	X
PASI	X			X			X			X			X			X			X			X			X	
病変 BSA	X			X			X			X			X			X			X			X			X	
IGA	X			X			X			X			X			X			X			X			X	
DLQI	X						X						X									X			X	
PHQ-9	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
eC-SSRS	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
mNAPSI [j]	(X)						(X)						(X)						(X)						(X)	
scalp-IGA [k]	(X)						(X)						(X)						(X)						(X)	
pp-IGA [l]	(X)						(X)						(X)						(X)						(X)	
EQ-5D-3L	X						X						X						X						X	
SF-36	X						X						X						X						X	
患者による乾癬の全般的評価	X						X						X						X						X	
PASE [m]	(X)												(X)												(X)	
PGADA [m]	(X)												(X)												(X)	
WPAI-SHP V2.0	X												X									X			X	
TSQM-9	X																									
併用薬	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
有害事象	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
IRT	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X

表 7.2-3　コホート A の観察・検査実施スケジュール：Year 2 及び Year 3（Week 48～144）（続き）

来院 [a]/Week	治療期間（Year 2 及び Year 3 [b]）																							144/ PEOT	SFU [c]
実施項目	48	52 H	56 H	60	64 H	68 H	72	76 H	80 H	84	88 H	92 H	96	100 H	104 H	108	112 H	116 H	120	124 H	128 H	132	136 H	140 H		
BKZ 投与 [n, o]	X[p]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
自宅での自己注射による治験薬投与記録 [q]				X			X			X			X			X			X			X			X	

BKZ：ビメキズマブ、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HBV：B 型肝炎ウイルス、IMP：治験薬、LTBI：潜在性結核感染、PEOT：早期中止、PsA：関節症性乾癬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

Note: (X) refers to assessments to be performed on a subset of participants. See individual footnotes for additional details.

Note: During Years 2 and 3, participants will have the option to self-inject IMP at home; self-injection training will be provided to the participant/caregiver by qualified site personnel (see CSR Section 3.7.5).

a Visit windows of ±7 days from the first dose at all visits except SFU. The SFU Visit window is ±7 days from final dose.

b Starting at Week 48, participants will attend study visits at the study site Q12W for study assessments.

c The SFU Visit will occur 20 weeks after the final dose.

d Includes evaluation of signs and symptoms of active TB and risk for exposure to TB.

e The physical examination will be performed as per CSR Section 4.2.5.5.

f Vital signs (sitting systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and temperature) are to be measured prior to blood sampling, and prior to dosing, where applicable.

g Urine pregnancy testing will be performed at all visits. Pregnancy test results must be negative prior to administering IMP.

h Hepatitis B virus-DNA is performed only for participants who were either hepatitis B surface antibody-positive or hepatitis B core antibody-positive (and negative for HBsAg and HBV-DNA) at Screening in the feeder study.

i All blood samples taken prior to dosing.

j The mNAPSI will be assessed only in participants with nail involvement at Baseline in the feeder studies.

k The scalp-IGA will only be assessed for those participants with scalp involvement (scalp-IGA score >0) at Baseline in the feeder studies.

l The pp-IGA will only be assessed in participants with palmoplantar involvement (pp-IGA score >0) at Baseline in the feeder studies.

m The PGADA is assessed only for participants with PsA at Baseline in the feeder studies.

n The dosing window is ±7 days relative to the scheduled dose.

o The last dose for participants receiving bimekizumab 320mg Q4W will be Week 140 and the last dose for participants receiving bimekizumab 320mg Q8W will be Week 136.

p At Week 48, for participants who recieved bimekizumab 320mg Q4W, if PASI90 was achieved, the participant's dosing interval changed from 320mg Q4W to 320mg Q8W (default) through to the end of the study (Week 144) unless, based on medical judgement, the Investigator decided differently.

q If self-injected at home, the participant/caregiver will document the date, body location, kit number, and time point of administration of study medication. All used syringes will be disposed of by participants/caregivers as determined by the Investigator in an acceptable disposal (sharps) container directly after the administration. The participants/caregivers return the documentation together with any used/unused containers at the next scheduled clinic visit.

r Study participants with LTBI will need an additional chest x-ray at the Week 72 and Week 120 Visit.

PS0014 Interim CSR Table 3-3

表 7.2-4　コホート B の観察・検査実施スケジュール：Year 1（Week 0～44）

来院 [a]/Week 実施項目	スクリーニング	治療期間（Year 1）												
		ベースライン(初回投与)	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
文書同意取得	X													
選択/除外基準の確認	X	X												
被験者背景	X													
乾癬の既往歴	X													
重要な既往歴及び合併症	X	X [b]												
身体所見 [c, d]	X	X				X			X			X		
身長		X												
体重		X				X			X			X		
バイタルサイン [e]	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
尿検査	X	X		X	X		X		X		X		X	
尿中薬物検査	X													
12 誘導心電図	X					X			X		X			
妊娠検査 [f]	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
B 型及び C 型肝炎並びに HTLV-1 検査 [g]	X	(X)		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)
HIV 検査 [h]	X													
胸部 X 線検査	X [i]					X [q]			X			X [q]		
IGRA 結核検査	X													
結核質問票	X	X				X			X			X		
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [j]		X	X	X	X	X	X			X			X	
抗 BKZ 抗体測定用採血 [j]		X		X	X	X	X			X			X	
PASI	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
IGA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DLQI		X	X	X	X	X	X		X	X			X	
PHQ-9	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
mNAPSI [k]		X		(X)	(X)	(X)	(X)		(X)	(X)			(X)	
scalp-IGA [l]		X	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)		(X)	(X)			(X)	

表 7.2-4　コホート B の観察・検査実施スケジュール：Year 1（Week 0～44）（続き）

来院 [a]/Week 実施項目	スクリーニング	治療期間（Year 1）												
		ベースライン (初回投与)	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
pp-IGA [m]		X	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)		(X)	(X)			(X)	
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	X	X				X			X	X			X	
PASE [n]		X												
PGADA [n]		X		(X)	(X)	(X)	(X)		(X)	(X)			(X)	
CGI-I (乾癬性紅皮症/膿疱性乾癬患者のみ)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
JDA 重症度分類スコア (膿疱性乾癬患者のみ)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
全般改善度スコア (膿疱性乾癬患者のみ)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
病変の写真撮影 (膿疱性乾癬患者のみ) [o]		X					X		X					
WPAI-SHP V2.0		X					X		X					
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IRT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BKZ 投与 [p]		X		X	X	X	X	X[r]	X	X[r]	X	X[r]	X	X[r]
自己注射方法の被験者トレーニング [s]													X	X

BKZ：ビメキズマブ、GPP：膿疱性乾癬、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、HBV：B 型肝炎ウイルス、HCV：C 型肝炎ウイルス、HCV Ab：C 型肝炎ウイルス抗体、HTLV-1：ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型、HTLV-1 Ab：ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型抗体、IMP：治験薬、LTBI：潜在性結核感染、PsA：関節症性乾癬、TB：結核

Note: (X) refers to assessments performed on a subset of participants. See individual footnotes for additional details.

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 44 visit.

b No significant changes in medical history were confirmed.

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

d The physical examination included examination of the systems as per CSR Section 4.2.5.5.

e 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.

f Pregnancy testing consisted of serum testing at Screening. Urine pregnancy tests were performed at all other visits. Pregnancy test results must have been negative prior to administering IMP.

g Hepatitis B virus-DNA was performed at Screening. If the participant was either hepatitis B surface antibody-positive or hepatitis B core antibody-positive at Screening (and negative for HBsAg and HBV-DNA), quantitative measurement of HBV-DNA was performed Q4W from Baseline to Week 44. Study participants positive for HCV, 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 excluded. Study participants with HTLV-1 infection (ie, participants with a positive result for HTLV-1 Ab) were also excluded. A participant who was confirmed to be negative for HBsAg, and positive for HBsAb and/or positive for HBcAb and negative for HBV-DNA at Screening, should have been withdrawn from the study if the participant was confirmed to be positive for HBV-DNA during the study.

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

i A chest x-ray was not necessary if performed within 3 months prior to the Screening Visit and the report was available.
j All blood samples were taken prior to dosing, except at Week 2 (at which no dose administration occurs).
k The mNAPSI was assessed only in participants with nail involvement (mNAPSI score >0) at Baseline.
l The scalp-IGA was assessed only for those participants with scalp involvement (scalp-IGA score >0) at Baseline.
m The pp-IGA was assessed only in participants with palmoplantar involvement (pp-IGA score >0) at Baseline.
n The PGADA was assessed for all participants at Baseline. At all subsequent visits, the PGADA was assessed only for participants with PsA at Baseline (defined as a past medical history of PsA or PASE ≥47).
o Only GPP participants who agreed to participate in photography and signed the photography-specific ICF.
p 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.
q Study participants with LTBI needed an additional chest x-ray at the Week 12 and Week 36 Visit.
r Study participant training on self-injection was performed as described in CSR Section 3.7.5.
s Dosing was not performed for participants who received bimekizumab 320mg Q8W.
PS0014 Interim CSR Table 3-4

表 7.2-5　コホート B の観察・検査実施スケジュール：Year 2 及び Year 3（Week 48～144）

来院 [a]/Week	治療期間（Year 2 及び Year 3 [b]）																								144/PEOT	SFU [c]
実施項目	48	52 H	56 H	60	64 H	68 H	72	76 H	80 H	84	88 H	92 H	96	100 H	104 H	108	112 H	116 H	120	124 H	128 H	132	136 H	140 H		
身体所見 [d, e]	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
体重	X												X												X	X
バイタルサイン [f]	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
血液学的検査/血液生化学検査	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
尿検査	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
12 誘導心電図	X												X												X	
尿妊娠検査 [g]	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
B 型肝炎ウイルス DNA 検査 [h]	(X)			(X)			(X)			(X)			(X)			(X)			(X)			(X)			(X)	(X)
胸部 X 線検査	X						X [s]						X						X [s]						X	
IGRA 結核検査	X												X												X	
結核質問票	X			X			X			X			X			X			X			X			X	
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [i]	X						X						X						X						X	X
抗 BKZ 抗体測定用採血 [i]	X						X						X						X						X	X
PASI	X			X			X			X			X			X			X			X			X	
病変 BSA	X			X			X			X			X			X			X			X			X	
IGA	X			X			X			X			X			X			X			X			X	
DLQI	X						X						X									X			X	
PHQ-9	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
eC-SSRS	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
mNAPSI [j]	(X)						(X)						(X)						(X)						(X)	
scalp-IGA [k]	(X)						(X)						(X)						(X)						(X)	
pp-IGA [l]	(X)						(X)						(X)						(X)						(X)	
EQ-5D-3L	X						X						X						X						X	
SF-36	X						X						X						X						X	
患者による乾癬の全般的評価	X						X						X						X						X	
PASE [m]	(X)												(X)												(X)	
PGADA m	(X)												(X)												(X)	
CGI-I (乾癬性紅皮症/膿疱性乾癬患者のみ)	X			X			X			X			X			X			X			X			X	

表 7.2-5　コホート B の観察・検査実施スケジュール：Year 2 及び Year 3（Week 48～144）（続き）

来院 [a]/Week	治療期間（Year 2 及び Year 3 [b]）																							144/ PEOT	SFU [c]
実施項目	48	52 H	56 H	60	64 H	68 H	72	76 H	80 H	84	88 H	92 H	96	100 H	104 H	108	112 H	116 H	120	124 H	128 H	132	136 H	140 H		
JDA 重症度分類スコア (膿疱性乾癬患者のみ)	X			X			X			X			X			X			X			X			X	
全般改善度スコア (膿疱性乾癬患者のみ)	X			X			X			X			X			X			X			X			X	
病変の写真撮影 (膿疱性乾癬患者のみ)[n]	X						X						X						X						X	
WPAI-SHP V2.0	X												X									X			X	
TSQM-9	X																									
併用薬	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
有害事象	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
IRT	X			X			X			X			X			X			X			X			X	X
BKZ 投与 [o, p]	X[q]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
自宅での自己注射による治験薬投与記録 [r]				X			X			X			X			X			X			X				

BKZ：ビメキズマブ、GPP：膿疱性乾癬、HBsAg：B 型肝炎表面抗原、HBV：B 型肝炎ウイルス、IMP：治験薬、LTBI：潜在性結核感染、PEOT：早期中止、PsA：関節症性乾癬、SFU：安全性追跡調査、TB：結核

Note: (X) refers to assessments to be performed on a subset of participants. See individual footnotes for additional details.

Note: During Years 2 and 3, participants will have the option to self-inject IMP at home; self-injection training will be provided to the participant/caregivers by qualified site personnel (see CSR Section 3.7.5).

a Visit windows of ±7 days from the first dose at all visits except SFU. The Safety Follow-Up Visit window is ±7 days from final dose.

b Starting at Week 48, participants will attend study visits at the study site Q12W for study assessments.

c The SFU Visit will occur 20 weeks after the final dose.

d Includes evaluation of signs and symptoms of active TB and risk for exposure to TB.

e The physical examination will be performed as per CSR Section 4.2.5.5.

f Vital signs (sitting systolic and diastolic blood pressure, pulse rate, and temperature) are to be measured prior to blood sampling, and prior to dosing, where applicable.

g Urine pregnancy testing will be performed at all visits. Pregnancy test results must be negative prior to administering IMP.

h Hepatitis B virus-DNA is performed only for participants who were either hepatitis B surface antibody-positive or hepatitis B core antibody-positive (and negative for HBsAg and HBV-DNA) at Screening in the feeder study.

i All blood samples will be taken prior to dosing.

j The mNAPSI will be assessed only in participants with nail involvement at Baseline in the feeder studies.

k The scalp-IGA will only be assessed for those participants with scalp involvement (scalp-IGA score >0) at Baseline in the feeder studies.

l The pp-IGA will only be assessed in participants with palmoplantar involvement (pp-IGA score >0) at Baseline in the feeder studies.

m The PGADA is assessed only for participants with PsA at Baseline.

n Only GPP participants who agree to participate in photography and sign the photography-specific ICF.

o The dosing window is ±7 days relative to the scheduled dose.

p The last dose for participants receiving bimekizumab 320mg Q4W will be Week 140, and the last dose for participants receiving bimekizumab 320mg Q8W will be Week 136.

q Changes in the participant's dosing interval at Week 48 based on PASI90 or IGA response of 0 or 1 are described in CSR Section 3.7.4.

r If self-injected at home, the participant/caregiver will document the date, body location, kit number, and time point of administration of study medication. All used syringes will be disposed of by participants/caregivers as determined by the Investigator in an acceptable disposal (sharps) container directly after the administration. The participants/caregivers return the documentation, together with any used/unused containers, at the next scheduled clinic visit.
s Study participants with LTBI will need an additional chest x-ray at the Week 72 and Week 120 Visits.
PS0014 Interim CSR Table 3-5

7.2.2 コホート A の結果

本項では、コホート A のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの結果を示した。

7.2.2.1 被験者の構成

7.2.2.1.1 被験者の内訳

Week 0～24 及び Week 24～48 の被験者の内訳をそれぞれ表 7.2-6（CA-SS）及び表 7.2-7（CA-SS）に示した。

試験参加の文書同意が得られた 1289 例についてスクリーニングを実施した（PS0014 Interim CSR Table 1.1.1a）。このうち、1286 例（BKZ 320mg Q8W 群 383 例、BKZ 320mg Q4W 群 903 例）がコホート A の投与群に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された。

治験薬を 1 回以上投与された 1286 例のうち、データカットオフ時点で Week 24 を完了した被験者は合計 1245 例（96.8%）であった。Week 24 を完了した被験者の投与群別の割合は、BKZ 320mg Q8W 群（96.6%）及び BKZ 320mg Q4W 群（96.9%）共に大きかった。

Week 0～24 の間に試験を中止した被験者の割合は小さく、BKZ 320mg Q8W 群 3.9%及び BKZ 320mg Q4W 群 3.3%であった。最も多く報告された中止理由は有害事象で、BKZ 320mg Q8W 群 1.3%及び BKZ 320mg Q4W 群 1.4%であった。

データカットオフ時点で Week 48 を完了した被験者は合計 386 例（30.0%）であった。Week 48 を完了した被験者の割合は、BKZ 320mg Q8W/Q8W 群 23.5%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 30.5%及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 33.2%であった。データカットオフ時点では、多くの被験者が Week 24～48 を継続中で、その割合は BKZ 320mg Q8W/Q8W 群 70.8%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 67.2%及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 60.8%であった。

Week 24～48 の間に試験を中止した被験者の割合は小さく、BKZ 320mg Q8W/Q8W 群 1.3%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 2.3%及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 1.9%であった。最も多く報告された中止理由は BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では同意撤回（0.9%）であり、BKZ 320mg Q8W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では有害事象（それぞれ 1.0%及び 1.5%）であった。

表 7.2-6　Week 0～24 の被験者の内訳−CA-SS

	BKZ 320mg Q8W 群 N=383 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=903 n (%)	コホート A 全被験者 N=1286 n (%)
試験開始例	383 (100)	903 (100)	1286 (100)
Week 24 完了例	370 (96.6)	875 (96.9)	1245 (96.8)
Week 0～24 継続中	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)
Week 24～48 移行例	366 (95.6)	871 (96.5)	1237 (96.2)
Week 0～24 中止例	15 (3.9)	30 (3.3)	45 (3.5)
中止理由			
有害事象	5 (1.3)	13 (1.4)	18 (1.4)
効果不十分	1 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.2)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.3)
追跡不能	3 (0.8)	6 (0.7)	9 (0.7)
同意撤回	5 (1.3)	4 (0.4)	9 (0.7)
その他	0	2 (0.2)	2 (0.2)

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 安全性解析対象集団

Note: Subjects were summarized according to randomized treatment at PS0014 Baseline.

Note: A subject was considered to have completed Week 24 if they have either completed the Week 24 visit or received study medication from Week 24 onwards.

Note: 2 subjects, still ongoing in the study, completed Week 24 Visit but did not receive injections on Week 24 or onwards, and therefore did not start the Week 24 to Week 48 period.

PS0014 Interim CSR Table 1.2.1.1a

表 7.2-7　Week 24～48 の被験者の内訳−CA-SS

	BKZ 320mg Q8W/Q8W 群 N=383 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=131 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=772 n (%)	コホート A 全被験者 N=1286 n (%)
Week 24～48 移行例	366 (95.6)	131 (100)	740 (95.9)	1237 (96.2)
Week 48 完了例	90 (23.5)	40 (30.5)	256 (33.2)	386 (30.0)
Week 24～48 継続中	271 (70.8)	88 (67.2)	469 (60.8)	828 (64.4)
Week 48～144 移行例	90 (23.5)	40 (30.5)	254 (32.9)	384 (29.9)
Week 24～48 中止例	5 (1.3)	3 (2.3)	15 (1.9)	23 (1.8)
中止理由				
有害事象	4 (1.0)	2 (1.5)	1 (0.1)	7 (0.5)
効果不十分	0	1 (0.8)	3 (0.4)	4 (0.3)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
追跡不能	0	0	2 (0.3)	2 (0.2)
同意撤回	1 (0.3)	0	7 (0.9)	8 (0.6)
その他	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 安全性解析対象集団

Note: Subjects who switched from BKZ Q4W to Q8W at Week 24 were summarized in the Q4W/Q8Wgroup.

Note: A subject was considered to have completed the Week 48 if they had either completed the Week 48 visit or received study medication from Week 48 onwards.

Note: A subject was considered to start the Week 24 to Week 48 period if the first injection in the period on or after Week 24 visit was performed.

Note: 2 subjects, still ongoing in the study, completed the Week 48 visit but did not receive injections on Week 48 or onwards, and therefore did not start the Week 48 to Week 144 period.

PS0014 Interim CSR Table 1.2.1.2a

7.2.2.2　被験者背景

7.2.2.2.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（CA-SS）を表 7.2-8 に示した。

本試験の人口統計学的特性（先行試験のベースライン値）は、BKZ 320mg Q8W 群と BKZ 320mg Q4W 群でおおむね同様であった。全被験者の平均年齢は 45.4 歳（範囲：18～83 歳）であった。被験者の多くが男性（71.8%）、白人（85.2%）、非ヒスパニック又は非ラテン系（94.5%）であった。全被験者の体重の平均値は 89.66kg、BMI の平均値は 29.83kg/m^2 であった。

表 7.2-8　人口統計学的特性–CA-SS

		BKZ 320mg Q8W 群 N=383	BKZ 320mg Q4W 群 N=903	コホート A 全被験者 N=1286
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	45.2 (13.8) 45.0 18, 83	45.5 (13.2) 44.0 18, 81	45.4 (13.4) 45.0 18, 83
年齢カテゴリー[a]、 n (%)	18～65 歳未満 65～85 歳未満 85 歳以上	348 (90.9) 35 (9.1) 0	825 (91.4) 78 (8.6) 0	1173 (91.2) 113 (8.8) 0
年齢カテゴリー[b]、 n (%)	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	7 (1.8) 341 (89.0) 35 (9.1)	3 (0.3) 822 (91.0) 78 (8.6)	10 (0.8) 1163 (90.4) 113 (8.8)
性別、n (%)	男性 女性	265 (69.2) 118 (30.8)	658 (72.9) 245 (27.1)	923 (71.8) 363 (28.2)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	87.57 (21.11) 85.00 40.1, 182.3	90.55 (21.55) 88.40 42.1, 179.6	89.66 (21.45) 87.10 40.1, 182.3
体重カテゴリー、 n (%)	100kg 以下 100kg 超	288 (75.2) 95 (24.8)	627 (69.4) 276 (30.6)	915 (71.2) 371 (28.8)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	172.78 (9.58) 173.80 147.5, 200.0	173.36 (9.51) 174.30 145.0, 202.0	173.19 (9.53) 174.00 145.0, 202.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	29.24 (6.29) 28.05 16.1, 50.3	30.08 (6.63) 29.03 17.0, 55.8	29.83 (6.54) 28.73 16.1, 55.8
人種、n (%)	アメリカ先住民/ アラスカ先住民 アジア人 黒人 ハワイ先住民/その他太 平洋諸島系住民 白人 その他/混血	1 (0.3) 31 (8.1) 1 (0.3) 2 (0.5) 343 (89.6) 5 (1.3)	1 (0.1) 115 (12.7) 16 (1.8) 2 (0.2) 753 (83.4) 16 (1.8)	2 (0.2) 146 (11.4) 17 (1.3) 4 (0.3) 1096 (85.2) 21 (1.6)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系 非ヒスパニック 又は非ラテン系	20 (5.2) 363 (94.8)	51 (5.6) 852 (94.4)	71 (5.5) 1215 (94.5)

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 安全性解析対象集団、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
Note: Age was summarized from the age at the time of PS0014 study entry.
a EudraCT age categories
b clinicaltrials.gov age categories
PS0014 Interim CSR Table 3.1.1a

7.2.2.2.2 疾患特性

本試験のベースラインの疾患特性（CA-SS）を表 7.2-9 に示した。

本試験のベースラインの疾患特性（先行試験のベースライン値）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、先行試験の選択基準（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 26.4%及び 20.67 であった。IGA スコアは、2 例を除き、すべての被験者で 3 以上であった。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）であった。ベースラインの疾患特性は、BKZ 320mg Q8W 群と Q4W 群でおおむね同様であった。特筆すべき違いとして、BKZ 320mg Q4W 群と比較して BKZ 320mg Q8W 群では、IGA スコアが 4（BKZ 320mg Q8W 群 30.5%及び BKZ 320mg Q4W 群 35.1%、以降同順）及び爪病変あり（57.7%及び 62.1%）であった被験者の割合は小さかった。

表 7.2-9 ベースラインの疾患特性–CA-SS

	BKZ 320mg Q8W 群 N=383	BKZ 320mg Q4W 群 N=903	コホート A 全被験者 N=1286
病変 BSA (%)			
n	383	902	1285
平均値 (標準偏差)	25.7 (14.0)	26.7 (16.4)	26.4 (15.7)
中央値	21.0	21.0	21.0
最小値，最大値	10, 86	10, 97	10, 97
PASI スコア			
n	383	902	1285
平均値 (標準偏差)	20.74 (7.37)	20.64 (7.49)	20.67 (7.46)
中央値	18.60	18.60	18.60
最小値，最大値	12.0, 58.5	11.7, 53.4	11.7, 58.5
mNAPSI スコア [a]			
n	221	561	782
平均値 (標準偏差)	19.7 (17.7)	21.0 (21.7)	20.6 (20.6)
中央値	14.0	14.0	14.0
最小値，最大値	1, 91	1, 128	1, 128
PGADA スコア [b]			
n	383	901	1284
平均値 (標準偏差)	24.5 (28.8)	22.3 (27.5)	23.0 (27.9)
中央値	10.0	8.0	8.5
最小値，最大値	0, 100	0, 100	0, 100
DLQI スコア			
n	383	902	1285
平均値 (標準偏差)	10.8 (6.3)	10.4 (6.6)	10.5 (6.5)
中央値	10.0	9.0	9.0
最小値，最大値	0, 30	0, 30	0, 30
罹病期間 (年)			
n	383	903	1286
平均値 (標準偏差)	18.714 (12.307)	18.265 (12.620)	18.399 (12.525)
中央値	16.620	15.730	16.340
最小値，最大値	0.64, 67.45	0.45, 59.56	0.45, 67.45
罹病期間、n (%)			
中央値未満	186 (48.6)	457 (50.6)	643 (50.0)
中央値以上	197 (51.4)	446 (49.4)	643 (50.0)
中央値	16.620	15.730	16.340

表 7.2-9　ベースラインの疾患特性−CA-SS（続き）

	BKZ 320mg Q8W 群 N=383 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=903 n (%)	コホート A 全被験者 N=1286 n (%)
IGA スコア、n (%)			
2 (軽度)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
3 (中等度)	266 (69.5)	584 (64.7)	850 (66.1)
4 (重度)	117 (30.5)	317 (35.1)	434 (33.7)
PASI スコアカテゴリー、n (%)			
20 未満	228 (59.5)	541 (59.9)	769 (59.8)
20 以上	155 (40.5)	361 (40.0)	516 (40.1)
欠測	0	1 (0.1)	1 (0.1)
爪病変、n (%)			
あり	221 (57.7)	561 (62.1)	782 (60.8)
なし	162 (42.3)	342 (37.9)	504 (39.2)
頭皮病変、n (%)			
あり	365 (95.3)	832 (92.1)	1197 (93.1)
なし	18 (4.7)	71 (7.9)	89 (6.9)
掌蹠病変、n (%)			
あり	149 (38.9)	345 (38.2)	494 (38.4)
なし	234 (61.1)	558 (61.8)	792 (61.6)
過去の生物学的製剤の使用、n (%)			
あり	150 (39.2)	359 (39.8)	509 (39.6)
なし	233 (60.8)	544 (60.2)	777 (60.4)
過去の TNF 阻害薬の使用、n (%)			
あり	50 (13.1)	132 (14.6)	182 (14.2)
なし	333 (86.9)	771 (85.4)	1104 (85.8)
過去の生物学的製剤の一次無効、n (%)			
あり	1 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.3)
なし	382 (99.7)	900 (99.7)	1282 (99.7)
光線療法又は化学療法の経験、n (%)			
あり	161 (42.0)	362 (40.1)	523 (40.7)
なし	222 (58.0)	541 (59.9)	763 (59.3)
乾癬に対する全身療法の経験、n (%)			
あり	304 (79.4)	713 (79.0)	1017 (79.1)
なし	79 (20.6)	190 (21.0)	269 (20.9)

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 安全性解析対象集団
Note: Duration of disease (years)=(Date of randomization−date of onset of plaque psoriasis)/365.25
a mNAPSI total score for subjects with nail involvement (ie, mNAPSI>0)
b PGADA for arthritis VAS score
PS0014 Interim CSR Table 3.2.1a

7.2.2.3　安全性

7.2.2.3.1　曝露状況

Week 48 までの治験薬の曝露状況（CA-SS）を表 7.2-10 に示した。

Week 48 までの治験薬曝露期間の中央値は、BKZ 320mg Q8W 群 253.0 日及び BKZ 320mg Q4W 群 281.0 日であった。リスク曝露期間は、BKZ 320mg Q8W 群と比較して BKZ 320mg Q4W 群で被験者数が多いことから予測されたとおり、BKZ 320mg Q8W 群 328.4 人年及び BKZ 320mg Q4W 群 668.0 人年であった。

なお、データカットオフ時点では、多数の被験者が Week 48 を完了しておらず、試験を継続中であった（表 7.2-7）。

表 7.2-10　Week 48 までの治験薬の曝露状況−CA-SS

	BKZ 320mg Q8W 群 N=514	BKZ 320mg Q4W 群 N=903	コホート A 全被験者 N=1286
治験薬の曝露期間（日）、n	514	903	1286
平均値 (標準偏差)	231.0 (88.2)	265.8 (69.2)	279.0 (58.8)
中央値	253.0	281.0	282.0
最小値，最大値	1, 344	1, 354	1, 354
総曝露期間 (人年)	325.1	657.1	982.2
リスク曝露期間 (人年)	328.4	668.0	998.7

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 安全性解析対象集団
Note: Study medication duration was defined as date of last dose of bimekizumab−Date of first dose of bimekizumab in PS0014+28 for Q4W dosing interval. Study medication duration was defined as Date of last dose of bimekizumab−Date of first dose of bimekizumab in PS0014+56 for Q8W dosing interval. Total study medication duration was a subset of total time at risk excluding nontreated periods.
PS0014 Interim CSR Table 5.1.1a

7.2.2.3.2　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（CA-SS）については、M 2.7.4.7 項に示した。

7.2.2.3.2.1　有害事象発現例数の概要

有害事象発現例数の概要（CA-SS）を表 7.2-11 に示した。

有害事象は、全体で 906 例（70.5%）に発現した。すべての有害事象発現率は、BKZ 320mg Q8W 群（59.1%、304/514 例）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（71.0%、641/903 例）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低く、いずれの投与群でも同程度であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、全体で 336 例（26.1%）に認められ、その発現率は BKZ 320mg Q8W 群（19.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（27.8%）で高かった。データカットオフ時点で死亡及び死亡に至った有害事象が 3 例（BKZ 320mg Q8W 群 2 例、BKZ 320mg Q4W 群 1 例）に認められた。

表 7.2-11　有害事象発現例数の概要−CA-SS

	BKZ 320mg Q8W 群 N=514 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W 群 N=903 n (%) [#]	コホート A 全被験者 N=1286 n (%) [#]
すべての有害事象	304 (59.1) [804]	641 (71.0) [1937]	906 (70.5) [2741]
重篤な有害事象	19 (3.7) [23]	47 (5.2) [65]	66 (5.1) [88]
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (1.9) [10]	15 (1.7) [16]	25 (1.9) [26]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	100 (19.5) [164]	251 (27.8) [494]	336 (26.1) [658]
高度の有害事象	14 (2.7) [18]	37 (4.1) [56]	51 (4.0) [74]
死亡	2 (0.4) [2]	1 (0.1) [1]	3 (0.2) [3]
死亡に至った有害事象	2 (0.4) [2]	1 (0.1) [1]	3 (0.2) [3]

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 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 who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: TEAEs with a missing relationship to study drug were counted as 'Related.' TEAEs with a missing intensity were counted as 'Severe.'
Note: Subjects who switched from Q4W to Q8W at Week 24 appear in both columns.
PS0014 Interim CSR Table 8.1.1.1a

7.2.2.3.2.2　比較的よくみられる有害事象

本試験で認められた有害事象のうち基本語（PT）別の発現率がいずれかの投与群で 5%以上の有害事象を表 7.2-12（CA-SS）に示した。

曝露期間で補正した 100 人年あたりのすべての有害事象発現率は、BKZ 320mg Q8W 群 167.72/100 人年及び BKZ 320mg Q4W 群 196.35/100 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」（52.1%）で、次いで「皮膚および皮下組織障害」（15.1%）、「胃腸障害」（11.2%）であった。投与群別の発現率では、「感染症および寄生虫症」は BKZ 320mg Q8W 群（40.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（53.2%）で高く、「皮膚および皮下組織障害」及び「胃腸障害」は BKZ 320mg Q8W 群（12.3%及び 7.8%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（15.0%及び 11.6%）でやや高かった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.1a）。

最もよくみられた基本語（PT）は鼻咽頭炎（17.6%）であり、次いで口腔カンジダ症（12.2%）、上気道感染（8.5%）であった。鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症の発現率は BKZ 320mg Q8W 群（12.8%及び 7.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（17.8%及び 14.0%）で高く、上気道感染の発現率は BKZ 320mg Q8W 群（8.2%）及び BKZ 320mg Q4W 群（7.4%）で同程度であった。

表 7.2-12　有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）−CA-SS

SOC PT	BKZ 320mg Q8W 群 N=514 100 人年=3.28 n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg Q4W 群 N=903 100 人年=6.68 n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	コホート A 全被験者 N=1286 100 人年=9.99 n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
すべての有害事象	304 (59.1) [804] 167.72 (149.39, 187.67)	641 (71.0) [1937] 196.35 (181.44, 212.15)	906 (70.5) [2741] 184.35 (172.54, 196.75)
感染症および寄生虫症	210 (40.9) [371] 89.80 (78.07, 102.81)	480 (53.2) [996] 110.61 (100.93, 120.96)	670 (52.1) [1367] 102.45 (94.84, 110.51)
鼻咽頭炎	66 (12.8) [82] 21.95 (16.98, 27.93)	161 (17.8) [207] 27.01 (23.00, 31.52)	226 (17.6) [289] 25.28 (22.09, 28.80)
口腔カンジダ症	37 (7.2) [59] 11.82 (8.32, 16.29)	126 (14.0) [186] 20.68 (17.23, 24.62)	157 (12.2) [245] 17.10 (14.53, 19.99)
上気道感染	42 (8.2) [46] 13.47 (9.71, 18.21)	67 (7.4) [74] 10.49 (8.13, 13.32)	109 (8.5) [120] 11.45 (9.40, 13.81)

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 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: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: Based on subject-years at risk in PS0014 only.
Note: Subjects who switched from Q4W to Q8W at Week 24 appear in both columns.
PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.1a

7.2.2.3.2.3　重症度別の有害事象

本試験で認められた有害事象のほとんどは、いずれの投与群でも重症度が軽度又は中等度であった。高度の有害事象発現率（CA-SS）は全体的に低く（51/1286 例、4.0%）、BKZ 320mg Q8W 群（14/514 例、2.7%）と BKZ 320mg Q4W 群（37/903 例、4.1%）で同程度であった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.9a）。

全体で 2 例以上に発現した高度の有害事象は、心筋梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症、四肢膿瘍、齲歯及び急性腎障害（各 2 例、0.2%）で、このうち、肺塞栓症、四肢膿瘍、齲歯及び急性腎

障害は BKZ 320mg Q4W 群の各 2 例（各 0.2%）に認められた。この他に 2 例以上に発現した高度の有害事象は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.9a）。

7.2.2.3.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

本試験で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 0.5%以上の有害事象を表 7.2-13（CA-SS）に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、全体で 336 例（26.1%）に認められ、その発現率は、BKZ 320mg Q8W 群（19.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（27.8%）で高かった。治験薬と関連ありと判断された有害事象の最もよくみられた PT は口腔カンジダ症（10.6%）であり、BKZ 320mg Q8W 群（7.0%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（11.7%）でわずかに高かった。次いで発現率の高かった PT は、鼻咽頭炎 3.8%（BKZ 320mg Q8W 群 2.3%、BKZ 320mg Q4W 群 4.1%、以降同順）及び口腔真菌感染 1.5%（0.6%、1.8%）であり、いずれの発現率も投与群間で同程度であった。

表 7.2-13　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 0.5%以上）−CA-SS

SOC PT	BKZ 320mg Q8W N=514 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W N=903 n (%) [#]	コホート A 全被験者 N=1286 n (%) [#]
治験薬と関連ありと判断されたすべての有害事象	100 (19.5) [164]	251 (27.8) [494]	336 (26.1) [658]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.0) [8]	12 (1.3) [15]	17 (1.3) [23]
注射部位疼痛	3 (0.6) [3]	2 (0.2) [3]	5 (0.4) [6]
感染症および寄生虫症	81 (15.8) [127]	221 (24.5) [383]	290 (22.6) [510]
口腔カンジダ症	36 (7.0) [55]	106 (11.7) [149]	136 (10.6) [204]
鼻咽頭炎	12 (2.3) [16]	37 (4.1) [45]	49 (3.8) [61]
口腔真菌感染	3 (0.6) [3]	16 (1.8) [22]	19 (1.5) [25]
上気道感染	8 (1.6) [9]	6 (0.7) [6]	14 (1.1) [15]
尿路感染	0	10 (1.1) [16]	10 (0.8) [16]
口腔ヘルペス	4 (0.8) [4]	5 (0.6) [6]	9 (0.7) [10]
結膜炎	2 (0.4) [2]	6 (0.7) [8]	8 (0.6) [10]
毛包炎	3 (0.6) [4]	5 (0.6) [6]	8 (0.6) [10]
口角口唇炎	2 (0.4) [2]	5 (0.6) [6]	7 (0.5) [8]
中咽頭カンジダ症	2 (0.4) [2]	5 (0.6) [7]	7 (0.5) [9]
副鼻腔炎	0	6 (0.7) [6]	6 (0.5) [6]
皮膚カンジダ	2 (0.4) [2]	5 (0.6) [5]	7 (0.5) [7]
気管支炎	0	5 (0.6) [5]	5 (0.4) [5]
体部白癬	3 (0.6) [3]	1 (0.1) [1]	4 (0.3) [4]

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 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 that category.
Note: Each subject was counted once within each SOC and PT according to the maximum relationship for all TEAEs within that SOC or PT.
Note: Drug-related TEAEs were those with a relationship of "Related" or those with missing responses.
Note: Subjects who switched from Q4W to Q8W at Week 24 appear in both columns.
PS0014 Interim CSR Table 8.1.6a and Table 8.1.16a

7.2.2.3.2.5 死亡

本試験では 3 例（BKZ 320mg Q8W 群 2 例、BKZ 320mg Q4W 群 1 例）の死亡が報告された。BKZ 320mg Q8W 群の 2 例はそれぞれ心筋梗塞及び循環虚脱、BKZ 320mg Q4W 群の 1 例は心肺不全の有害事象により死亡した。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。いずれの被験者も心血管系のリスク因子を有しており、いずれの事象も重大な心血管系事象と判断された（PS0014 Interim CSR Table 8.1.5a、Listing 2.5.2a、Listing 7.5.3a、Listing 7.6a）。

死亡及び死亡に至った有害事象の詳細は 7.2.2.8.1 項に示した。

7.2.2.3.2.6 重篤な有害事象

本試験で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 7.2-14（CA-SS）に示した。重篤な有害事象の詳細は 7.2.2.8.2 項に示した。

重篤な有害事象発現率は全体的に低く（5.1%）、BKZ 320mg Q8W 群（3.7%）及び BKZ 320mg Q4W 群（5.2%）で同程度であった。全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、四肢膿瘍及び肺塞栓症が BKZ 320mg Q4W 群の各 2 例（各 0.2%）、心房細動、心筋梗塞、結腸癌及び深部静脈血栓症が BKZ 320mg Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W 群の各 1 例（それぞれ 0.2%及び 0.1%）に認められた。BKZ 320mg Q4W 群の 3 例に、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象（眼帯状疱疹及びブドウ球菌皮膚感染：各 1 例、小腸炎、喉頭潰瘍及び咽頭潰瘍：同一被験者 1 例）が認められた。BKZ 320mg Q8W 群では、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.17a、Listing 7.6a）。

表 7.2-14 重篤な有害事象（全体で 2 例以上）−CA-SS

SOC PT	BKZ 320mg Q8W 群 N=514 100 人年=3.28 n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg Q4W 群 N=903 100 人年=6.68 n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	コホート A 全被験者 N=1286 100 人年=9.99 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	19 (3.7) [23] 5.87 (3.53, 9.17)	47 (5.2) [65] 7.24 (5.32, 9.63)	66 (5.1) [88] 6.78 (5.24, 8.63)
感染症および寄生虫症	0	8 (0.9) [8] 1.21 (0.52, 2.38)	8 (0.6) [8] 0.80 (0.35, 1.59)
四肢膿瘍	0	2 (0.2) [2] 0.30 (0.04, 1.08)	2 (0.2) [2] 0.20 (0.02, 0.72)
心臓障害	3 (0.6) [3] 0.91 (0.19, 2.67)	5 (0.6) [6] 0.75 (0.24, 1.75)	8 (0.6) [9] 0.80 (0.35, 1.58)
心房細動	1 (0.2) [1] 0.30 (0.01, 1.70)	1 (0.1) [1] 0.15 (0.00, 1.83)	2 (0.2) [2] 0.20 (0.02, 0.72)
心筋梗塞	1 (0.2) [1] 0.30 (0.01, 1.70)	1 (0.1) [1] 0.15 (0.00, 1.83)	2 (0.2) [2] 0.20 (0.02, 0.72)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.8) [4] 1.22 (0.33, 3.12)	4 (0.4) [4] 0.60 (0.16, 1.53)	8 (0.6) [8] 0.80 (0.35, 1.58)
結腸癌	1 (0.2) [1] 0.30 (0.01, 1.70)	1 (0.1) [1] 0.15 (0.00, 0.83)	2 (0.2) [2] 0.20 (0.02, 0.72)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.4) [2] 0.61 (0.07, 2.20)	4 (0.4) [5] 0.60 (0.16, 1.54)	6 (0.5) [7] 0.60 (0.22, 1.31)
肺塞栓症	0	2 (0.2) [2] 0.30 (0.04, 1.08)	2 (0.2) [2] 0.20 (0.02, 0.72)

表 7.2-14　重篤な有害事象（全体で 2 例以上）−CA-SS（続き）

SOC PT	BKZ 320mg Q8W 群 N=514 100 人年=3.28 n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	BKZ 320mg Q4W 群 N=903 100 人年=6.68 n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	コホート A 全被験者 N=1286 100 人年=9.99 n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
血管障害	2 (0.4) [2] 0.61 (0.07, 2.20)	(0.3) [3] 0.45 (0.09, 1.31)	5 (0.4) [5] 0.50 (0.16, 1.17)
深部静脈血栓症	1 (0.2) [1] 0.30 (0.01, 1.70)	1 (0.1) [1] 0.15 (0.00, 0.83)	2 (0.2) [2] 0.20 (0.02, 0.72)

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 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 serious TEAE within SOC/PT.
Note: [#] was the number of individual occurrences of the serious TEAE.
Note: Subjects who switched from Q4W to Q8W at Week 24 appear in both columns.
PS0014 Interim CSR Table 8.1.3.1a

7.2.2.3.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（CA-SS）は全体的に低く（1.9%）、BKZ 320mg Q8W 群（1.9%）及び BKZ 320mg Q4W 群（1.7%）で同程度であった。全体で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、精神医学的評価異常（BKZ 320mg Q4W 群 2 例）及び結腸癌（BKZ 320mg Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W 群各 1 例）であった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.4.1a）。

7.2.2.3.2.8　その他の注目すべき有害事象

（1）　感染症

1）　重篤な感染症

重篤な感染症の有害事象発現率（CA-SS）は全体的に低く、BKZ 320mg Q4W 群（8 例、0.9%）のみで認められた。2 例以上に認められた重篤な感染症の有害事象（PT）は、四肢膿瘍のみであった。重篤な感染症の有害事象の転帰はいずれも回復であり、試験中止に至った重篤な感染症の有害事象は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.3.1a、Listing 7.5.1a）。

2）　日和見感染症（結核を含む）

BKZ 320mg Q4W 群の 1 例（0.1%）に重篤な眼帯状疱疹が認められた。本事象の重症度は高度で、治験薬と関連ありと判断された。本事象の転帰は回復であり、試験中止に至らなかった。その他の日和見感染は、いずれも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（PS0014 Interim CSR Table 8.2.2a、Listing 7.5.1a）。

3）　真菌感染症

真菌感染症の有害事象発現率（CA-SS）は全体で 17.8%（229/1286 例）で、BKZ 320mg Q8W 群（61/514 例、11.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（176/903 例、19.5%）で高かった。全体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（157/1286 例、12.2%）であり、投

与群別の発現率は BKZ 320mg Q8W 群（37/514 例、7.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（126/903 例、14.0%）で高かった。真菌感染症は限局性の粘膜真菌症で、主に口腔真菌症であった。全身性の真菌感染症は認められなかった。ほとんどの真菌感染症の重症度は軽度又は中等度であり、試験中止に至った事象は認められなかった。1 例に高度の真菌感染症の有害事象（口腔カンジダ症）が発現した。別の 1 例は真菌感染症の有害事象（口腔真菌感染）により試験を中止した（PS0014 Interim CSR Table 8.2.1a、Listing 7.5.1a）。

（2） 悪性腫瘍（詳細不明の腫瘍を含む）

悪性腫瘍の有害事象発現率（CA-SS）は全体で 0.8%（10/1286 例）で、BKZ 320mg Q8W 群 1.0%（5/514 例）及び BKZ 320mg Q4W 群 0.6%（5/903 例）であった。データカットオフ時点で認められた非黒色腫皮膚がんを除く悪性腫瘍の有害事象は、結腸癌 2 例、遠隔転移を伴う結腸癌 1 例、遠隔転移を伴う結腸直腸癌 1 例、遠隔転移を伴う気管支癌 1 例、膀胱移行上皮癌 1 例、肺扁平上皮癌 1 例の計 7 例（0.5%）であり、投与群別の発現率は BKZ 320mg Q8W 群 0.8%（4/514 例）及び BKZ 320mg Q4W 群 0.3%（3/903 例）で、同程度であった。この 7 例はいずれも重篤であり、治験薬と関連なしと判断された。7 例中 6 例は悪性腫瘍の有害事象のため試験を中止した。データカットオフ時点で、7 例中 4 例の悪性腫瘍の有害事象の転帰は未回復で、残りの 3 例は軽快であった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.3a、Table 8.2.4a、Listing 7.2a）。

（3） 重大な心血管系事象

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全体で 7/1286 例（0.5%）に認められ、その内訳は心突然死 2 例、その他の心血管死 1 例、非致死性の虚血性脳卒中 3 例、非致死性の心筋梗塞 1 例であった。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。7 例の被験者は、いずれも心血管系のリスク因子を有していた。7 例中 3 例は死亡し、残りの 4 例は試験中止に至らず、転帰は回復であった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.5.1a～Table 8.2.5.3a、Listing 7.5.3a）。

（4） 好中球減少症

好中球減少症の有害事象発現率（CA-SS）は全体で 0.2%（3/1286 例）と低く、投与群間で同程度であった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.6a）。

（5） 炎症性腸疾患

BKZ 320mg Q8W 群の 1 例に炎症性腸疾患の有害事象（クローン病、既往歴なし）が発現した（PS0014 Interim CSR Table 8.2.8a）。本事象は非重篤、重症度は軽度で、治験薬と関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。本事象の転帰はデータカットオフ時点で未回復であった（PS0014 Interim CSR Listing 7.2a、Listing 1.1.4a）。

（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

データカットオフ時点では、アナフィラキシー反応は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.9.1a）。

2） 過敏症反応

過敏症反応の有害事象発現率（CA-SS）は全体で 8.1%（104/1286 例）で、投与群別の発現率は BKZ 320mg Q8W 群（7.4%、38/514 例）と BKZ 320mg Q4W 群（7.5%、68/903 例）で同程度であった。全体で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（1.9%）で、次いで湿疹（1.3%）及び皮膚炎（1.0%）であり、いずれも投与群別の発現率は BKZ 320mg Q8W 群と BKZ 320mg Q4W 群で同程度であった。過敏症反応の有害事象のうち、重症度が高度の事象が全体で 4 例に認められ、治験薬の投与中止に至った事象が全体で 3 例に認められた。重篤な過敏症反応の有害事象が 4 例［アナフィラキシーショック（虫刺され）、アトピー性皮膚炎、循環虚脱、皮膚炎］に認められ、そのうち 1 例は、過敏症反応と関連するエビデンスが不明な循環虚脱により死亡した。その他の過敏症反応の有害事象はいずれも重症度が軽度又は中等度で非重篤であり、ほとんどの事象が治験薬と関連なしと判断された（PS0014 Interim CSR Table 8.2.9.2.1a、Table 8.2.9.2.2a、Listing 7.5.1a）。

3） 注射部位反応

注射部位反応の有害事象発現率（CA-SS）は全体で 1.5%（19/1286 例）と低く、投与群間で同程度であった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.1a）。

（7） 肝臓系事象

肝臓系事象の有害事象発現率（CA-SS）は全体で 2.0%（26/1286 例）と低く、BKZ 320mg Q8W 群（11/514 例、2.1%）と BKZ 320mg Q4W 群（16/903 例、1.8%）で同程度であった。高度及び重篤な肝臓系事象の有害事象は認められず、ほとんどの事象では試験中止に至らなかった。BKZ 320mg Q8W 群の 1 例（0.2%）が、肝臓系事象の有害事象（肝機能検査値上昇）により試験を中止した（PS0014 Interim CSR Table 8.2.10a、Table 8.1.4.1a、Listing 7.5.1a）。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（PS0014 Interim CSR Table 9.1.2.3a）。

（8） 新型コロナウイルス感染症の影響

有害事象の種類及び発現率における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重大な影響は認められなかった。コロナウイルス感染症関連の有害事象は、全体で 2 例（コロナウイルス感染及びコロナウイルス検査陽性、各 1 例）に認められた。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度及び中等度であった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.3a、Listing 7.2a）。

7.2.2.3.2.9 臨床検査値

（1） 血液学的検査

データカットオフ時点では、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（PS0014 Interim CSR Table 9.1.1.1a）。

各被験者における血液学的検査値の変動（CA-SS）は、ほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 への変動であり、ベースラインからいずれかのグレードに検査値が変動した被験者の割合（CA-SS）は、投与群間でおおむね同程度であった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.3.1a、Table 9.1.4.1a）。

血液学的検査に関する顕著な異常値が認められた被験者の割合（CA-SS）は全体で 1.0%（13/1279 例）と小さく、BKZ 320mg Q8W 群（0.8%）と BKZ 320mg Q4W 群（1.0%）で同程度であった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に、高度の好中球減少症が発現した。本事象は Week 40 に発現し、データカットオフ時点で転帰は未回復であった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.2.1a、Listing 7.5.1a）。

（2） 血液生化学検査

データカットオフ時点では、血液生化学検査及び肝機能検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.1.2a、Table 9.1.1.3a）。

各被験者における血液生化学検査値の変動（CA-SS）は、ほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 への変動であり、ベースラインからいずれかのグレードに検査値が変動した被験者の割合（CA-SS）は、投与群間でおおむね同程度であった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.3.2a、Table 9.1.4.2a）。

肝機能検査に関する顕著な異常値が認められた被験者の割合（CA-SS）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認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.2.3a）。

2 例以上に発現した血液生化学検査に関連する有害事象（PT）は、肝酵素上昇（10/1286 例、0.8%）、トランスアミナーゼ上昇（4/1286 例、0.3%）、脂肪肝（3/1286 例、0.2%）、肝機能検査値上昇（3/1286 例、0.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2/1286 例、0.2%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2/1286 例、0.2%）であった。これらの事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、ほとんどの事象は試験中止に至らなかった。BKZ 320mg Q8W 群の 1 例が、肝機能検査値上昇により試験を中止した。これら以外に、2 例以上に発現した血液生化学検査に関連する有害事象は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.10a、Listing 7.5.1a）。

7.2.2.3.2.10 バイタルサイン

データカットオフ時点では、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（PS0014 Interim CSR Table 9.2.1a）。

バイタルサインに関する顕著な異常所見が認められた被験者の割合（CA-SS）は小さく、特筆すべき傾向は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 9.2.2a）。

7.2.2.3.2.11 12 誘導心電図

データカットオフ時点では、心電図検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 9.3.2a）。

7.2.2.3.2.12 自殺評価

自殺念慮及び自殺行為の有害事象と判定された事象は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.7a）。

コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）で自殺傾向を示す異常スコアが認められた被験者は少なく、BKZ 320mg Q8W 群（7 例、1.4%）及び BKZ 320mg Q4W 群（7 例、0.8%）で同程度であった（PS0014 Interim CSR Table 9.4.2a）。うつ病を示す PHQ-9 スコアは、BKZ 320mg Q4W 群の 3 例（0.4%）がいずれかの評価時点で 20 以上であった。このうち 2 例が、非重篤な精神医学的評価異常の有害事象により試験を中止した。残りの 1 例は、発疹により試験を中止し、試験中止来院時の PHQ-9 スコアが高値であった。本事象は、データカットオフ時点で判定されていない（PS0014 Interim CSR Table Table 9.5.2a、Listing 7.7.2a、Listing 9.5a）。

7.2.2.4 有効性

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、コホート B の最後に組み入れられた被験者が Week 48 を完了した時点までの結果が含まれる。コホート B と比較してコホート A では被験者の登録完了が遅かったため、コホート A のほとんどの被験者はデータカットオフまでに Week 24～48 の評価を完了していなかった。このため、すべての有効性評価項目で、コホート B と比較してコホート A では Week 48 までの評価を完了した被験者数が少なかったものの、多くの評価項目で高い有効性及び改善率を維持した。

7.2.2.4.1 PASI90 改善率

PASI90 改善率（CA-FAS-NRI 及び OC）を表 7.2-15 に、PASI90 改善率の推移（CA-FAS-NRI）を先行試験と本試験の投与群別に図 7.2-2 に示した。

本試験のベースラインに PASI90 改善を達成（先行試験のベースラインから PASI スコアが 90%以上改善）していた被験者の割合は、BKZ 320mg Q8W 群（99.2%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（86.0%）で小さかった。これは BKZ 320mg Q4W 群に、先行試験で PASI90 改善を達成しなかった被験者が割り付けられる試験デザインであったためと考えられた。PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q8W 群ではベースラインの高い改善率が Week 12（91.4%）及び Week 24（90.1%）まで持続し、BKZ 320mg Q4W 群ではベースラインから Week 12（91.2%）にかけて上昇し、Week 24（89.2%）まで持続した。

先行試験と本試験の投与群別では、PASI90 改善率は Week 24 までに改善又はおおむね持続した。

PASI90 改善率に対する COVID-19 に起因する来院中止又は許容範囲外来院の影響を評価した結果、本試験のベースラインから Week 24 までに影響は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 6.1.6.1a、Table 6.1.6.2a）。

表 7.2-15　PASI90 改善率−CA-FAS（NRI 及び OC）

	BKZ 320mg Q8W 群 N=383	BKZ 320mg Q4W 群 N=902	コホート A 全被験者 N=1285
PS0014 Baseline			
n (%)	380 (99.2)	776 (86.0)	1156 (90.0)
n/Nsub (%)	380/383 (99.2)	776/902 (86.0)	1156/1285 (90.0)
Week 4			
n (%)	370 (96.6)	807 (89.5)	1177 (91.6)
n/Nsub (%)	370/375 (98.7)	807/874 (92.3)	1177/1249 (94.2)
Week 12			
n (%)	350 (91.4)	823 (91.2)	1173 (91.3)
n/Nsub (%)	350/363 (96.4)	823/867 (94.9)	1173/1230 (95.4)
Week 24			
n (%)	345 (90.1)	805 (89.2)	1150 (89.5)
n/Nsub (%)	345/356 (96.9)	805/856 (94.0)	1150/1212 (94.9)
Week 48			
n/Nsub (%)	87/90 (96.7)	274/289 (94.8)	361/379 (95.3)

BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Subjects with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%) row.

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

Note: PASI90 was defined as an improvement (reduction) of at least 90% in the PASI score compared with Feeder Study Baseline.

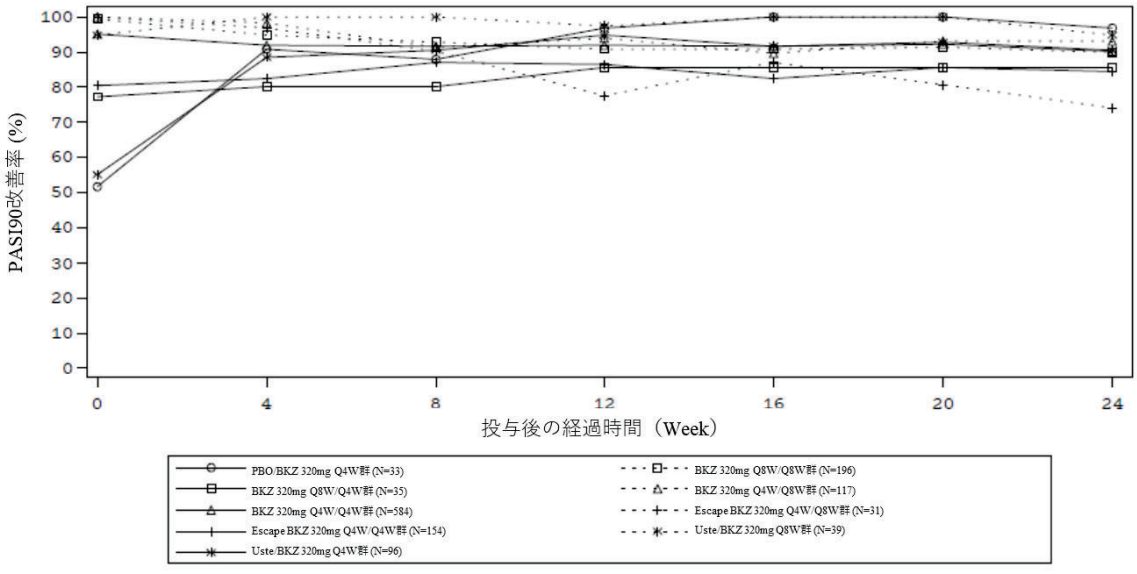
Note: Feeder Study Baseline was defined as the last valid measurement before study medication administration in the Feeder Study.

Note: Since the majority of subjects in Cohort A did not finish Week 48 at the time this interim report was written, Week 48 results calculated with NRI are only presented in Table 6.1.2a.

Note: Subjects who started with BKZ 320mg Q4W and who achieved PASI90 at Week 24 could be switched to BKZ 320mg Q8W.

PS0014 Interim CSR Table 6.1.2a

図 7.2-2　先行試験と本試験の投与群別の PASI90 改善率の推移−CA-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、Uste：ウステキヌマブ

Note: PASI90 was defined as an improvement (reduction) of at least 90% in the PASI score compared to Feeder Study Baseline.

PS0014 Interim CSR Figure 1.1.1a

7.2.2.4.2　IGA 0/1 改善率

IGA 0/1 改善率（CA-FAS-NRI 及び OC）を表 7.2-16 に、IGA 0/1 改善率の推移（CA-FAS-NRI）を先行試験と本試験の投与群別に図 7.2-3 に示した。

本試験のベースラインに IGA 0/1 改善を達成（先行試験のベースラインから IGA スコアが 2 以上改善し、評価時点でスコア 0 又は 1）していた被験者の割合は、BKZ 320mg Q8W 群（96.9%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（87.5%）で小さかった。IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q8W 群ではベースラインの高い改善率が Week 12（90.6%）及び Week 24（88.3%）まで持続し、BKZ 320mg Q4W 群ではベースラインから Week 12（89.1%）にかけて持続し、高い改善率のまま Week 24（87.5%）まで持続した。

先行試験と本試験の投与群別では、IGA 0/1 改善率は Week 24 までに改善又はおおむね持続した。

IGA 0/1 改善率に対する COVID-19 に起因する来院中止又は許容範囲外来院の影響を評価した結果、本試験のベースラインから Week 24 までに影響は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 6.6.6.1a、Table 6.6.6.2a）。

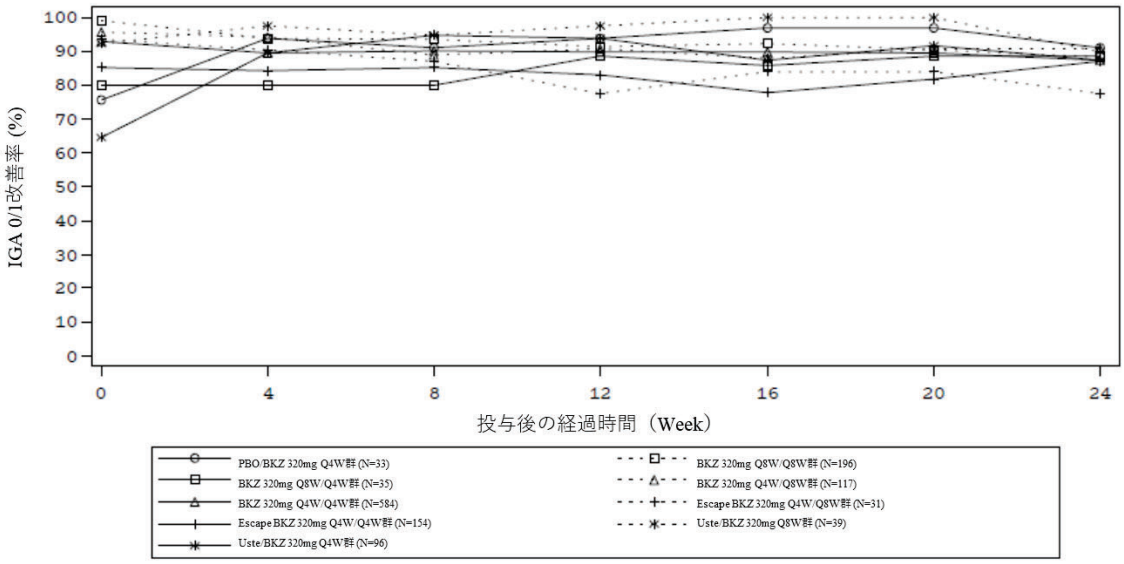
表 7.2-16　IGA 0/1 改善率–CA-FAS（NRI 及び OC）

	BKZ 320mg Q8W 群 N=383	BKZ 320mg Q4W 群 N=902	コホート A 全被験者 N=1285
PS0014 Baseline n (%) n/Nsub (%)	 371 (96.9) 371/383 (96.9)	 789 (87.5) 789/902 (87.5)	 1160 (90.3) 1160/1285 (90.3)
Week 4 n (%) n/Nsub (%)	 360 (94.0) 360/375 (96.0)	 797 (88.4) 797/874 (91.2)	 1157 (90.0) 1157/1249 (92.6)
Week 12 n (%) n/Nsub (%)	 347 (90.6) 347/362 (95.9)	 804 (89.1) 804/865 (92.9)	 1151 (89.6) 1151/1227 (93.8)
Week 24 n (%) n/Nsub (%)	 338 (88.3) 338/356 (94.9)	 789 (87.5) 789/855 (92.3)	 1127 (87.7) 1127/1211 (93.1)
Week 48 n/Nsub (%)	 86/90 (95.6)	 266/289 (92.0)	 352/379 (92.9)

BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Subjects with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%) row.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of subjects with a nonmissing measurement at the given week, and percentages were calculated accordingly.
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 Feeder Study Baseline at visit time point. Only subjects with an IGA of 2 or greater at Feeder Study Baseline were included.
Note: Feeder Study Baseline was defined as the last valid measurement before study medication administration in the Feeder Study.
Note: Since the majority of participants in Cohort A did not finish Week 48 at the time this interim report was written, Week 48 results calculated with NRI are only presented in Table 6.6.2a.
Note: Subjects who started with BKZ 320mg Q4W and who achieved PASI90 at Week 24 could be switched to BKZ 320mg Q8W.
PS0014 Interim CSR Table 6.6.2a

図 7.2-3　先行試験と本試験の投与群別の IGA 0/1 改善率の推移−CA-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、Uste：ウステキヌマブ
Note: IGA 0/1 response was defined when a IGA score was 0 or 1 with at least a 2-category improvement relative to Feeder Study Baseline. Only participants with an IGA of 2 or greater at Feeder Study Baseline were included.
PS0014 Interim CSR Figure 1.3.2a

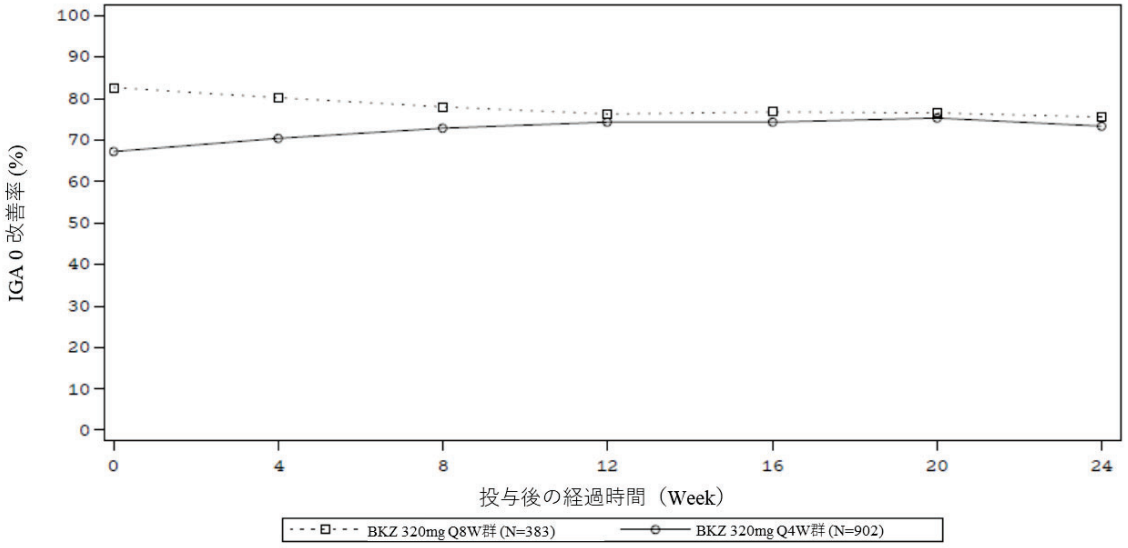
7.2.2.4.3　IGA 0 改善率

IGA 0 改善率の推移（CA-FAS-NRI）を、本試験の投与群別に図 7.2-4 に、先行試験と本試験の投与群別に図 7.2-5 に示した。

本試験のベースラインに IGA 0 改善を達成（先行試験のベースラインから IGA スコアが 2 以上改善し、評価時点でスコア 0）していた被験者の割合は、BKZ 320mg Q8W 群（82.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（67.2%）で小さかった。IGA 0 改善率は、BKZ 320mg Q8W 群ではベースラインの高い改善率が Week 12（76.2%）及び Week 24（75.5%）まで持続し、BKZ 320mg Q4W 群ではベースラインから Week 12（74.4%）にかけて上昇し、高い改善率のまま Week 24（73.4%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.5.2a）。

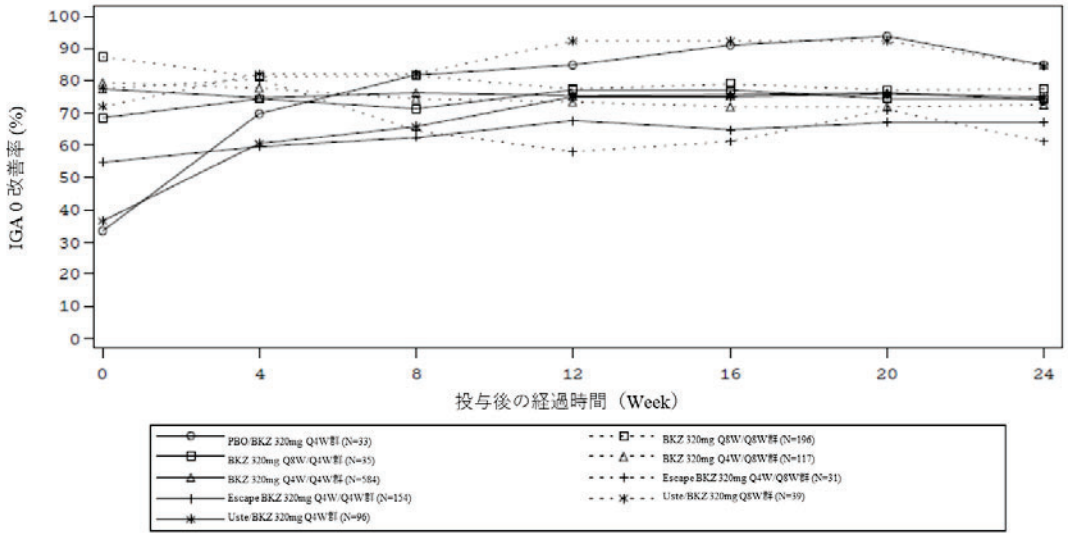
先行試験と本試験の投与群別では、IGA 0 改善率は Week 24 までに改善又はおおむね持続した。

図 7.2-4　本試験の投与群別の IGA 0 改善率の推移–CA-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: IGA 0 response was defined when IGA score was 0 with at least 2-category improvement relative to Feeder Study Baseline. Only subjects with an IGA of 2 or greater at Feeder Study Baseline were included.
PS0014 Interim CSR Figure 1.3.3a

図 7.2-5　先行試験と本試験の投与群別の IGA 0 改善率の推移–CA-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、Uste：ウステキヌマブ
Note: IGA 0 response was defined when IGA score was 0 with at least 2-category improvement relative to Feeder Study Baseline. Only subjects with an IGA of 2 or greater at Feeder Study Baseline were included.
PS0014 Interim CSR Figure 1.3.1a

7.2.2.4.4 PASI

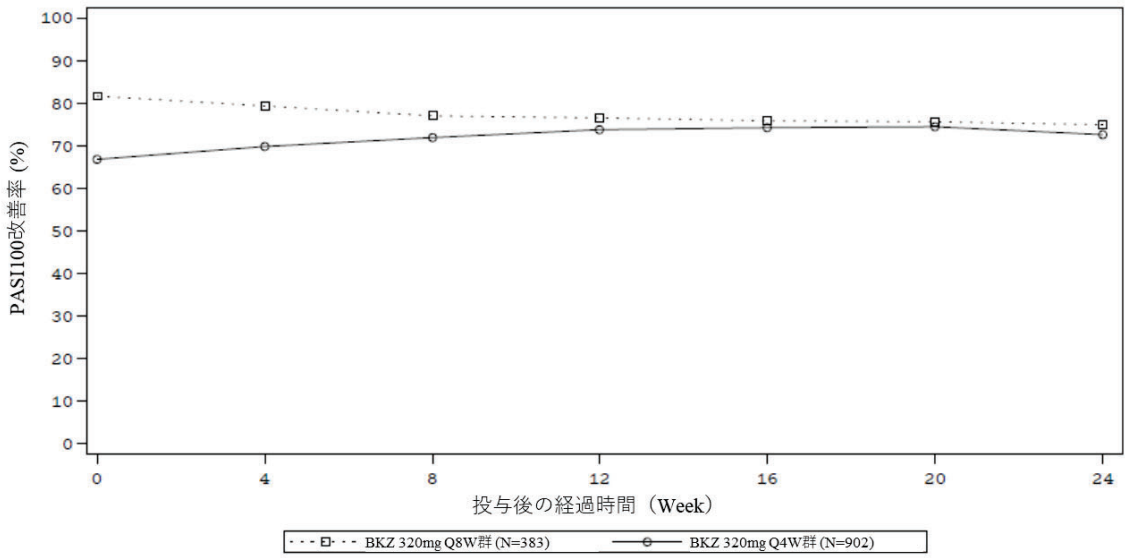
7.2.2.4.4.1 PASI100 改善率

PASI100 改善率の推移（CA-FAS-NRI）を、本試験の投与群別に図 7.2-6 に、先行試験と本試験の投与群別に図 7.2-7 に示した。

本試験のベースラインに PASI100 改善を達成（先行試験のベースラインから PASI スコアが 100%改善）していた被験者の割合は、BKZ 320mg Q8W 群（81.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（66.7%）で小さかった。PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q8W 群ではベースラインの高い改善率が Week 12（76.5%）及び Week 24（74.9%）まで持続し、BKZ 320mg Q4W 群ではベースラインから Week 12（73.8%）にかけて上昇し、Week 24（72.7%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.3.2a）。

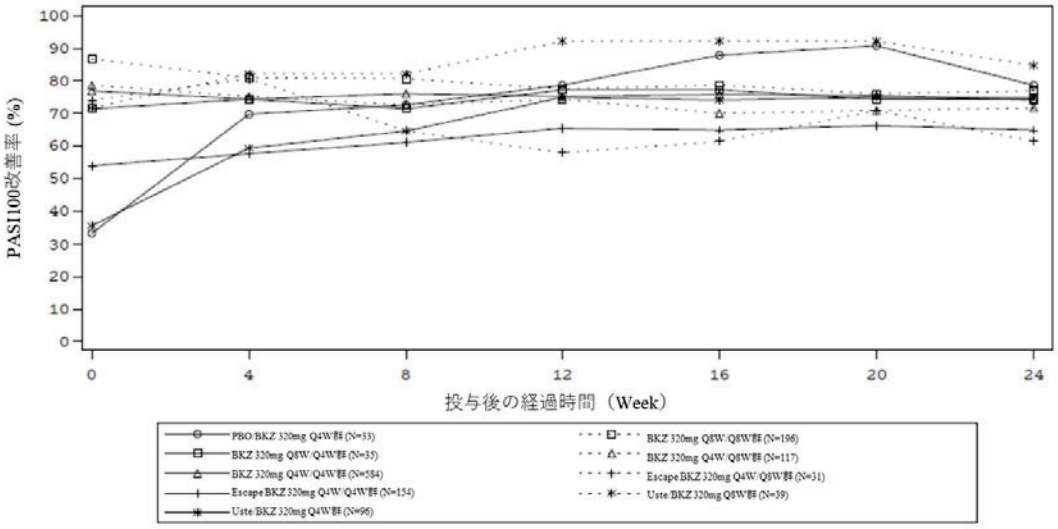
先行試験と本試験の投与群別では、PASI100 改善率は Week 24 までに改善又はおおむね持続した。

図 7.2-6 本試験の投与群別の PASI100 改善率の推移–CA-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: PASI100 was defined as an improvement (reduction) of at least 100% in the PASI score compared to Feeder Study Baseline.
PS0014 Interim CSR Figure 1.1.5a

図 7.2-7　先行試験と本試験の投与群別の PASI100 改善率の推移−CA-FAS（NRI）



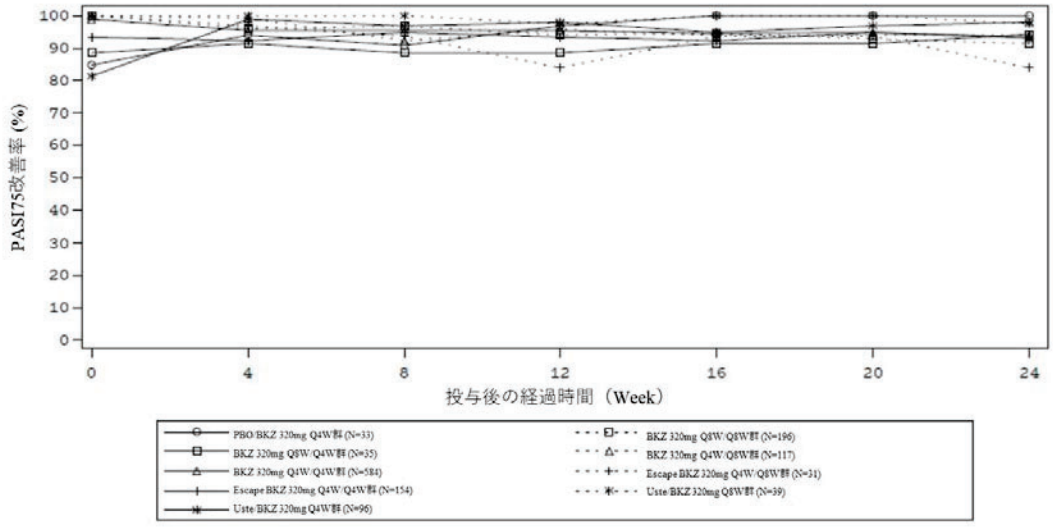
BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、Uste：ウステキヌマブ
Note: PASI100 was defined as an improvement (reduction) of at least 100% in the PASI score compared to Feeder Study Baseline.
PS0014 Interim CSR Figure 1.1.2a

7.2.2.4.4.2　PASI75 改善率

PASI75 改善率の推移（CA-FAS-NRI）を先行試験と本試験の投与群別に図 7.2-8 に示した。

先行試験と本試験の投与群別では、PASI75 改善率は Week 24 までに改善又はおおむね持続した。

図 7.2-8　先行試験と本試験の投与群別の PASI75 改善率の推移−CA-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、Uste：ウステキヌマブ
Note: PASI75 was defined as an improvement (reduction) of at least 75% in the PASI score compared to Feeder Study Baseline.
PS0014 Interim CSR Figure 1.1.3a

7.2.2.4.4.3　PASI スコア

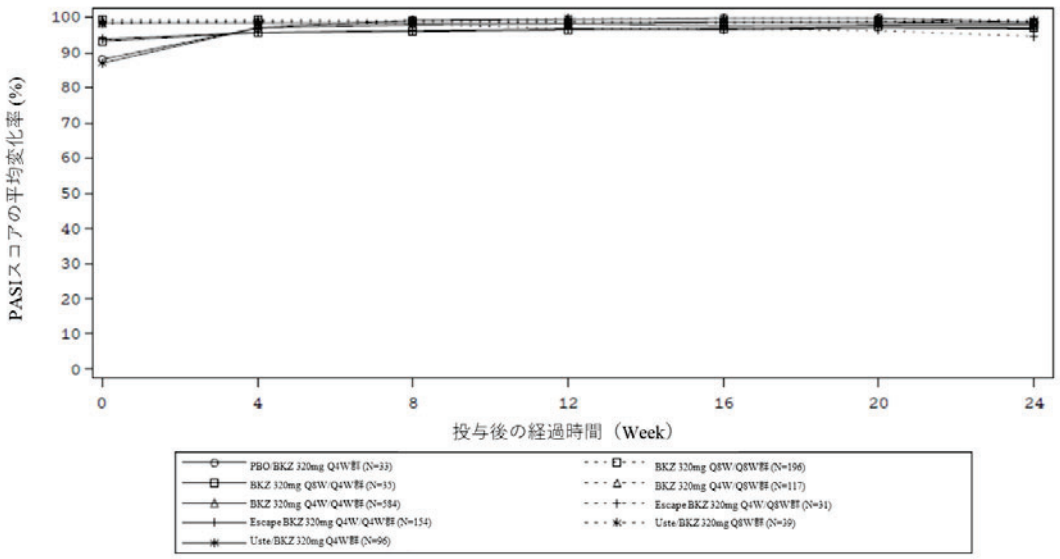
本試験のベースラインに PASI スコアが 1 以下及び 2 以下であった被験者の割合（CA-FAS-NRI）は、BKZ 320mg Q8W 群（92.2%及び 98.7%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（77.8%及び 87.5%）で小さかった。PASI スコアが 1 以下及び 2 以下であった被験者の割合は、いずれの投与群でもベースラインの高い改善率が Week 12（BKZ 320mg Q8W 群：86.7%及び 91.9%、BKZ 320mg Q4W 群：85.5%及び 91.5%、以降同順）及び Week 24（84.6%及び 90.6%、83.5%及び 90.1%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.3.7a）。

PASI スコアが 1 以下及び 2 以下であった被験者の割合（CA-FAS-NRI）は、先行試験と本試験の投与群別では Week 24 までに改善又はおおむね持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.3.6a）。

PASI スコアの先行試験のベースラインからの平均変化率の推移（CA-FAS-MI）を先行試験と本試験の投与群別に図 7.2-9 に示した。

本試験のベースラインにおける PASI スコアの先行試験のベースラインからの平均変化量（平均変化率）は、コホート A 全被験者で−20.02（−96.71%）で、先行試験と本試験の投与群別の平均変化率は−87.10%～−99.25%であった。PASI スコアの先行試験のベースラインからの平均変化率は、先行試験と本試験の投与群別では Week 24 までに改善又はおおむね持続（−94.71%～−99.18%）した（PS0014 Interim CSR Table 6.4.1a）。

図 7.2-9　先行試験と本試験の投与群別の PASI スコアの先行試験のベースラインからの平均変化率の推移−CA-FAS（MI）



BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、PBO：プラセボ、Uste：ウステキヌマブ
PS0014 Interim CSR Figure 1.2.1a

7.2.2.4.5 病変 BSA

本試験のベースラインにおける病変 BSA の先行試験のベースラインからの平均変化量（平均変化率）（CA-FAS-MI）は、コホート A 全被験者で−25.29（−95.57%）で、先行試験と本試験の投与群別の平均変化率は−86.26%～−98.67%であった。病変 BSA の先行試験のベースラインからの平均変化率は、先行試験と本試験の投与群別では Week 24 までに改善又はおおむね持続（−89.52%～−99.05%）した（PS0014 Interim CSR Table 6.9.1a）。

7.2.2.4.6 DLQI

本試験のベースラインにおける DLQI 改善率（DLQI スコアが 0 又は 1 の被験者の割合）（CA-FAS-NRI）は、BKZ 320mg Q8W 群（91.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（81.2%）で低かった。DLQI 改善率は、BKZ 320mg Q8W 群では Week 24 に 81.2%で、BKZ 320mg Q4W 群ではベースラインの高い改善率が Week 24（82.5%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.11.3a）。

DLQI 改善率（CA-FAS-NRI）は、先行試験と本試験の投与群別では Week 24 までに改善又はおおむね持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.11.2a）。

7.2.2.4.7 scalp-IGA 0/1 改善率

scalp-IGA 0/1 改善率（CA-FAS-NRI）は、先行試験と本試験の投与群別では Week 24 までに改善又はおおむね持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.7.2a）。

7.2.2.4.8 pp-IGA 0/1 改善率

pp-IGA 0/1 改善率（CA-FAS-NRI）は、先行試験と本試験の投与群別では Week 24 までに改善又はおおむね持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.8.2a）。

7.2.2.4.9 mNAPSI

7.2.2.4.9.1 mNAPSI 改善率

本試験のベースラインにおける mNAPSI90 改善率（CA-FAS-NRI）は、先行試験と本試験の投与群別で 23.1%～78.2%であり、Week 24 まで上昇又は持続（61.5%～89.5%）した（PS0014 Interim CSR Table 6.12.3.2a）。

本試験のベースラインにおける mNAPSI100 改善率（CA-FAS-NRI）は、先行試験と本試験の投与群別で 15.4%～72.6%であり、Week 24 まで上昇又は持続（46.2%～89.5%）した（PS0014 Interim CSR Table 6.12.4.2a）。

7.2.2.4.9.2 mNAPSI スコア

本試験のベースラインにおける先行試験のベースラインからの mNAPSI スコアの平均変化率（CA-FAS-MI）は、先行試験と本試験の投与群別で−18.38%～−89.88%であり、Week 48 まで上昇又は持続（−72.45%～−92.73%）した（PS0014 Interim CSR Table 6.12.1.2a）。

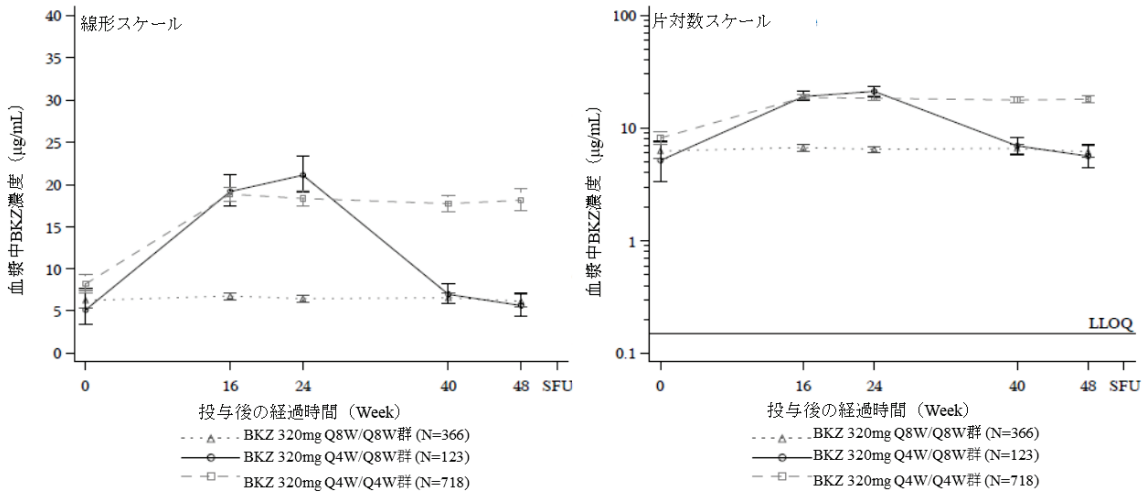
7.2.2.5　薬物動態

7.2.2.5.1　血漿中 BKZ 濃度

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（CAPK-PPS）を図 7.2-10 に示した。

幾何平均血漿中 BKZ 濃度は線形の PK と一致し、各評価時点で予測された濃度範囲内であった。BKZ 320mg Q4W から BKZ 320mg Q8W に投与間隔を変更した被験者を除き、血漿中 BKZ 濃度は Week 48 まで定常状態が持続した。

図 7.2-10　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–CAPK-PPS



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

7.2.2.6　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（CA-SS）を表 7.2-17 に示した。

本試験の開始前に、ほとんどの被験者が BKZ の投与を受けており、本試験での抗 BKZ 抗体の発現が初発ではなく、一部又はほとんどの被験者が先行試験において抗 BKZ 抗体陽性であった可能性が考えられた。抗 BKZ 抗体存在下で抗体価が上昇した被験者は少なかった（0.3%、4/1286 例）。

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

抗 BKZ 抗体陽性及び中和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。抗 BKZ 抗体陽性の被験者のうち、中和抗体陽性の被験者では、中和抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度が低かった（PS0014 Interim CSR Figure 2.2a、Figure 3.4a、Table 11.2a、Table 11.3a）。

表 7.2-17 抗 BKZ 抗体の発現状況−CA-SS

	BKZ 320mg Q8W/Q8W 群 N=383 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=131 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=772 n (%)	コホート A 全被験者 N=1286 n (%)
投与期間 [a]				
抗体陽性	91 (23.8)	46 (35.1)	238 (30.8)	375 (29.2)
抗体陰性	292 (76.2)	85 (64.9)	534 (69.2)	911 (70.8)
合計	383 (100)	131 (100)	772 (100)	1286 (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	284 (74.2)	85 (64.9)	525 (68.0)	894 (69.5)
2. 投与前陰性/投与後いずれかの評価時点で陽性	45 (11.7)	28 (21.4)	114 (14.8)	187 (14.5)
3. 投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性	17 (4.4)	7 (5.3)	48 (6.2)	72 (5.6)
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）	28 (7.3)	11 (8.4)	67 (8.7)	106 (8.2)
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	4 (0.5)	4 (0.3)
6. 投与前陽性/投与後欠測又は陰性	0	0	0	0
7. 投与後陽性合計（カテゴリー2 及び 5）	45 (11.7)	28 (21.4)	118 (15.3)	191 (14.9)
8. 投与前陽性合計（カテゴリー3、4 及び 5）	45 (11.7)	18 (13.7)	119 (15.4)	182 (14.2)
9. 欠測	9 (2.3)	0	14 (1.8)	23 (1.8)

ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 安全性解析対象集団、SFU：安全性追跡調査

Note: The threshold that was determined to distinguish between unaffected antibody positive and antibody boosted positive was a 2.07 fold difference.

Note: The missing category included subjects who were antibody negative at Baseline, were not positive at any post-Baseline visit (including SFU), and have at least one missing post-treatment scheduled assessment (not including SFU). It also includes subjects who were antibody positive or negative at baseline but with no posttreatment scheduled assessment.

Note: Data from SFU visits are included for this table.

Note: Subjects may have switched from bimekizumab Q4W to Q8W at Week 24.

Note: For subjects randomized to ustekinumab in PS0009, the PS0009 Baseline ADAb data were used as PS0014 Baseline.

a Overall positive was defined as having at least 1 value that was confirmed positive at PS0014 Baseline or 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 SFU.

PS0014 Interim CSR Table 10.1a、Table 10.2a

7.2.2.7 結論

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、最長 1 年間の先行試験に引き続き BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で最長 48 週間投与した時の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、高度の有害事象及び死亡の発現率は全体的に低かった。

安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び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、真菌感染症を除いていずれの投与群でも低かった。真菌感染症は BKZ の作用機序に合致する事象であり、いずれも限局性の粘膜真菌症で主に口腔真菌症であった。ほとんどの真菌感染症の重症度は軽度又は中等度であり、試験中止に至った事象は認められなかった。全身性又は重篤な真菌感染症は認められなかった。

医師及び患者の評価による乾癬の徴候、症状及び影響に関する有効性の評価項目では、BKZ 320mg Q4W 及び Q8W 投与のいずれでも Week 24 及び Week 48 まで臨床的に意義のある改善が持続した。

血漿中 BKZ 濃度は線形の PK と一致した。抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現に伴い血漿中 BKZ 濃度はわずかに低下した

本試験では、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に BKZ の安全性及び有効性を評価した結果、最長 1 年間の先行試験に続いて BKZ 320mg を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。

7.2.2.8　コホートＡにおける重篤な有害事象の詳細

7.2.2.8.1　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]-07461（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：心肺不全、大腿動脈塞栓症、心肺不全】

被験者番号：[redacted]-07461	性別：男性	年齢[a]：49 歳	罹病期間[a]：3.74 年
既往歴		合併症	
股関節部骨折、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、乾癬性関節炎、胆嚢切除、ペルテス病		肥満、高血圧、2 型糖尿病、糖尿病性腎症、変形性関節症（左側の変形性股関節症）	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
急性心肺不全（心肺不全） 左大腿動脈塞栓症（大腿動脈塞栓症） 急性心肺不全（心肺不全）	心肺不全（2 回目）：+15 日 大腿動脈塞栓症：+13 日 心肺不全（1 回目）：+13 日	心肺不全（2 回目）：BKZ 320mg Q4W 大腿動脈塞栓症：BKZ 320mg Q4W 心肺不全（1 回目）：BKZ 320mg Q4W	心肺不全（2 回目）：1 日 大腿動脈塞栓症：継続中 心肺不全（1 回目）：1 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
心肺不全（2 回目）：高度 大腿動脈塞栓症：高度 心肺不全（1 回目）：高度	心肺不全（2 回目）：投与中止 大腿動脈塞栓症：変更なし 心肺不全（1 回目）：変更なし	心肺不全（2 回目）：死亡 大腿動脈塞栓症：未回復 心肺不全（1 回目）：回復	心肺不全（2 回目）：関連なし 大腿動脈塞栓症：関連なし 心肺不全（1 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）	
変形性関節症、大腿動脈塞栓症（重篤）、心肺不全（重篤）、心肺不全（重篤、死亡）		大腿動脈塞栓症及び心肺不全（1 回目）：thioctic acid、clopidogrel、losartan with hydrochlorothiazide、nebivolol、insulin aspart 心肺不全（2 回目）：thioctic acid、clopidogrel、losartan with hydrochlorothiazide、insulin aspart、aminophenazone、nadroparin、furosemide、omeprazole、morphine、propofol、suxamethonium、pentoxifylline	

a 先行試験のベースライン時
b 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 31 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 8 月 14 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 8 月 27 日	被験者は中等度の左側変形性股関節症及び症状の悪化に伴う疼痛と診断された。変形性股関節症は非重篤な有害事象として報告された。
2018 年 12 月 4 日	Week 16 に Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。
2019 年 1 月 31 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 2 月 28 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与／最終投与を受けた。 最終来院（ベースライン）。
2019 年 3 月 11 日	被験者は人工関節置換術のため入院した。 変形性股関節症の転帰は「回復」であった。

2019 年 3 月 13 日	左股関節全置換術を行った。手術当日のヘモグロビンは 107g/L（基準範囲未報告）であった。手術前に alprazolam tablets 及び salbutamol infusion が投与された。手術中、重篤な有害事象である急性心肺不全（1 回目）が発現したが手術室で蘇生に成功した。急性心肺不全（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。手術後、被験者には人工呼吸器が装着され集中治療室へ移された。この際、被験者の左脚は触ると冷たく、足背動脈拍動は触知不能であった。ドップラー超音波検査の結果、左大腿動脈の血液循環は認められなかった。血管造影で左総大腿動脈及び浅大腿動脈に塞栓が認められた。緊急で左右大腿動脈バイパス術が行われた。大腿動脈バイパス術後、人工呼吸のため suxamethonium、pentoxifylline infusion 及び propofol が、疼痛緩和のため dipyrone が投与された。集中治療室では、治療薬として omeprazole、furosemide、mannitol、morphine、acetylcysteine、methylprednisolone、aminophylline、cyanocobalamin/haematoporphyrin、epinephrine 及び atropine が投与された。術後療法には、nadroparin、sodium chloride 及び alprazolam が含まれた。同日、被験者の意識は回復し人工呼吸器は外された。
2019 年 3 月 15 日	抜管後、分泌物の増加が認められ、心肺が停止した［重篤な有害事象である心肺不全（2 回目）の発現］。再挿管され、再び人工呼吸器が装着されたが、徐脈及びそれに伴う収縮不全性の心不全が発現した。急性心肺不全（2 回目）に対して adrenaline が投与された。 蘇生は成功せず、被験者は死亡した。剖検で死因は心不全であることが確認された。 被験者には心臓のリスク因子［肥満（BMI 52.67kg/m^2）、高血圧、2 型糖尿病、喫煙者（1 箱／日を 2 年間）］があった。 心肺不全（2 回目）の転帰は「死亡」であり、治験薬と関連なしと判断された。死亡時点で大腿動脈塞栓症の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。被験者は心肺不全（2 回目）による死亡のため、本試験を中止した。

（2）　BKZ 320mg Q8W 群

【被験者番号：[redacted]-07458（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W 群、有害事象名：心筋梗塞】

被験者番号：[redacted]-07458	性別：男性	年齢[a]：65 歳	罹病期間[a]：12.65 年
既往歴		合併症	
人工膝関節置換術、脳血管発作（卒中）		高血圧、低カルシウム血症、ラクトース不耐性	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
心臓発作（心筋梗塞）	+36 日	BKZ 320mg Q8W	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	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）	
心筋梗塞（重篤、死亡）		amlodipine、calcium	

a 先行試験のベースライン時
b 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 30 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 8 月 27 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 18 日	Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。
2019 年 7 月 30 日	治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 10 月 1 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q8W の初回投与／最終投与を受けた。
2019 年 10 月 28 日	Week 4（最終来院）の臨床検査の結果、著明な低カルシウム血症［血中カルシウム 1.68mmol/L（基準範囲：2.2～2.5mmol/L）を認め、ナトリウム 142mmol/L（基準範囲：136～145mmol/L）及びカリウム 3.9mmol/L（基準範囲：3.5～5.1mmol/L）はともに基準範囲内であった。クレアチニン 64.2μmol/L（基準範囲：64～104μmol/L）、グルコース 4.63mmol/L（基準範囲：4.1～7.74mmol/L）、及び全血球算定［ヘモグロビン 15.5g/dL（基準範囲：13.2～17g/dL）、ヘマトクリット 47.6%（基準範囲：40%～54%）、赤血球数 5.23×10^{12}/L（基準範囲：4.2～5.8×10^{12}/L、白血球数 6.77×10^9/L（基準範囲：3.5～11.1×10^9/L）、血小板数 259×10^9/L（基準範囲：150～400×10^9/L）］は基準範囲内であった。肝酵素は基準範囲内であった。

2019 年 11 月 6 日	重篤な有害事象である心筋梗塞が発現した。 同日、起床した妻は被験者が死亡しているのを発見した。妻は救急車を要請し、心肺蘇生が試みられたが成功しなかった。妻は死亡前日の夜、何も異常に気付かなかった。被験者には痛みやその他の症状がみられず、主治医は持病の高血圧に起因した心臓発作による死亡であると報告した。剖検は実施しなかったが、死亡診断書の主な死因には、心不整脈及び心筋梗塞に続発した呼吸不全と記載された。また、その他に考えられる死因として「肺炎の疑い」が基礎疾患の高血圧とともに記載された。 一部の心電図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) | 判定 01 Oct 2019/ Baseline | 87 | 690 | 145 | 85 | 380 | 457 | 430 | Normal Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted] 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) 01 Oct 2019/Baseline | 144/87 | 90 28 Oct 2019/Week 4 | 148/84 | 87 Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted] 被験者には心臓のリスク因子［BMI 38.24kg/m^2、高血圧、脳血管発作、過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位／週）］があった。 心筋梗塞の転帰は「死亡」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は心筋梗塞による死亡のため、本試験を中止した。

（3） BKZ 320mg Q8W/Q8W 群

【被験者番号：[redacted]-07510（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：循環虚脱】

被験者番号：[redacted]-07510	性別：男性	年齢[a]：63 歳	罹病期間[a]：32.15 年
既往歴		合併症	
—		2 型糖尿病、高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
循環不全（循環虚脱）	+3 日	BKZ 320mg Q8W	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）	
循環虚脱（重篤、死亡）		metformin、candesartan	
a 先行試験のベースライン時 b 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	PS0013 試験に参加。		
2018 年 8 月 22 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。		
2019 年 7 月 24 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。		
2019 年 8 月 21 日	PS0014 試験に参加。		
2019 年 9 月 18 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q8W 初回投与。 同日の心電図検査の結果は正常洞調律であった。		
2020 年 4 月 29 日	Week 32（最終来院）、BKZ 320mg Q8W 最終投与。		
2020 年 5 月 2 日	被験者は重篤な有害事象である循環虚脱（グレード 3）のため死亡した。		
2020 年 5 月 25 日	Week 36 に被験者が来院しなかったため施設から被験者に連絡を取ろうと試みたところ、被験者の妻から死亡について知らされた。剖検の実施有無は不明である。被験者は過去に狭心症等の症状もなく状態が良好であったため、循環虚脱は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。

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
18 Sep 2019/PS0014 Baseline	121/75	58
16 Oct 2019/Week 4	137/78	59
13 Nov 2019/Week 8	128/79	69
14 Jan 2020/Week 16	138/87	58
03 Mar 2020/Week 24	140/86	64
29 Apr 2020/Week 32	139/78	72

Listing 9.1a

一部の心電図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)	判定
18 Sep 2019/ PS0014 Baseline	57	1061	187	95	388	376	380	Normal

Listing 9.2.1a、Listing 9.2.2.1a

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
26 Jun 2019	Blood pressure	123/82	mmHg	NAV
24 Jul 2019	Blood pressure	122/86	mmHg	NAV
21 Aug 2019	Blood pressure	121/78	mmHg	NAV
13 Nov 2019	Blood pressure	128/79	mmHg	NAV
14 Jan 2020	Blood pressure	138/87	mmHg	NAV
03 Mar 2020	Blood pressure	140/86	mmHg	NAV
29 Apr 2020	Blood pressure	139/78	mmHg	NAV
	Blood sodium	144	mmol/L	136-145
	Hemoglobin	14.4	g/dL	13.2-17
	Platelet count	200	$\times 10^9$/L	150-400
	White blood cell count	7.42	$\times 10^9$/L	3.5-11.1
	Blood calcium	2.43	mmol/L	2.2-2.5
	Blood creatinine	81.4	μmol/L	64-104
	Blood glucose	6.72	mmol/L	4.1-5.5
	Blood potassium	5.1	mmol/L	3.5-5.1

NAV：該当せず
CIOMS# 2020021146

PS0013 試験及び PS0014 試験期間中の血圧コントロールは良好であった。
被験者には心臓のリスク因子［2 型糖尿病、高血圧、BMI 28.8kg/m^2、過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（1 単位／週）］があった。
循環虚脱の転帰は「死亡」であり、治験薬と関連なしと判断された。
被験者は循環虚脱による死亡のため、本試験を中止した。

7.2.2.8.2　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]-06324（実施国：ドイツ、人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：経口避妊薬服用中の妊娠】

被験者番号：[redacted]-06324	性別：女性	年齢[a]：20 歳	罹病期間[a]：3.72 年
既往歴		合併症	
—		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
ホルモン避妊法の失敗後の計画外の妊娠（経口避妊薬服用中の妊娠）	+27 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）
経口避妊薬服用中の妊娠（重篤）、上気道感染	drospirenone with ethinylestradiol
a 先行試験のベースライン時 b 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（日付不明）	被験者は経口避妊薬の drospirenone with ethinylestradiol の服用を開始した。被験者のパートナーはコンドームを使用していた。
2018 年 8 月 6 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 8 月 21 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 11 日	Week 16、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2019 年 7 月 23 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 8 月 20 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 9 月 17 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 10 月 13 日	自宅での妊娠検査の結果、陽性であった。
2019 年 10 月 14 日	婦人科医の診察を受け、妊娠が確認された。避妊の失敗による妊娠であった。被験者は経口避妊薬の服用を遵守しており、効果を低下させる要因はなかった。同日、被験者は経口避妊薬の服用を中止した。
2019 年 10 月 23 日	治療的流産を行い、掻爬術が施行された。本事象の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 2 月 5 日	最終来院。 被験者は経口避妊薬服用中の妊娠のため、本試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]-05165（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：皮膚炎】

被験者番号：[redacted]-05165	性別：女性	年齢[a]：56 歳	罹病期間[a]：9.72 年
既往歴		合併症	
扁桃炎、扁桃摘出		甲状腺腫、乾癬性関節症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
詳細不明の皮膚炎（皮膚炎）	+87 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
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）	
腟感染、口腔真菌感染、尿路感染、皮膚炎（1 回目、非重篤）、皮膚炎（2 回目、重篤）		chondroitin sulfate sodium、hyaluronic acid、levothyroxine	
a 先行試験のベースライン時 b 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 21 日	PS0008 試験に参加。		
2018 年 9 月 21 日	アダリムマブ群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた［初回のみ 80mg、以降は 40mg を 2 週間隔（Q2W）］。		
2019 年 3 月 8 日	Week 24 に BKZ 320mg Q4W の投与に切り替えた。		
2019 年 9 月 23 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0008 試験を完了し、PS0014 試験に参加。		
2019 年 10 月 21 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。		
2019 年 12 月 16 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。		
2020 年 1 月 3 日	非重篤な有害事象である口腔真菌感染が発現し、治療薬として fluconazole が投与された。 口腔真菌感染のため治験薬の投与は中止された。		
2020 年 1 月 20 日	口腔真菌感染の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。		
2020 年 2 月 28 日	非重篤な有害事象である皮膚炎（1 回目）が発現し、治療薬として tacrolimus、bilastine、methylprednisolone、ivermectin、clobetasol が投与された。		
2020 年 3 月 12 日	2 週間前に発現した顔面の発赤、灼熱感、そう痒のため、被験者は入院した。顔面及び頚部に紅斑性丘疹病変が認められ、詳細不明の皮膚炎（2 回目、重篤）と診断された。治療薬として、cefotaxime、modafinil、etirizine、bilastine、hydroxyzine、methylprednisolone が投与された。		

2020 年 3 月 17 日	被験者は退院した。治療薬を継続し、皮膚科クリニックにて経過観察するように指示された。皮膚炎（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。
2020 年 5 月 13 日	最終来院。 口腔真菌感染のため、被験者は本試験を中止した。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での皮膚炎（1 回目、非重篤）の転帰は「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]-05223（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：骨炎】

被験者番号：[redacted]-05223	性別：女性	年齢[a]：19 歳	罹病期間[a]：9.73 年
既往歴		合併症	
精神運動亢進、外反足及び右踵外骨腫に対する整形手術、創部炎症、四肢痛（足部痛）		足変形（扁平足）、足変形（左足変形及び右外反扁平足）、斜視、近視、側弯症、頭痛	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
左踵骨の慢性炎症（骨炎）	+78 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
高度	投与中止	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）	
そう痒症、骨炎（重篤）		norgestrel with ethinylestradiol、probiotics (*Lactobacillus delbrueckii*、*Bifidobacterium lactis*、*Lactobacillus acidophilus*)、aceclofenac	

a 先行試験のベースライン時
b 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 30 日	PS0008 試験に参加。
2018 年 9 月 24 日	アダリムマブ群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた（初回のみ 80mg、以降は 40mg Q2W）。
2019 年 3 月 11 日	Week 24 に BKZ 320mg Q4W に切り替えた。
2019 年 9 月 23 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0008 試験を完了。
2019 年 9 月 30 日	左足に疼痛を認めるようになった。非重篤な有害事象である骨炎（1 回目）が発現し、治療薬として clindamycin、aceclofenac、ciprofloxacin、metamizole が投与された。
2019 年 10 月 17 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 11 月（日付不明）	疼痛が悪化し、整形外科医の診察を受けた結果、左踵骨の瘻孔と診断された。瘻孔からは著明な排膿（*Staphylococcus aureus*）を認め、2020 年 1 月に手術が予定された。
2019 年 11 月 13 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 12 月 10 日	左踵骨の慢性炎症に対する治療薬として clindamycin、metamizole、ciprofloxacin が投与された。特記事項として、被験者は左足変形のため 2 回の手術歴（2013 年及び 2015 年）があり、2015 年の 2 回目の手術後には左足に化膿性炎症が認められた。
2020 年 1 月 10 日	最終来院（Week 12）。
2020 年 1 月 30 日	骨炎（1 回目）が悪化し、被験者は入院した［骨炎（2 回目、重篤）の発現］。左踵骨の腐骨摘出術が施行された。
2020 年 2 月 7 日	被験者は退院した。 被験者は骨炎（2 回目）のため本試験を中止した。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での骨炎（2 回目）の転帰は「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]-06099（実施国：ポーランド、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]-06099	性別：女性	年齢[a]：30 歳	罹病期間[a]：20.60 年
既往歴		合併症	
—		—	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
自然流産（自然流産）	+53 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
高度	該当せず	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
上気道感染、自然流産（重篤）		—	
a 先行試験のベースライン時 b 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			
	被験者に妊娠歴はなかった。		
2018 年 7 月 9 日	PS0009 試験に参加。		
2018 年 8 月 6 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。		
2018 年 11 月 29 日	Week 16、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。		
2019 年 7 月 15 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了し、PS0014 試験に参加。		
2019 年 7 月 27 日	最後の性交があった。		
2019 年 7 月 28 日	電話で家族一人が亡くなったとの知らせを受けた。急いで荷造りをしたため、荷物に経口避妊薬を入れ忘れ、3 日間にわたって経口避妊薬を服用しなかった。		
2019 年 8 月 5 日～ 2019 年 8 月 8 日	尿妊娠検査の結果は陰性であった。		
2019 年 8 月 8 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与／最終投与。 血清妊娠検査の結果は陽性であった［ヒト絨毛性ゴナドトロピンは 27.91IU/L（基準範囲未報告）］。妊娠は避妊の失敗によるものではなかった。		
2019 年 9 月 9 日	非重篤な有害事象である上気道感染が発現した。咽頭ウイルス感染で、39 度超の発熱がみられた。		
2019 年 9 月 11 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 9 月 30 日	妊娠 8 週目、重篤な有害事象である自然流産が発現し、入院した。臨床検査の結果、ヒト絨毛性ゴナドトロピンは 3469.54mIU/mL（基準範囲：0～5mIU/mL）、白血球数は $11.4\times10^3/\mu L$（基準範囲：$4.1\sim10.9\times10^3/\mu L$）であった。子宮収縮を誘発するために misoprostol が投与された。また、治療薬として doxycycline が投与された。		
2019 年 10 月 2 日	被験者は退院した。 治験責任医師は、ウイルス感染が流産の原因であると考えられるとの見解を示した。被験者には、その他に流産のリスク因子はなかった。家族の死亡によるストレスは、妊娠損失の原因ではないと考えられた。薬物乱用の報告はなかった。 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 11 月 4 日	最終来院（Week 4）。 被験者は治験実施計画書の逸脱のため、本試験を中止した。		

【被験者番号：[redacted]-07278（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：アトピー性皮膚炎、乾癬】

被験者番号：[redacted]-07278	性別：男性	年齢[a]：60 歳	罹病期間[a]：47.54 年
既往歴		合併症	
口蓋裂手術		乾癬性関節症、高血圧、高コレステロール血症、肥満、喘息	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
播種性湿疹様アトピー性皮膚炎（アトピー性皮膚炎） 乾癬の悪化（乾癬）	アトピー性皮膚炎：84 日 乾癬：+35 日	アトピー性皮膚炎：BKZ 320mg Q4W 乾癬：BKZ 320mg Q4W	アトピー性皮膚炎：21 日 乾癬：23 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
アトピー性皮膚炎：中等度 乾癬：中等度	アトピー性皮膚炎：投与中断 乾癬：該当せず	アトピー性皮膚炎：回復 乾癬：回復	アトピー性皮膚炎：関連なし 乾癬：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）	
アトピー性皮膚炎（重篤）、乾癬（1 回目、非重篤）、乾癬（2 回目、重篤）、足部白癬		hydrochlorothiazide with nebivolol、rosuvastatin、telmisartan with amlodipine、fenoterol with ipratropium、ipratropium、Bekform、salbutamol with ipratropium、budesonide	

a 先行試験のベースライン時
b 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過

	被験者にはアトピー性皮膚病変の既往歴はなかった。
2018 年 6 月 20 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 7 月 17 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 8 日	Week 16 に PBO 群に再無作為化された（Week 32 まで）。
2019 年 3 月 26 日	Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。
2019 年 5 月 22 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 6 月 12 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 9 月 3 日	重篤な有害事象であるアトピー性皮膚炎が発現した。 鼠径部、腋窩部、肘及び膝の屈曲部に紅斑・剥離性皮膚病変が突如発現した。既存の乾癬病変は、顔、両手、下腹部、及び下肢にみられた。新たな皮膚病変は痒みが強く、下肢の腫脹も認められ、元々罹患していた乾癬の典型症状とは異なるものであった。同日、被験者は入院し、アトピー性皮膚炎の悪化と診断された。
2019 年 9 月 5 日	治験薬の投与は一時的に中断された。
2019 年 9 月 6 日	皮膚科を受診し、組織学的評価のために皮膚生検が行われた。被験者は、事象発現の前に直射日光に当たったことが悪化の原因ではないかと考えた。また、被験者は最近、既知のアレルゲンであるヨモギに触れていた。治験責任医師は、アトピー体質であることを考慮すると、皮膚病変は反体型乾癬の一種である可能性があるとの見解を示した。
2019 年 9 月 7 日	血液検査の結果、免疫グロブリン E の抗体価が高値であった。治療薬として、clemastine、clobetasol、prednisolone、gentamicin が投与された。
2019 年 9 月 9 日	被験者は退院した。
2019 年 9 月 20 日	皮膚生検の結果、湿疹と診断された。
2019 年 9 月 23 日	病変はすべて消失した。アトピー性皮膚炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 10 月 8 日	BKZ 320mg Q4W の投与を再開した。
日付不明	当初、被験者の乾癬病変は治験薬の投与後、すぐに消失した。3 週間ほど寛解が続いていたが、その後、新たな孤立性乾癬病変が発現した。
2019 年 10 月 30 日	症状は改善せず、徐々に乾癬は悪化した。BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 12 月 3 日	規定来院日、被験者は治験実施施設に来院し、乾癬性皮膚病変の悪化［乾癬（1 回目、非重篤）］が確認された。治験責任医師は治験薬の投与中止を決定し、被験者は転院となった。
2019 年 12 月 4 日	乾癬の悪化が認められた［乾癬（2 回目、重篤）］。 被験者は乾癬悪化のため皮膚科病棟に入院し、治療薬として methotrexate、mometasone、folic acid、hydroxyzinum、betamethasone and calcipotriol、prednisolone、gentamicin、emollient ointment（Eucerin）が投与された。

PASI の結果を下表に示した。

日付/来院	PASIスコア	PASI75改善率	PASI90改善率	PASI100改善率
17 Jul 2018/ Feeder Baseline	21.0	NAV	NAV	NAV
12 Jun 2019/ PS0014 Baseline	11.9	No	No	No
17 Jul 2019/Week 4	7.3	No	No	No
31 Jul 2019/Week 8	5.2	Yes	No	No
05 Sep 2019/Week 12	8.7	No	No	No
08 Oct 2019/Week 16	10.8	No	No	No
30 Oct 2019/Week 20	2.8	Yes	No	No
03 Dec 2019/Week 24	14.0	No	No	No
04 Dec 2019/Week 28	14.0	No	No	No

NAV：該当せず
Listing 1.1.4a、Listing 6.1.1a

2019 年 12 月 26 日	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。
2020 年 5 月 15 日	最終来院。 被験者は乾癬の悪化（1 回目）のため、本試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]-06137（実施国：日本、人種：日本人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：結腸癌】

被験者番号：[redacted]-06137	性別：男性	年齢[a]：49 歳	罹病期間[a]：28.61 年
既往歴		合併症	
直腸癌（2 回）、直腸切除、蜂巣炎、白内障手術（両眼）		鼻閉塞、網膜静脈閉塞、高尿酸血症、高脂血症、房室ブロック、高血圧、白内障、副腎機能不全、胆石症、脂肪肝、背部痛、頚部脊柱管狭窄症、齲歯	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
結腸癌（結腸癌）	+20 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	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）	
接触性皮膚炎、大腸ポリープ（2 回）、結腸癌（重篤）、鼻咽頭炎		AG Nose Allercut C、candesartan、clobetasol、furosemide、Hanaskit bien、loxoprofen、butenafine、nifedipine、Sante FX Neo（aminocaproic acid、chlorphenamine、neostigmine、potassium aspartate、taurine、tetryzoline）、prednisolone valeroacetate、indometacin、Tsumura shakuyaku kanzoto	

a 先行試験のベースライン時
b 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、結腸癌（父方の祖母）の家族歴があった。また、リスク因子として、飲酒歴及び免疫抑制剤（cyclosporine、secukinumab 等）の使用があった。
2018 年 7 月 13 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 8 月 10 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 30 日	Week 16、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2019 年 7 月 12 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 8 月 9 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。
2019 年 9 月（日付不明）	下痢及び便秘の反復性エピソードがみられた。
2019 年 11 月 29 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 12 月 16 日	内視鏡検査にて悪性を示唆する結腸直腸病変が確認された。同日、結腸のコア生検を実施した（結果は未報告）。 同日、非重篤な有害事象である大腸ポリープ（報告用語：結腸ポリープ、1 回目）が認められた。大腸内視鏡検査の前治療として、hyoscine、dimeticone、macrogol、lidocaine が投与された。 大腸ポリープ（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 12 月 19 日	細胞診検査の結果、直腸腺癌が明らかとなり、組織病理学的検査にて診断が確定した（重篤な有害事象である結腸癌の発現）。 同日、非重篤な有害事象である鼻咽頭炎が発現し、治療薬として dextromethorphan 及び carbocisteine が投与された。
2019 年 12 月 23 日	コンピュータ断層撮影（CT）検査にて、明らかな転移のない直腸腫瘍が認められた。
2019 年 12 月 24 日	胸部及び腹部 X 線検査が行われた（結果は未報告）。
2020 年 1 月 16 日	結腸癌の術前検査のため被験者は入院し、胸部及び腹部 X 線検査が行われた（結果は未報告）。
2020 年 1 月 17 日	大腸内視鏡検査にて進行性結腸直腸癌及び下行結腸ポリープ［大腸ポリープ（2 回目、非重篤）］が確認され、CT の再検査の結果、明らかな転移のない直腸腫瘍が認められた。結腸のコア生検の再検査が行われた。大腸内視鏡検査の前治療として、hyoscine、dimeticone、macrogol、lidocaine が投与された。 大腸ポリープ（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。
2020 年 1 月 20 日	自身の希望により被験者は退院した。
2020 年 1 月 22 日	組織病理学的検査の結果、改めて直腸腺癌と診断された。腫瘍、結節、及び転移に基づく悪性度のステージは不明であり、一次治療は決定されなかった。
2020 年 1 月 24 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。
2020 年 2 月 25 日	被験者は結腸癌の手術のため入院した。
2020 年 2 月 27 日	内視鏡的括約筋間直腸切除術及び回腸瘻造設が施行された。術後イレウスが発現した。
2020 年 3 月 21 日	追加の治療なく術後イレウスは改善し、被験者は退院した。

2020 年 4 月 17 日	最終来院。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での結腸癌の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は結腸癌のため本試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]-05813（実施国：日本、人種：日本人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：小腸炎、咽頭潰瘍、喉頭潰瘍】

被験者番号：[redacted]-05813	性別：男性	年齢[a]：60 歳	罹病期間[a]：8.39 年
既往歴		合併症	
膿疱性乾癬、大腸ポリープ、大腸ポリープ切除		肺膿瘍、椎間板突出、慢性腎臓病、高尿酸血症、高血圧	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
薬剤誘発性小腸炎（小腸炎） 咽頭潰瘍（咽頭潰瘍） 喉頭潰瘍（喉頭潰瘍）	小腸炎：+13 日 咽頭潰瘍：+42 日 喉頭潰瘍：+42 日	小腸炎：BKZ 320mg Q4W 咽頭潰瘍：BKZ 320mg Q4W 喉頭潰瘍：BKZ 320mg Q4W	小腸炎：継続中 咽頭潰瘍：継続中 喉頭潰瘍：継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
小腸炎：中等度 咽頭潰瘍：中等度 喉頭潰瘍：中等度	小腸炎：投与中止 咽頭潰瘍：該当せず 喉頭潰瘍：該当せず	小腸炎：軽快 咽頭潰瘍：軽快 喉頭潰瘍：軽快	小腸炎：関連あり 咽頭潰瘍：関連あり 喉頭潰瘍：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）、咽頭潰瘍（重篤）、喉頭潰瘍（重篤）、不眠症、乾癬		小腸炎、咽頭潰瘍、喉頭潰瘍：cilnidipine、biotin、epinastine、febuxostat、white soft paraffin、lansoprazole 咽頭潰瘍、喉頭潰瘍：loxoprofen、prednisolone、Lactec、sodium chloride	

a 先行試験のベースライン時
b 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過

	被験者には炎症性腸疾患の既往歴はなかった。
2018 年 5 月 10 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 5 月 24 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 9 月 12 日	Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群に再無作為化された。
2018 年 12 月 5 日	非重篤な有害事象である非アルコール性脂肪肝、肺門リンパ節腫脹、無気肺、慢性閉塞性肺疾患が発現した。
2019 年 2 月 27 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 3 月 1 日	非重篤な有害事象である咽頭潰瘍（1 回目）が発現した。 発熱及び咽喉痛が認められ、咽頭及び喉頭の潰瘍と診断された。治療薬として prednisolone が投与された。
2019 年 4 月 3 日	Week 44。咽頭及び喉頭の潰瘍のため、治験薬の投与を開始できなかった。
2019 年 4 月 24 日	Week 48。咽頭及び喉頭の潰瘍のため、治験薬の投与を開始できなかった。
2019 年 4 月 26 日	急性小腸炎（非重篤）が発現した。
2019 年 5 月 3 日	急性小腸炎は消失し、咽頭及び喉頭の潰瘍は改善した。
2019 年 5 月 22 日	潰瘍の細菌培養スワブ検査の結果、病原性細菌は検出されなかった。 PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与／最終投与を受けた。
2019 年 6 月 3 日	臨床検査の結果、白血球数 $11.2\times10^3/\mu L$（基準範囲：3.3～$8.6\times10^3/\mu L$）と増加を認めた。
2019 年 6 月 4 日	重篤な有害事象である薬剤誘発性小腸炎（発熱及び小腸炎）が発現した。
2019 年 6 月 14 日	大腸内視鏡検査にて回腸粘膜の軽度のびらんが認められ、生検が行われた。その結果、悪性所見のない回腸粘膜の炎症性変化が確認された。血清検査の結果、サイトメガロウイルスは陰性であった。また、糞便培養の結果、病原性細菌は検出されなかった。
2019 年 6 月 17 日	発熱、咽頭痛、及び血性下痢等の症状が持続していた。
2019 年 6 月 19 日	咽頭ファイバースコープ検査にて、咽頭及び喉頭に重度の潰瘍及びびらんが認められた。治療薬として cefazolin、cefditoren、loxoprofen が投与された。
2019 年 6 月 28 日	咽頭ファイバースコープの再検査では、咽頭及び喉頭に軽度の潰瘍及びびらんが引き続き認められた。臨床検査の結果、CRP 15.51mg/dL（基準範囲：0.14mg/dL 未満）、白血球数 $11.2\times10^3/\mu L$ と増加を認めた。
2019 年 7 月 1 日	胸部及び腹部の X 線検査及び CT 検査の結果は、いずれも正常であった。

2019 年 7 月 2 日	咽頭潰瘍（1 回目）の悪化がみられた。本事象は治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 7 月 3 日	症状が悪化し、被験者は入院した［重篤な有害事象である咽頭潰瘍（2 回目）及び喉頭潰瘍の発現］。
2019 年 7 月 16 日	血清アミロイド A は 1157μg/mL、白血球数は 10.9×10^3/μL であった。症状が改善し、被験者は退院した。
2019 年 7 月 19 日	血清アミロイド A は 990.9μg/mL に低下し、白血球数は基準範囲内（6.6×10^3/μL）となった。
2019 年 8 月 17 日	38 度の発熱がみられた。
2019 年 8 月 19 日	CRP は 5.36mg/dL であった。
2019 年 8 月 28 日	CRP は 0.95mg/dL に低下した。
2019 年 9 月 24 日	食道胃十二指腸内視鏡検査の結果、慢性活動性・萎縮性胃炎が明らかとなった。十二指腸粘膜の生検では、間質の炎症細胞及び非典型好酸性顆粒細胞を認めたが、悪性を示す所見は認められなかった。
2019 年 10 月 2 日	CRP は 1.65mg/dL であった。
2019 年 10 月 18 日	大腸内視鏡検査の結果、上行結腸の粘膜びらん、並びに横行結腸及び S 状結腸の顆粒状粘膜変化を認めた。粘膜びらんの生検の結果、炎症性腸疾患の病態に一致しない炎症性変化のパターンが確認された。治療薬として、levofloxacin、carbazochrome、tranexamic、minocycline、calcium chloride dihydrate、potassium chloride、prednisone、sodium lactate、glucose、sodium acetate、Veen D、carbohydrates、sodium chloride、Soldem 3A、*Clostridium butyricum* が投与され、骨粗鬆症の予防薬として eldecalcitol が投与された。治験責任医師は回腸粘膜びらん及び咽頭の潰瘍は治験薬の投与中止後、prednisolone 治療によって改善したと報告した。また、薬剤誘発性小腸炎は治験薬に起因するものであり、生物製剤による炎症反応であると報告した。同時に、小腸炎は炎症性腸疾患（特に、クローン病、潰瘍性大腸炎）ではないとの考えを示した。本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、治験責任医師によるそれ以上の鑑別は保留とされた。
2019 年 11 月 18 日	治験責任医師は、被験者の腸疾患は安定したと報告した。
2020 年 1 月 8 日	最終来院。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）での非アルコール性脂肪肝、肺門リンパ節腫脹、無気肺、慢性閉塞性肺疾患の転帰は「未回復」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）での小腸炎、咽頭潰瘍、喉頭潰瘍の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連ありと判断された。 被験者は薬剤誘発性小腸炎のため本試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]-05822（実施国：日本、人種：日本人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：封入体筋炎】

被験者番号：[redacted]-05822	性別：男性	年齢[a]：47 歳	罹病期間[a]：5.23 年
既往歴		合併症	
倦怠感		糖尿病、疲労、高脂血症、高尿酸血症	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
封入体筋炎（封入体筋炎）	+17 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	投与中断	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）	
封入体筋炎（重篤）		alogliptin with metformin、febuxostat、bilastine、paracetamol	
a 先行試験のベースライン時 b 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 1 日	高脂血症の治療薬として Livalo が投与された。		
2018 年 5 月 7 日	Livalo 投与後に身体的疲労を感じ、Livalo を中止した。その他の薬剤曝露（cocaine、colchicine、Livalo 以外の脂質低下薬）はなかったが、被験者は 2 月頃から疲労を感じていた。被験者には治験薬の投与開始前から身体的脱力がみられた。		

2018 年 5 月 11 日	PS0009 試験に参加。 尿中薬物スクリーニングの結果、amphetamine/methamphetamine、barbiturates、benzodiazepines、cocaine metabolite、ecstasy、ethanol、opiates、phencyclidine、propoxyphene に対して陰性であった。
2018 年 5 月 25 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 6 月 1 日	非重篤な有害事象である筋炎が発現し、治療薬として paracetamol、loxoprofen、rebamipide、immunoglobulin が投与された。 クレアチニンキナーゼ高値を認め、疲労は持続していた。被験者は息切れを訴え、階段を上がる時に疲労を感じた。6 月 1 日以降、症状に変化がみられず、神経科医の診察を受けた（これ以上の詳細は未入手）。
2018 年 8 月 17 日	Week 12、プラセボの最終投与。
2018 年 9 月 14 日	Week 16 に BKZ 320mg Q4W 群に再無作為化された。
2019 年 3 月 1 日	被験者は動作困難となり、下肢の脱力により座位からの起立が困難となった。
2019 年 4 月 24 日	筋炎に対する自己抗体は陰性であった。
2019 年 4 月 26 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 5 月 24 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。 尿中薬物スクリーニングの再検査の結果、amphetamine/methamphetamine、barbiturates、benzodiazepines、cocaine metabolite、ecstasy、ethanol、opiates、phencyclidine、propoxyphene は陰性であった。
2019 年 5 月 27 日	筋電図検査にて、封入体筋炎が最も疑われる筋原性変化が認められた。治療薬として、acetaminophen が投与された。
2019 年 7 月 19 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 8 月 5 日	筋炎の悪化がみられ、被験者は入院した（重篤な有害事象である封入体筋炎の発現）。
2019 年 8 月 6 日	筋生検の結果、CD8/主要組織適合遺伝子複合体クラス 1 複合体は陽性、縁取り空胞は陰性、p62 は陰性であり、封入体筋炎が示唆された。治療薬として、intravenous immunoglobulin、hydroxyzine、paracetamol、heparin sodium、loxoprofen、rebamipide、cefazolin、flunitrazepam、Solacet F、pentazocine、xylocaine が投与された。
2019 年 8 月 27 日	免疫グロブリン治療後、容体は安定し、被験者は退院した。

クレアチニンキナーゼの結果を下表に示した。

日付	Creatinine kinase*
01 Jun 2018	1497
21 Dec 2018	2566
15 Mar 2019	3365
24 Apr 2019	1566
10 May 2019	3053
19 Jul 2019	2727
05 Aug 2019	1836
09 Aug 2019	1256
15 Aug 2019	978
20 Aug 2019	845
21 Aug 2019	910
26 Aug 2019	989

*単位及び基準範囲未報告
CIOMS#: 2019033537

2019 年 10 月 4 日	最終来院。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での封入体筋炎の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は自らの希望で本試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]-05682（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：肺扁平上皮癌、急性腎障害】

被験者番号：[redacted]-05682	性別：女性	年齢[a]：58 歳	罹病期間[a]：17.23 年
既往歴		合併症	
アデノイド切除、扁桃炎、扁桃摘出、帝王切開（2 回）、乳癌（2 回）、左乳腺扇状部分切除術、左乳房切除、右乳房切除、女性不妊手術、肛門裂創切除術、左半月板修復術、右人工膝関節置換術、放射線被爆、左乳癌に対する化学療法、過敏性肺疾患		ニコチン依存、遠視、近視、うっ血性心不全、高血圧、変形性関節症（左膝）、変形性関節症（右膝）、肥満、背部痛、低カリウム血症、脂質異常症、左脚ブロック	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
左肺扁平上皮癌（肺扁平上皮癌） 急性腎障害（急性腎障害）	肺扁平上皮癌：+13 日 急性腎障害：+104 日	肺扁平上皮癌：BKZ 320mg Q4W 急性腎障害：BKZ 320mg Q4W	肺扁平上皮癌：継続中 急性腎障害：4 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
肺扁平上皮癌：高度 急性腎障害：高度	肺扁平上皮癌：投与中止 急性腎障害：該当せず	肺扁平上皮癌：軽快 急性腎障害：回復	肺扁平上皮癌：関連なし 急性腎障害：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）	
手根管症候群、唾液腺粘液嚢胞、口腔咽頭痛、肺扁平上皮癌（重篤）、細菌性肺炎、下痢、急性腎障害（重篤）、脱水、悪心、汎血球減少症		肺扁平上皮癌：carvedilol、naproxen、potassium、losartan with hydrochlorothiazide、atorvastatin、salbutamol 急性腎障害：carvedilol、naproxen、potassium、losartan with hydrochlorothiazide、salbutamol、atorvastatin、ondansetron、sodium chloride、hydrocodone with acetaminophen、filgrastim、heparin、levofloxacin、red blood cells concentrated、pantoprazole、prochlorperazine	

a 先行試験のベースライン時
b 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、乳癌［母（48 歳時）、母方の祖母（29 歳時）、母方の叔母（45 歳時）］の家族歴があった。
2018 年 3 月 5 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 3 月 27 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 7 月 18 日	Week 16、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2019 年 2 月 27 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 3 月 27 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 8 月 15 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 8 月 28 日	重篤な有害事象である扁平上皮癌が発現した。 被験者には左側の肋骨痛、胸膜炎性胸痛、疲労、湿性咳嗽がみられた。 同日、非重篤な有害事象である細菌性肺炎が発現し、治療薬として salbutamol、acetylsalicylic acid、azithromycin、ceftriaxone、cefalexin、ketorolac が投与された。
2019 年 8 月 29 日	評価のために救急科を受診し、胸部 X 線検査にて左下葉に濃いコンソリデーション又は腫瘤が認められた。気胸又は滲出液を示す所見は認められなかった。
2019 年 9 月 5 日	細菌性肺炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 9 月 13 日	経静脈的造影 CT 検査及び陽電子放出断層撮影検査（頭部～大腿中央部）の結果、第 1 肋間腔並びに前方左第 1 及び第 2 肋骨に沿って浸潤する左上葉の腫瘤（6.1×5.1cm）が認められ、原発性肺癌が示唆された。また、肺門及び縦隔のリンパ節症（左肺門に 9mm 大の結節、大動脈肺動脈窓に 10mm 大の結節）が認められた。治療薬として、抗生物質の静脈内投与（ceftriaxone、azithromycin、cefalexin）に加え、acetylsalicylic acid、ketorolac、salbutamol が投与された。
2019 年 9 月 18 日	Week 24。治験薬の投与は中止された。
2019 年 9 月 20 日	右耳下腺の代謝亢進病変（4mm 大）の組織病理学的検査の結果、転移性疾患ではなく、原発性耳下腺腫瘍（ワルチン腫瘍）であると考えられた。
2019 年 9 月 27 日	左肺腫瘤の生検の結果、肺の外側に伸展し、左の第 1 及び第 2 肋骨を圧迫する扁平上皮癌であることが明らかとなった。同日、肺生検の細胞遺伝学的検査の結果、左肺結節に発現した中等度から高分化の角化型扁平上皮癌であることが示された。左肺の扁平上皮癌に対する一次治療として、morphine 及び hydrocodone with acetaminophen 投与、並びに放射線療法、化学療法（carboplatin 及び etoposide）が行われた。
2019 年 11 月 25 日	ネオアジュバント化学放射線療法が施行された。

2019 年 11 月 27 日　化学放射線療法後、被験者は化学放射線療法（carboplatin）及び脱水による急性腎障害（重篤）のため入院した。被験者は肺癌に対する化学放射線療法による入院であると述べた。急性腎障害のため、hydrochlorothiazide、losartan、carvedilol の投与は中止された。同日、非重篤な有害事象である脱水、悪心、汎血球減少症が発現した。脱水に対する治療薬として sodium chloride、悪心に対して ondansetron、pantoprazole、prochlorperazine、汎血球減少症に対して赤血球濃厚液及び filgrastim が投与された。

2019 年 11 月 30 日　被験者は急性腎障害から回復し、退院した。退院時の診断は、血液量減少症、急性腎障害、非小細胞肺癌、糖尿病前症、ニコチン依存、病的肥満、非虚血性心筋症であった。急性腎障害、脱水、悪心、汎血球減少症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

2019 年 12 月 11 日　被験者は再入院し、同日、左上肺葉切除が施行された。術後合併症（詳細不明）が併発した。

2020 年 1 月 8 日　最終退院。

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
29 Aug 2019	Blood urea nitrogen	24	mg/dL	6-20
	Serum creatinine	1.2	mg/dL	0.6-1.1
	Estimated glomerular filtration rate	46	NAV	NAV
	Blood troponin T	11	ng/L	ng/L
27 Nov 2019	Creatinine	4.20	mg/dL	0.6-1.1
	Blood urea nitrogen	31	mg/dL	6-20
	Estimated glomerular filtration rate	11	mL/min/1.73m^2	kidney failure: <15
	Sodium	139	mmol/L	136-145
	Potassium	3.1	mmol/L	3.5-5.1
	Anion gap	21	mmol/L	NAV
28 Nov 2019	Urine creatinine	83.5	mg/dL	NAV
	Anion gap	18	mmol/L	NAV
	Urine sodium	52	mmol/L	NAV
29 Nov 2019	Sodium	141	mmol/L	136-145
	Potassium	3.9	mmol/L	3.5-5.1
	Anion gap	18	mmol/L	NAV
30 Nov 2019	Creatinine	2.17	mg/dL	0.6-1.1
	Blood urea nitrogen	36	mg/dL	6-20
	Estimated glomerular filtration rate	23	mL/min/1.73m^2	Chronic kidney disease: <60; kidney failure: <15
08 Jan 2020	Creatinine	1.1	mg/dL	0.6-1.1
	Blood urea nitrogen	31	mg/dL	6-20
	Estimated glomerular filtration rate	55	mL/min/1.73m^2	>60

NAV：該当せず
CIOMS# 2019042162

2020 年 3 月 31 日　最終来院。
被験者は肺の扁平上皮癌のため、本試験を中止した。
本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での扁平上皮癌の転帰は「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]-05659（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W 群、有害事象名：片頭痛、片麻痺性片頭痛、腰椎穿刺後症候群、疼痛】

被験者番号：[redacted]-05659	性別：男性	年齢[a]：41 歳	罹病期間[a]：23.10 年
既往歴		合併症	
先天性漏斗胸、漏斗胸の外科的修復術、ウエストナイルウイルス感染、肛門性器疣贅		喘息、不安、うつ病、脂漏性皮膚炎、季節性アレルギー、頭痛、片頭痛、頚部脊柱管狭窄症、椎間板変性症、耳鳴、無呼吸、乾癬性関節症、筋攣縮、不眠症	

有害事象名（基本語）	発現までの日数 [b]	発現時の投与	持続期間
複雑型片頭痛（片頭痛） 片麻痺性片頭痛（片麻痺性片頭痛） 硬膜穿刺後頭痛（腰椎穿刺後症候群） 難治性疼痛（疼痛）	片頭痛：12 日 片麻痺性片頭痛：+7 日 腰椎穿刺後症候群：+28 日 疼痛：+28 日	片頭痛：BKZ 320mg Q4W 片麻痺性片頭痛：BKZ 320mg Q4W 腰椎穿刺後症候群：BKZ 320mg Q4W 疼痛：BKZ 320mg Q4W	片頭痛：継続中 片麻痺性片頭痛：継続中 腰椎穿刺後症候群：5 日 疼痛：66 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
片頭痛：高度 片麻痺性片頭痛：高度 腰椎穿刺後症候群：高度 疼痛：高度	片頭痛：投与中断 片麻痺性片頭痛：投与中止 腰椎穿刺後症候群：該当せず 疼痛：該当せず	片頭痛：未回復 片麻痺性片頭痛：未回復 腰椎穿刺後症候群：回復 疼痛：回復	片頭痛：関連なし 片麻痺性片頭痛：関連なし 腰椎穿刺後症候群：関連なし 疼痛：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）	
片頭痛（重篤）、高血圧、口内乾燥、片麻痺性片頭痛（重篤）、腰椎穿刺後症候群（重篤）、疼痛（重篤）		片頭痛：salbutamol、ibuprofen、alprazolam 片麻痺性片頭痛：salbutamol、ibuprofen、alprazolam、naproxen、diclofenac、magnesium、prochlorperazine、verapamil、riboflavin、gabapentin、diphenhydramine 腰椎穿刺後症候群、疼痛：salbutamol、alprazolam、diphenhydramine、diclofenac、magnesium、prochlorperazine、verapamil、topiramate、gabapentin	

a 先行試験のベースライン時
b 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 1 月 17 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 2 月 5 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 5 月 29 日	Week 16、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2019 年 1 月 8 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了。PS0014 試験に参加。
2019 年 2 月 14 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 2 月 25 日	重篤な有害事象である片頭痛が発現した。 被験者は頭痛を認め、カイロプラクターを受診した。夕方、軽度の頭痛が持続していたが仕事に出かけた。仕事中に混乱、脱力、めまい感、表出性失語症が現れ、左側に重度の脱力、右手及び指にピリピリ感が認められた。被験者は救急救命室に搬送され、脳卒中の治療手順が実行された。脳 CT 検査では、脳血管発作又は出血事象を示唆する所見は認められず、非出血性脳卒中の治療手順に従って組織プラスミノゲン活性化因子が投与された。被験者の症状は組織プラスミノゲン活性化因子投与で改善せず、脳核磁気共鳴画像法（MRI）検査を実施したが、陳旧性又は急性梗塞の所見は認められなかった。冠動脈 CT 血管造影検査も実施したが、大きな血管閉塞は認められなかった。被験者に片頭痛カクテルを投与したところ、症状が改善した。その後、集中治療室に移され、治療薬として、diphenhydramine、naproxen、magnesium、paracetamol、sodium chloride、glucose、ondansetron、senna with docusate sodium（Senokot-S）、potassium chloride、riboflavin、diclofenac、Flebobag Ring Lact、nortriptyline、gabapentin、verapamil、prochlorperazine が投与された。心臓の検査結果は陰性であった。 同日、非重篤な有害事象である高血圧（状況高血圧）及び口内乾燥が発現した。 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 27 日	被験者は退院し、プライマリケア医をフォローアップ受診する予定となった。片頭痛の症状に対して sumatriptan が処方され、被験者は帰宅した。
2019 年 2 月 28 日	頭痛エピソードがあったが、休息の後に回復した。
2019 年 3 月 1 日	治療薬として nortriptyline 及び ketorolac が投与された。
2019 年 3 月 5 日	口内乾燥の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 3 月 8 日	頭痛エピソードがあったが、休息の後に回復した。
2019 年 3 月 14 日	治験薬の投与は一時的に中断となった。
2019 年 3 月 19 日	脳電図の結果は正常であった。試験期間中、痙攣発作又は痙攣発作のリスク増を示唆する徴候は認められなかった。
2019 年 4 月 17 日	治験薬の投与を再開した。
2019 年 5 月 9 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。

2019 年 5 月 16 日	重篤な有害事象である片麻痺性片頭痛が発現した。 職場にて全身の脱力が発現し、救急車で病院に搬送された。同日、被験者は経過観察及び脳卒中症状の評価のため入院した。入院時、医師は被験者の左側の脱力を認めていたが、その他の四肢の運動テストの結果は正常であった。頭部非造影 CT 検査の結果、脳血管発作は認められず、頚部／頸動脈の冠動脈 CT 血管造影検査でも特記すべき所見は認められなかった。両側頸動脈の Duplex 超音波検査の結果も正常（著明な狭窄なし）であった。被験者は片麻痺性片頭痛と診断された。発熱はなく、バイタルサインは安定していた。 2019 年 5 月 16 日から 2019 年 5 月 17 日の朝にかけて、被験者は片頭痛カクテルの持続静脈内投与を受けた。入院患者の理学療法を受け、歩行補助のため歩行器を使用した。治療薬として、glucose、diphenhydramine、ketorolac、metoclopramide、promethazine、sodium chloride、gabapentin が投与された。同日、被験者は退院した。歩行には補助杖を使用し、フォローアップの理学療法が予定された。片頭痛に対して、topiramate が投与された。退院時、初期症状は消失していなかったが、脳卒中を示す所見はなかった。
2019 年 5 月 20 日	被験者は前回と同じく両側に極度の脱力症状を認め、歩行不可となり再入院した。入院時の血圧は 127/89mmHg であり、治療薬として diphenhydramine、prochlorperazine、glucose、promethazine、chlorhexidine、dexamethasone、haloperidol、ketorolac、magnesium、valproate が投与された。
2019 年 5 月 21 日	血圧は 140/70mmHg で安定していた。
2019 年 5 月 22 日	頭痛に対して orphenadrine が処方され、退院した。被験者には神経科医のフォローアップ受診が予定された。症状が安定しないため、治験薬の投与は行わなかった。
2019 年 6 月 6 日	精査及び片麻痺性片頭痛管理を目的として神経科医から勧められた腰椎穿刺が施行された。腰椎穿刺の後、体幹から四肢に及ぶ全身性難治性疼痛を伴う硬膜穿刺後頭痛が発現した（重篤な有害事象である腰椎穿刺後症候群及び難治性疼痛の発現）。 同日、被験者は予定どおりに退院した。
2019 年 6 月 7 日	被験者は頭痛、背部痛、上肢及び下肢の疼痛の悪化のため救急救命室を受診し、入院となった。硬膜外自家血パッチを行ったところ、硬膜穿刺後頭痛及び体幹から四肢に及ぶ全身性疼痛が顕著に改善した。腰椎穿刺後症候群に対する治療薬として、chlorhexidine、diphenhydramine、fentanyl、hydromorphone、prochlorperazine、sodium chloride が投与された。
2019 年 6 月 8 日	被験者は退院した。
2019 年 6 月 10 日	硬膜穿刺後頭痛の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。治験責任医師は、片麻痺性片頭痛のため治験薬の投与を再開しないことに決め、被験者は本試験を中止した。
2019 年 6 月 15 日	被験者は背中及び両下肢の持続する疼痛のため再来院し、疼痛管理のため入院した。 MRI 検査にて、L5～S1 の髄腔内におそらく腰椎穿刺による血液が確認された。被験者は片頭痛に対して orphenadrine、全身の疼痛管理に対して baclofen、dexamethasone、hydrocodone with acetaminophen、ketorolac、morphine、ondansetron が投与された。入院中、疼痛は顕著に改善した。
2019 年 6 月 19 日	被験者は退院した。
2019 年 6 月 25 日	経過観察で神経科医の診察を受けた。MRI 再検査にて、脊柱管内の血液消失が確認された。
2019 年 8 月 10 日	難治性疼痛の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 8 月 26 日	片麻痺性片頭痛が再発し、治療薬として diclofenac 及び acetazolamide が投与された。
2019 年 10 月 1 日	最終来院。
2019 年 10 月 9 日	片麻痺性片頭痛が再発し、治療薬として diclofenac 及び acetazolamide が投与された。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での片頭痛及び片麻痺性片頭痛の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は片麻痺性片頭痛のため、本試験を中止した。

（2） BKZ 320mg Q4W/Q4W 群

【被験者番号：[redacted]-06336（実施国：オーストラリア、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：四肢膿瘍】

被験者番号：[redacted]-06336	性別：男性	年齢[a]：44 歳	罹病期間[a]：29.65 年
既往歴		合併症	
右肩の再建		アナフィラキシー反応	
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
右上腕膿瘍／スワブアクセス検査で *Streptococcus pyogenes* 陽性（四肢膿瘍）	175 日	BKZ 320mg Q4W	22 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）	
皮膚病変、口腔ヘルペス、上気道感染、接触性皮膚炎、四肢膿瘍（重篤）		—	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			

	被験者には、化膿性汗腺炎の既往歴はなかった。
2018 年 8 月 7 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 8 月 27 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた（ウステキヌマブ 45mg をベースライン及び Week 4 に投与）。
2018 年 12 月 21 日	Week 16、ウステキヌマブ 45mg を 12 週間隔（Q12W）に切り替えた。
2019 年 5 月 31 日	治験薬（ウステキヌマブ 45mg Q12W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 8 月 8 日	PS0014 試験に参加。
2019 年 8 月 27 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。
2020 年 2 月 5 日	非重篤な有害事象として、接触性皮膚炎が発現した。
2020 年 2 月 6 日	治験薬の投与を受けた。その後、治験薬投与は四肢膿瘍のため中断された。
2020 年 2 月 13 日	接触性皮膚炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 2 月 17 日	重篤な有害事象である四肢膿瘍が発現した。 右上腕（腋窩ではない場所）に膿瘍が認められた。診察にて、ボディベスト着用による右上腕の擦り傷が確認された。
2020 年 2 月 23 日	膿瘍培養の結果、*Streptococcus pyogenes* 陽性であった。
2020 年 2 月 27 日	被験者は膿瘍の切開及び排膿のため入院した。治療薬として clindamycin、lincomycin、oxycodone、flucloxacillin が投与された。
2020 年 3 月 3 日	遷延性一次閉鎖を伴う創傷デブリードマンが施行された。同日、被験者は退院した。被験者は術後創傷管理の手引きに従って傷口を清潔に保ち、水に濡らさないように指導を受けた。
2020 年 3 月 9 日	四肢膿瘍の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 3 月 18 日	治験薬の投与を再開した。 被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07291（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：四肢膿瘍】

被験者番号：[redacted]-07291	性別：女性	年齢[a]：35 歳	罹病期間[a]：15.54 年
既往歴		合併症	
帝王切開、右側鼡径ヘルニアの手術		薬物過敏症（ペニシリンアレルギー）、肥満、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
左下腿の膿瘍（四肢膿瘍）	41 日	BKZ 320mg Q4W	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）
四肢膿瘍（重篤）、紅斑、歯髄炎（2 回）、滑液包炎	salbutamol、Eugynon、Breo Ellipta、ramipril、omeprazole

a 先行試験のベースライン時	
処置及び経過	
2018 年 6 月 26 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 7 月 17 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 6 日	Week 16 に Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。
2019 年 1 月 2 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 1 月 29 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 3 月 10 日	重篤な有害事象である四肢膿瘍が発現した。 皮下膿瘍（0.5×0.5cm）による左下腿の疼痛が発現した。
2019 年 3 月 15 日	被験者は入院した。臨床検査の結果、CRP は 25.6mg/dL（基準範囲未報告）であった。 同日、陰圧閉鎖療法による膿瘍切除が施行された。
2019 年 3 月 16 日	CRP は 20.0mg/dL であった。
2019 年 3 月 19 日	膿瘍デブリードマンが施行され、局所抗生物質が使用された。
2019 年 3 月 20 日	CRP は 5.6mg/dL であった。治療薬として pantoprazole、metamizol、cefpodoxime、ceftriaxone、certoparin、torasemide が投与された。
2019 年 3 月 22 日	被験者は退院した。 四肢膿瘍の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-06383（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：眼帯状疱疹】

被験者番号：[redacted]-06383	性別：男性	年齢[a]：25 歳	罹病期間[a]：5.66 年
既往歴		合併症	
左橈骨頭骨折		—	
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
右三叉神経第 1 枝（V1）の眼帯状疱疹（眼帯状疱疹）	160 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）	
鼻咽頭炎（2 回）、食中毒、眼帯状疱疹（重篤）、急性腎障害		fusidic acid	

a 先行試験のベースライン時	
処置及び経過	
2018 年 8 月 13 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 8 月 29 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2019 年 2 月 19 日	非重篤な有害事象である眼の障害［右眼の眼症（これ以上の情報なし）］が発現した。 治療薬として、acyclovir、fluorometholone、glucocorticoid、ganciclovir が投与された。
2019 年 5 月 22 日	非重篤な有害事象である毛包炎が発現し、治療薬として fusidic acid が投与された。
2019 年 7 月 31 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 8 月 27 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 12 月 18 日	クレアチニンは 66.6μmol/L（基準範囲：64～104μmol/L）、カリウムは 4.1mmol/L（基準範囲：3.5～5.1mmol/L）、尿素窒素は 6.3mmol/L（基準範囲：3.2～7.4mmol/L）であった。
2020 年 2 月 2 日	重篤な有害事象である右側の眼帯状疱疹（右 V1 の眼帯状疱疹）が発現し、被験者は入院した。被験者は眼科医の診察を受けたが、視力の問題は認められなかった。眼帯状疱疹の治療薬として acyclovir 及び dexpanthenol が投与され、疼痛に対して metamizol、pregabalin 及び tramadol が投与された。リンパ球絶対数は 1.20/nL（基準範囲内）であった。
2020 年 2 月 4 日	中等度の非重篤な有害事象である急性腎障害が発現した。
2020 年 2 月 7 日	急性腎障害の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

2020 年 2 月 9 日	眼の症状が消失し、被験者は退院した。 眼帯状疱疹の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2020 年 2 月 17 日	クレアチニンは 76.5μmol/L、カリウムは 4.4mmol/L、ナトリウムは 141mmol/L（基準範囲：136～145mmol/L）、尿素窒素は 5.7mmol/L であった。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での眼の障害及び毛包炎の転帰はいずれも「未回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。 被験者は試験継続中である。

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

被験者番号：[redacted]-06289	性別：男性	年齢[a]：46 歳	罹病期間[a]：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
左 Essex Lopresti 外傷（橈骨骨折）	80 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）	
橈骨骨折（重篤）		—	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 8 月 1 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 8 月 16 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2019 年 6 月 14 日	被験者は電動自転車を運転中に事故にあい（新しい自転車の試乗中にハンドルバーを越えて投げ出された）、左手首に明らかな段差を認める左橈骨頭粉砕骨折、及び転位なしの右橈骨頭骨折を負った。左手首の比較画像検査では尺骨プラス変異を認めた。右肘関節の転位のない右橈骨頭骨折を保存的に治療した。 被験者には他に、左橈尺関節の亜脱臼（非重篤）及び左手首の三角線維軟骨複合体損傷（非重篤）が認められた。MRI 検査の結果、伸筋側の三角線維軟骨複合体剥離が明らかとなった。バイプレーンを用いた左手首の X 線検査の結果、遠位尺骨の背側方向及び遠位方向への転位が認められ、右手首靭帯の過伸展も認められた。その結果、被験者には手首の関節鏡検査が施行された。手術中、遠位橈尺関節の尺骨プラス変異及び亜脱臼を認め、月状骨と三角骨の尺骨手根関節のグレード 2 の軟骨軟化症によって尺骨の突き上げが確認された。治験責任医師は、三角繊維軟骨複合体の関節鏡下での整復及び再固定は不可能との見解を示した。
2019 年 6 月 17 日	肘の CT 検査の結果、左側の所見として、関節面に約 3mm の陥入及び約 5mm の骨欠損をきたした橈骨頭粉砕骨折、陥入及び適切な連結に起因する肘頭部のわずかな転位骨折が認められた。右側は、わずかな外側剥離を伴う転位のない橈骨頭中央部の骨折が認められたが、明らかな関節面の圧入はなく、適切な連結が認められた。
2019 年 6 月 19 日	被験者は入院し、左腕の観血的整復及びライビンガースクリュー4 本を用いた固定術が施行された。術後の X 線画像で、ライビンガースクリューで適切な位置に固定されたことを確認した。骨折は整復され、安定した。治療薬として、dexamethasone、cefuroxime、clonidine、neostigmine、atropine、propofol が投与された。
2019 年 6 月 21 日	被験者は退院した。退院時の処方薬は、ibuprofen、metamizole、pantoprazole であった。
2019 年 7 月（日付不明）	2019 年 6 月 14 日の事故後、左手首に持続する疼痛を認め、左手 Essex-Lopresti 外傷と診断された。被験者は入院し、関節鏡下で尺骨短縮術及び左橈骨頭のスクリュー骨接合術による安定化が行われた。
2019 年 7 月 18 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 8 月 19 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 11 月 6 日	重篤な有害事象である左 Essex Lopresti 外傷が発現した。 左手首の部分的滑膜切除術、癒着剥離術、及び洗浄が施行された。
2019 年 11 月 8 日	被験者は退院した。尺骨短縮術による疼痛に対して、ibuprofen 及び metamizole が投与された。
2019 年 12 月 3 日	被験者は 6mm の Acumed プレートを用いた尺骨短縮術、並びに関節包の縫縮術及び鱗状重層術による三角線維軟骨複合体のアンカー固定のため再入院した。血栓塞栓症の予防治療が行われた。

2019 年 12 月 4 日	左側の尺骨短縮術、左側の遠位橈尺関節の貫通固定術、左橈尺関節の背側関節包の二重整復、及び三角線維軟骨複合体の再固定を含む再手術が施行された。手術による疼痛に対して ibuprofen が投与された。
2019 年 12 月 9 日	清潔創となり、末梢感覚運動機能を損なうことなく被験者は退院した。6～8 週間後、前腕の診断 CT 検査を実施して、荷重を掛ける前に強度を確認することが提案された。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での橈骨骨折の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと報告された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-06348（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：心房細動】

被験者番号：[redacted]-06348	性別：男性	年齢[a]：45 歳	罹病期間[a]：30.67 年
既往歴		合併症	
—		過体重、口腔ヘルペス、高血圧、足部白癬	
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
心房細動（心房細動）	176 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）	
鼻咽頭炎（2 回）、下痢、歯牙破折、疲労、背部痛、心房細動（重篤）、心筋虚血		hydrocortisone、candesartan、clotrimazole	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

	被験者には不整脈の既往歴はなかった。
2013 年 10 月（日付不明）以降	甲状腺刺激ホルモン及び遊離サイロキシンの数値は基準範囲内であった。
2018 年 8 月 8 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 8 月 31 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2019 年 8 月 5 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 8 月 23 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。
2019 年 12 月 11 日	治験薬が投与された。その後、心房細動のため、治験薬の投与は中断された。
2020 年 1 月 9 日	非重篤な有害事象である疲労が発現した。
2020 年 1 月 13 日	非重篤な有害事象である鼻咽頭炎が発現した。
2020 年 1 月 15 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。
2020 年 1 月 16 日	鼻咽頭炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2020 年 2 月 7 日	非重篤な有害事象である背部痛（腰痛症）が発現した。
2020 年 2 月 10 日	背部痛（腰痛症）の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 2 月 14 日	重篤な有害事象である心房細動が発現した。 Week 24 の身体検査で不整脈が認められ、心電図検査で心房細動（心拍数：111bpm）が確認された。発現日の数日前、体力の低下があったが、特定の心臓症状の発現はなかった。被験者は心臓病医の評価を受け、更に総合診療医による評価を受けるように指示された。
2020 年 2 月 17 日	被験者は入院した。身体検査の結果、四肢の浮腫はなく全身状態は良好で、両肺の肺胞性呼吸音には捻髪音を認めなかった。心電図検査では、心房細動及び著明な左軸偏位を呈する明らかな頻脈性不整脈が確認された。左脚前枝ブロック（再分極障害なし）を認め、心拍数は 130～150bpm であった。規定の臨床検査の結果には全く問題が認められなかった。治療薬として bisoprolol 及び apixaban が投与された。
2020 年 2 月 18 日	経胸壁心エコーの結果、左室駆出率（45%～50%）は低グレードであり、心室の大きさは正常であった。軽度の僧帽弁閉鎖不全（心嚢液貯留及び胸水なし）を認めたが、高グレードの右心室負荷の徴候は認められなかった。経食道心エコーの結果、心房細動（左心房及び左心耳に血栓の徴候なし）及び軽度の僧帽弁閉鎖不全を認めた。心房内血栓を除去した後、電気的除細動を行ったところ洞調律の復帰に成功し、症状は改善した。心電図検査の結果、心拍数は 49bpm で再分極障害又は心筋梗塞の徴候は認められなかった。同日の夕方、被験者は退院した。その後、apixaban 投与を継続し、後日実施した心エコー検査では、左室機能が正常に戻ったものと考えられた。 心房細動の転帰は「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)
23 Aug 2019/Baseline	135/80	66
20 Sep 2019/Week 4	145/90	64
17 Oct 2019/Week 8	145/90	72
11 Dec 2019/Week 16	140/90	72
14 Feb 2020/Week 24	130/85	76
01 Apr 2020/Week 32	120/70	68

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]

心電図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)	判定
08 Apr 2019/ Baseline	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	T wave inversion
23 Aug 2019/ Baseline	62	966	154	107	391	398	395	Abnormal: left anterior fascicular block

NAV：該当せず

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]

2020 年 3 月 13 日　治験薬の投与が再開された。
被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-06190（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：関節障害、線維筋痛、腱炎】

被験者番号：[redacted]-06190	性別：女性	年齢[a]：32 歳	罹病期間[a]：18.61 年
既往歴		合併症	
耳手術、離断性骨軟骨炎病期 3［外傷性靱帯断裂（右の上部足首関節）後、並びにアキレス腱短縮及び上部足首の靱帯形成を伴う滑膜切除後の状態］		靱帯断裂、片耳難聴、肥満（脂肪過多）	
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
無菌性の末梢関節障害（関節障害） 線維筋痛（線維筋痛） 優性腱付着部炎（腱炎）	関節障害：14 日 線維筋痛：14 日 腱炎：14 日	関節障害：BKZ 320mg Q4W 線維筋痛：BKZ 320mg Q4W 腱炎：BKZ 320mg Q4W	関節障害：継続中 線維筋痛：継続中 腱炎：継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
関節障害：高度 線維筋痛：中等度 腱炎：高度	関節障害：変更なし 線維筋痛：変更なし 腱炎：変更なし	関節障害：未回復 線維筋痛：未回復 腱炎：未回復	関節障害：関連なし 線維筋痛：関連なし 腱炎：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）	
関節障害（重篤）、2 型糖尿病、腱炎（重篤）、線維筋痛（重篤）、体重減少、扁桃炎、疲労、回転性めまい、細菌性結膜炎、気管支炎、洞性頻脈		certostat	
a 先行試験のベースライン時			

処置及び経過

2018 年 7 月 23 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 8 月 9 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2019 年 7 月 11 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 8 月 8 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 8 月 21 日	重篤な有害事象である関節障害、線維筋痛、腱炎が発現した。 被験者は無菌性の末梢関節障害、優性腱付着部炎及び続発性線維筋痛症のために入院した。治療薬として etoricoxib、prednisone、metamizole が投与された。被験者は、更に 2 型糖尿病の診断を受けた。臨床検査結果は、CRP が 12.60［基準範囲：5 未満（単位未報告）］であった。確定診断のため、胸部、腰椎、手及び前肢の診断 X 線検査を実施したが、臨床的に重要な所見は得られなかった。

2019 年 8 月 22 日	腹部超音波検査にて脂肪性肝炎が明らかになったが、その他の臨床的に重要な所見は得られなかった。
2019 年 8 月 27 日	肺活量測定、腸骨仙骨関節の MRI 検査、及び長期心電図検査を実施したが、特に所見は認められなかった。
2019 年 8 月 30 日	被験者は退院した。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での関節障害、線維筋痛、腱炎の転帰はいずれも「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【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/Q4W 群、有害事象名：冠動脈狭窄】

被験者番号：[redacted]-04778	性別：男性	年齢[a]：62 歳	罹病期間[a]：25.50 年
既往歴		合併症	
左手第 III 指 DIP 関節切断、左手第 IV 指 DIP 関節切断		高血圧、2 型糖尿病、乾癬性関節症、節足動物刺傷アレルギー（ハチ毒アレルギー）、薬物過敏症（accuzide 薬物アレルギー）、2 型糖尿病の悪化、感冒、糖尿病性多発ニューロパチー、不安定狭心症、非心臓性胸痛、高脂血症、肝腫大、非アルコール性脂肪肝、良性肝嚢胞、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
狭心症（冠動脈狭窄）	142 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
軽度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
慢性扁桃炎、狭心症（2 回）、冠動脈狭窄（重篤）		nimesulide、empagliflozin with metformin、thioctic acid、acetylsalicylic acid、rosuvastatin、bisoprolol、doxazosin、lercanidipine、spironolactone、rilmenidine、telmisartan	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 6 月 7 日	PS0008 試験に参加。
2018 年 7 月 3 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 7 月 10 日	非重篤な有害事象である糖尿病（2 型糖尿病の悪化）が発現した。治療薬として、metformin、empagliflozin with metformin が投与された。
2018 年 10 月 29 日	Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。
2019 年 6 月 5 日	治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0008 試験を完了。
2019 年 7 月 2 日	PS0014 試験に参加。
2019 年 7 月 30 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。 非重篤な有害事象である左脚ブロックが発現した。
2019 年 11 月 18 日	非重篤な有害事象である狭心症（1 回目、心臓性胸痛の疑い）が発現した。
2019 年 12 月 18 日	冠動脈狭窄（重篤）による重度の胸痛が発現した。左冠動脈前下行枝の経皮的冠インターベンション（ステント留置）が施行され、合併症は認められなかった。同日の血圧は 156/76mmHg、血中グルコースは 9mmol/L（基準範囲未報告）。手術中、lidocaine、glyceryl trinitrate、verapamil、heparin、acetylsalicylic acid、clopidogrel が投与された。 狭心症（1 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。予防のため acetylsalicylic acid が投与された。 同日、狭心症（2 回目）が発現した。
2019 年 12 月 19 日	冠動脈狭窄の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。予防のため clopidogrel が投与された。 被験者には心臓のリスク因子［BMI 33.03kg/m^2、喫煙者（1 箱／日）、2 型糖尿病、高血圧、2 型糖尿病の悪化、糖尿病性多発ニューロパチー、不安定狭心症、非心臓性胸痛、高脂血症、肝腫大、非アルコール性脂肪肝］があった。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での糖尿病及び左脚ブロックの転帰は「未回復」、狭心症（2 回目）の転帰は「軽快」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-04822（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：丹毒】

被験者番号：[redacted]-04822	性別：女性	年齢[a]：56 歳	罹病期間[a]：32.53 年
既往歴		合併症	
扁桃摘出、右肘の手術、子宮形成術		薬物過敏症（apranax 及び aspirin 薬物アレルギー）、アレルギー性鼻炎、関節痛、肝機能検査値上昇	
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
丹毒（丹毒）	84 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）	
鼻咽頭炎、丹毒（重篤）、口腔カンジダ症（2 回）、副鼻腔炎、結膜炎		desloratadine、paracetamol、pheniramine、phenylephrine、with ascorbic acid、carbocisteine	
a 先行試験のベースライン時			

処置及び経過	
2018 年 6 月 20 日	PS0008 試験に参加。
2018 年 7 月 11 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2019 年 6 月 4 日	非重篤な有害事象である口腔カンジダ症（1 回目）が発現した。
2019 年 7 月 10 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0008 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 8 月 9 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。
2019 年 8 月 15 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 10 月 29 日	非重篤な有害事象である感冒が発現した。治療薬として paracetamol、pheniramine、phenylephrine、with ascorbic acid、carbocisteineas が投与された。
2019 年 10 月 31 日	感冒の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 重篤な有害事象である丹毒が発現し、被験者は入院した。丹毒に対する治療薬として、Aktil（amoxicillin、clavulanic acid）が投与された。 臨床検査の結果（検査項目不明）は基準範囲内であった。 治験責任医師は、他に免疫抑制の原因として考えられるものはなく、丹毒は原疾患の乾癬に起因するものではないとの見解を示した。
2019 年 11 月 6 日	丹毒の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 11 月 7 日	丹毒に対して、Aktil Duo（amoxicillin with clavulanate potassium）が投与された。
2019 年 11 月 11 日	非重篤な有害事象である口腔カンジダ症（2 回目、カンジダ性口角炎）及び口腔カンジダ症（3 回目、舌カンジダ症）が発現した。3 回目の舌カンジダ症の治療薬として fluconazole が投与された。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での口腔カンジダ症（2 回目及び 3 回目）の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-04825（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：下痢】

被験者番号：[redacted]-04825	性別：女性	年齢[a]：53 歳	罹病期間[a]：35.53 年
既往歴		合併症	
右乳房良性腫瘍手術		薬物過敏症（Augmentin 薬物アレルギー）、うつ病、高血圧、胃食道逆流性疾患、慢性閉塞性肺疾患、脂肪肝、肝腫大、肝機能検査値上昇、肋間神経痛	
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
下痢（下痢）	119 日	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
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）、憩室炎、痔核、口腔カンジダ症、背部痛		alprazolam、paroxetine、bi predonium、acetylsalicylate、indacaterol、theophylline、ipratropium bromide with fenoterol、aclidinium、pantoprazole、*Silybum marianum*、paracetamol	
a 先行試験のベースライン時			

処置及び経過	
2018 年 6 月 21 日	PS0008 試験に参加。
2018 年 7 月 12 日	アダリムマブ群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた（初回のみ 80mg、以降は 40mg Q2W）。
2018 年 12 月 27 日	Week 24 に BKZ 320mg Q4W に切り替えた。
2019 年 7 月 10 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0008 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 8 月 7 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。
2019 年 12 月 3 日	重篤な有害事象である下痢が発現し、入院した。
2019 年 12 月 10 日	非重篤な有害事象である憩室炎及び痔核が発現した。憩室炎に対する治療薬として rifaximin、痔核に対する治療薬として etamsylate 及び phytomenadione が投与された。 大腸内視鏡検査にて、憩室炎及び痔核の小結節が確認された。同日の臨床検査の結果（基準範囲未報告）は、ヘモグロビン 131g/L、好中球 72.6%、リンパ球 21%、ナトリウム 139mmol/L、カリウム 4.1mmol/L、クレアチニン 48.2μmol/L、アミラーゼ 69U/L、リパーゼ 36U/L であった。
2019 年 12 月 12 日	臨床検査の結果（基準範囲未報告）は、ヘモグロビン 124g/L、好中球 66%、リンパ球 23.8%、ナトリウム 142.6mmol/L、カリウム 4mmol/L、クレアチニン 53μmol/L であった。 下痢に対して diosmectite、慢性胃炎に対して famotidine、筋緊張亢進に対して amlodipine、bisoprolol 及び nifedipine、憩室炎に対して rifaximin、痔核に対して etamsylate 及び phytomenadione が投与された。
2019 年 12 月 13 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。 本報告の時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での憩室炎及び痔核の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-04933（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：頭部損傷、四肢損傷、脊柱損傷】

被験者番号：[redacted]-04933	性別：男性	年齢[a]：32 歳	罹病期間[a]：13.56 年
既往歴		合併症	
上肢骨折（右腕骨折）、左膝の Cross-stitch 法による縫合手術		高血圧、肝機能検査値上昇、高コレステロール血症、僧帽弁閉鎖不全症	
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
頭部損傷（頭部損傷） 右上肢損傷（四肢損傷） 頸椎損傷（脊柱損傷）	頭部損傷：176 日 四肢損傷：176 日 脊柱損傷：176 日	頭部損傷：BKZ 320mg Q4W 四肢損傷：BKZ 320mg Q4W 脊柱損傷：BKZ 320mg Q4W	頭部損傷：5 日 四肢損傷：5 日 脊柱損傷：5 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
頭部損傷：中等度 四肢損傷：中等度 脊柱損傷：中等度	頭部損傷：変更なし 四肢損傷：変更なし 脊柱損傷：変更なし	頭部損傷：回復 四肢損傷：回復 脊柱損傷：回復	頭部損傷：関連なし 四肢損傷：関連なし 脊柱損傷：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）	
脊柱損傷（重篤）、頭部損傷（重篤）、四肢損傷（重篤）、疼痛		perindopril arginine with amlodipine、acetylsalicylic acid、nebivolol	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
2018 年 7 月 12 日	PS0008 試験に参加。		
2018 年 7 月 25 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。		
2018 年 11 月 15 日	Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。		
2019 年 6 月 27 日	治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0008 試験を完了。		
2019 年 7 月 25 日	PS0014 試験に参加。		
2019 年 8 月 22 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。		

2019 年 2 月 13 日	重篤な有害事象である頭部損傷、四肢損傷（右上肢損傷）、及び脊柱損傷（頸椎損傷）が発現した。 自動車事故で頭蓋骨打撲、頸椎損傷、右上肢損傷、及び疼痛を負った。同日、被験者は入院した。意識消失はなく、神経学的欠損は認められなかった。頸椎の CT 検査、並びに頸椎、胸部、左肩、及び頭蓋骨の X 線検査を行った結果、骨折は認められなかった。 治療薬として、guaifenesin、metamizole、paracetamol が投与された。
2019 年 2 月 17 日	被験者は退院した。疼痛は非重篤な有害事象として報告された。 頭部損傷、四肢損傷、及び脊柱損傷の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 2 月 20 日	疼痛の転帰は「回復」であった。 被験者は試験継続中である（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07340（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：脳虚血】

被験者番号：[redacted]-07340	性別：女性	年齢[a]：29 歳	罹病期間[a]：6.57 年
既往歴		合併症	
—		片頭痛	
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
中枢神経系の虚血エピソード（詳細不明）（脳虚血）	155 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	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）	
脳虚血（重篤）、腱炎、片頭痛、歯髄炎		drospirenone with ethinylestradiol	
a 先行試験のベースライン時			

処置及び経過

	被験者には脳卒中、心臓発作、凝固障害の家族歴はなかった。
2018 年 7 月 3 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 7 月 25 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 15 日	Week 16 に PBO 群に再無作為化された。
2019 年 7 月 25 日	治験薬（プラセボ）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 8 月 22 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2020 年 1 月 23 日	重篤な有害事象である脳虚血［中枢神経系の虚血エピソード（詳細不明）］が発現した。手及び皮膚の感覚障害が発現し、かかりつけ医を受診したが入院には至らなかった。被験者は中枢神経系の虚血エピソードと診断されたが治療は推奨されず、神経科の受診が予定された。
2020 年 1 月 29 日	症状は消失し、虚血エピソードの転帰は「回復」であった。被験者は、片頭痛と上記の症状につながりはなかったと述べた。脳虚血は治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 2 月 27 日	MRI 検査の結果、左上丘に脳血管発作／一過性脳虚血発作を示唆する小さい病巣（12×7mm）が確認された。
2020 年 3 月 9 日	中枢神経系の虚血エピソード（原因不明）の評価のため神経科外来クリニックを受診し、治療薬として escitalopram が投与された。治験責任医師は、被験者の症状及び MRI 検査の画像所見から突発性虚血エピソードである可能性が高いとの見解を示した。 神経科医は 2020 年 2 月（日付不明）に被験者に右上肢のしびれ、多幸症、喚語困難が発現したと報告した。また、これらの症状は脳虚血の再発によるものであり、被験者の治験参加継続について、絶対的禁忌はないが更に観察と診断が必要であると述べた。
2020 年 3 月 12 日	追加の診断検査が完了するまでの期間、治験薬の投与を中断することとした。
2020 年 6 月 13 日	被験者は脳虚血エピソードの原因特定のため、診断検査の計画入院をした。治験責任医師によると、被験者の症状に悪化はみられず、新たな症状も認められなかった。同日の頭部 CT 検査の結果は正常であった。
2020 年 6 月 14 日	臨床検査の結果、血中コレステロール 195mg/dL（基準範囲：130～200mg/dL）、血小板数 $282\times10^3/\mu L$（基準範囲：$125\sim340\times10^3/\mu L$）、血中グルコース 85mg/dL（基準範囲：70～115mg/dL）、低比重リポ蛋白 89mg/dL（基準範囲：60～130mg/dL）、高比重リポ蛋白 80mg/dL（基準範囲：45～65mg/dL）であった。入院中、治療薬として acetylsalicylic acid、atorvastatin、paracetamol が投与された。

2020 年 6 月 16 日　MRI の再検査を行い、2 つの小さな血管奇形及び発生学的静脈形成異常（非重篤な有害事象）が確認された。脳神経外科の診察を受け、手術の適応ではないことが確認された。また、MRI 検査報告書（2020 年 6 月 16 日付）には、左視床内の局所性病変（14×5mm、T2 高信号、FLAIR シーケンス法）が虚血の病因であると考えられると記載があった。
2020 年 6 月 17 日　携帯型心電図検査の結果は正常であった。臨床検査の結果、活性化部分トロンボプラスチン時間は 26.7 秒（基準範囲：25.4～36.9 秒）、アンチトロンビン III は 91%（基準範囲：83%～128%）であった。
2020 年 6 月 18 日　心エコー検査、並びに総頸動脈、内頸動脈、外頸動脈及び椎骨動脈のドップラー超音波検査を行い、結果はいずれも正常であった。抗リン脂質症候群、結合組織病、及びライム病に対する検査はいずれも陰性であり、神経学的検査でも局所障害及び髄膜症状は認められなかった。神経科医からはこれ以上の診断検査は推奨されず、脳虚血エピソードの原因として経口避妊薬の使用が考えられるとの結論が下された。この結果を受け、神経科医は経口避妊薬の使用を中止するように指示した。
2020 年 6 月 19 日　被験者は退院した。

心電図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)	判定
22 Aug 2019/ Baseline	74	809	151	83	374	415	401	Normal

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]

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)
22 Aug 2019/Baseline Visit	112/70	70
19 Sep 2019/Week 4	122/88	80
17 Oct 2019/Week 8	131/81	72
12 Dec 2019/Week 16	114/72	64
06 Feb 2020/Week 24	117/72	72
02 Apr 2020/Week 32	110/70	70

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]

被験者には心臓のリスク因子［過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位／週）及び経口避妊薬の使用］があった。
本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で被験者に症状はみられず、脳虚血によって試験の中止には至らなかった。被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-07549（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：変形性脊椎症】

被験者番号：[redacted]-07549	性別：男性	年齢[a]：38 歳	罹病期間[a]：16.64 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
脊椎（胸椎）の変形性疾患（変形性脊椎症）	33 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
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）	
上室性不整脈、非心臓性胸痛、側弯症、変形性脊椎症（重篤）、接触性皮膚炎（3 回）、回転性めまい、変形性脊椎症、口腔カンジダ症（2 回）、皮膚真菌感染（2 回）		—	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 8 月 9 日　PS0013 試験に参加。
2018 年 8 月 23 日　PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 13 日　Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。
2019 年 2 月 7 日　治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。

2019 年 3 月 7 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 4 月 8 日	重篤な有害事象である変形性脊椎症（1 回目）が発現した。 左側の胸痛のため、被験者は入院した。被験者は約 2 ヵ月間にわたって断続的な胸痛を認め、1 回のエピソードは数時間持続した。疼痛は活動とは関連がなく、深呼吸及び臥位で増悪した。身体検査では胸部非対称性（右側弯）が著明で、心血管検査の結果、基準範囲内の脈拍数（90bpm）及び肺胞音が認められた。血圧は 130/80mmHg であった。心電図検査では、洞調律、心拍数 93bpm、中間軸、正常 QTc が認められ、虚血性変化は認められなかった。胸椎の X 線検査では、右側側弯症（軸回転を伴う S 字型側弯症）、胸椎後弯症、及び変性変化（第 9/10 胸椎の隣接する椎間腔の狭窄）が認められた。心筋トロポニン T 濃度は 5.46ng/L と陰性であった。ホルター心電図検査の結果、洞調律［心拍数：47～127bpm（平均 70bpm）、心房性期外収縮：26 拍/22 時間、心室性期外収縮：1 拍/22 時間、2 秒超のポーズなし］及び正常な洞結節機能が認められたが、房室結合では孤立性、散発性、無症候性の房室収縮が明らかとなった。心臓負荷試験の結果は陰性（予測最大心拍数の 85%）であり、心エコー検査の結果も正常（左室収縮機能及び拡張機能は正常、弁膜疾患なし）であった。被験者は心房性不整脈、脊椎の変性疾患、側弯症、接触性皮膚炎、及び回転性めまいと診断された。報告者によると、胸椎の変性病変及び側弯症が胸痛の原因であるとのことであった。心房性不整脈は臨床的に重要ではなく、治療の必要はなかった。治療薬として hydroxyzine、paracetamol、tramadol が投与された。 同日、非重篤な有害事象である上室性不整脈、非心臓性胸痛、側弯症、接触性皮膚炎、及び回転性めまいが発現した。接触性皮膚炎に対して clobetasol 及び mometasone、回転性めまいに対して betahistine 及び vinpocetine が投与された。
日付不明	被験者は良好な状態で退院した。退院時に行った心電図検査の結果は正常であった（洞調律、心拍数 78bpm、中間軸、正常 QTc、虚血性変化なし）。
2019 年 4 月 10 日	変形性脊椎症（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。
2019 年 4 月 11 日	非重篤な有害事象である変形性脊椎症（2 回目）が発現し、治療薬として Ultracet が投与された。
2019 年 5 月 22 日	接触性皮膚炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 6 月 20 日	回転性めまいの転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での上室性不整脈、非心臓性胸痛、側弯症、及び変形性脊椎症（2 回目）の転帰はいずれも「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-06204（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：ブドウ球菌皮膚感染】

被験者番号：[redacted]-06204	性別：男性	年齢[a]：47 歳	罹病期間[a]：35.64 年
既往歴		合併症	
顔面骨骨折、鼻骨骨折管理		動脈性高血圧	
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
左下腿軟部組織の *Staphylococcus aureus* 感染（ブドウ球菌皮膚感染）	41 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
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）	
皮膚真菌感染、ブドウ球菌皮膚感染（重篤）、急性腎障害、無力症、血腫、胃食道逆流性疾患、咳嗽、毛包炎、脂漏性皮膚炎		ramipril、isoconazole、terbinafine	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
	被験者には、既知のアレルギーはなかった。		
2018 年 7 月 24 日	PS0009 試験に参加。		
2018 年 8 月 21 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。		
2018 年 12 月 12 日	Week 16、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。		
2019 年 7 月 24 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了。		
2019 年 8 月 1 日	非重篤な有害事象である接触性皮膚炎（アレルギー性接触皮膚炎）が発現した。		

2019 年 8 月 21 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。 接触性皮膚炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 8 月 26 日	非重篤な有害事象である皮膚真菌感染（左足の真菌症）を発現し、治療薬として terbinafine 及び isoconazole が投与された。
2019 年 9 月 11 日	治験薬の投与を受けた。その後、ブドウ球菌皮膚感染のため、治験薬の投与は中断された。
2019 年 9 月 30 日	重篤な有害事象であるブドウ球菌皮膚感染が発現した。 水疱性蜂巣炎の症状が発現し、救急救命室を受診した。救急救命室での臨床検査結果は、CRP が 55mg/L（基準範囲：10mg/L 未満）、白血球数が 11070/μL（基準範囲：4000～11000/μL）、好中球が 86.1%（基準範囲未報告）、リンパ球が 7.7%（基準範囲未報告）、絶対好中球数が 9540/μL（基準範囲：1400～7700/μL）、絶対リンパ球数が 850/μL（基準範囲：1000～4800/μL）であった。治療薬として amoxicillin with clavulanic acid が投与されたが、改善は認められなかった。
2019 年 10 月 2 日	被験者は入院した。入院時、両足に擦過傷があり、左足には開放創がみられた。微生物検査の結果、左下肢の軟部組織感染の原因として *Staphylococcus aureus* が確認された。CRP は 650mg/L であった。被験者には、この他に急性腎機能不全［クレアチニン 2.75mg/L（基準範囲未報告）］が認められ、点滴による補水によって正常に戻った。被験者の症状は、左足蜂巣炎、急性腎機能不全、乾癬、真菌症と診断された。
2019 年 10 月 4 日	尿管のドップラー超音波検査の結果、腎臓の大きさは正常であり、水腎症及び結石症の所見は認められなかった。
2019 年 10 月 9 日	CRP は 65mg/L であった。
2019 年 10 月 15 日	臨床検査の結果、絶対好中球数は 3640/μL、絶対リンパ球数は 2000/μL、血中クレアチニンは 0.69mg/dL（基準範囲：0.7～1.2mg/dL）、ヘモグロビン 10.9g/dL（基準範囲：13～18g/dL）、血小板数 491×10^3/μL（基準範囲：150～450×10^3/μL）、白血球数 6650/μL（基準範囲：4000～11000/μL）、血中尿素 0.28g/L（基準範囲：0.1～0.5g/L）であった。治療薬として、ciprofloxacin、clindamycin、enoxaparin、folic acid、alizapride、movicol、miconazole、paracetamol with codeine、ibuprofen、paracetamol、sulfadiazine silver、amlodipine with ramipril、natamycin with hydrocortisone and neomycine、tramadol が投与された。
2019 年 10 月 16 日	被験者は退院した。
2019 年 11 月 2 日	ブドウ球菌皮膚感染の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 11 月 30 日	皮膚真菌感染（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 12 月 11 日	治験薬の投与を再開した。 被験者は試験継続中である（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07405（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：白内障】

被験者番号：[redacted]-07405	性別：女性	年齢[a]：46 歳	罹病期間[a]：40.59 年
既往歴		合併症	
自殺念慮、自殺企図、副鼻腔炎（幼年期の断続的な副鼻腔炎）		季節性アレルギー（草の花粉アレルギー）、乳房嚢胞（左側 2 回、右側 1 回）、関節痛、自己免疫性甲状腺炎	
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
右眼白内障（白内障）	78 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、白内障（重篤）		ethinylestradiol、levonorgestrel	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
2018 年 7 月 18 日	PS0013 試験に参加。		
2018 年 8 月 2 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。		
2018 年 11 月 21 日	Week 16 に PBO 群に再無作為化された。		
2019 年 6 月 5 日	Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。		
2019 年 7 月 31 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。		
2019 年 8 月 28 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		
2019 年 8 月 29 日	非重篤な有害事象である白内障（右眼白内障）（1 回目）が発現した。		

2019 年 11 月 12 日	白内障（1 回目）の悪化がみられた。白内障（1 回目）は治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 11 月 13 日	白内障（右眼白内障）（2 回目、重篤）が発現した。 被験者は入院し、白内障手術を受けた。術後の合併症は認められなかった。治療薬として、tobramycin with dexamethasone、tropicamide が投与された。
2019 年 11 月 14 日	被験者は良好な状態で退院した。 白内障（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。 被験者は試験継続中である（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07505（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：鼻中隔弯曲】

被験者番号：[redacted]-07505	性別：女性	年齢[a]：43 歳	罹病期間[a]：18.41 年
既往歴		合併症	
—		遠視、高血圧、抑うつ気分、気分変化	
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
鼻中隔弯曲（鼻中隔弯曲）	107 日	BKZ 320mg Q4W	38 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）	
上気道感染、細菌性尿路感染（2 回）、口腔カンジダ症、睡眠時無呼吸症候群、鼻中隔弯曲（重篤）		ethinylestradiol with gestodene、perindopril、rupatadine	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 8 月 3 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 8 月 27 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2019 年 9 月 2 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 9 月 24 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2020 年 1 月 8 日	重篤な有害事象である鼻中隔弯曲が発現した。 同日、非重篤な有害事象である睡眠時無呼吸症候群が発現した。
2020 年 2 月 11 日	被験者は鼻中隔弯曲による呼吸困難の治療のため、選択的に入院した。同日の胸部 X 線検査では肺実質に影はみられず、心臓の輪郭は正常であり、生化学検査及び血液学的検査の結果は基準範囲内であった。同日、鼻中隔形成術が施行され、術後期に合併症は認められなかった。治療薬として nadroparin、midazolam、paracetamol、ketoprofen、amoxicillin and clavulanic acid、PWE-multi electrolyte solution が投与された。また、鵞口瘡（PT：口腔カンジダ症）に対して fluconazole が投与された。
2020 年 2 月 14 日	被験者は全般的に良好な状態で退院し、耳鼻咽喉科の外来受診で経過観察することを推奨された。 鼻中隔弯曲の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での睡眠時無呼吸症候群の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-07312（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：アナフィラキシーショック】

被験者番号：[redacted]-07312	性別：男性	年齢[a]：43 歳	罹病期間[a]：10.54 年
既往歴		合併症	
風疹		心血管疾患	
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
虫刺されによるアナフィラキシーショック（アナフィラキシーショック）	157 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）
節足動物刺傷、アナフィラキシーショック（重篤）、蕁麻疹	—

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

日付不明	高血圧が発現した。
2018 年 6 月 28 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 7 月 16 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 8 日	Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。
2019 年 1 月 3 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 1 月 28 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 7 月 3 日	非重篤な有害事象である節足動物刺傷（虫刺され）が発現した。 同日、虫刺されによるアナフィラキシーショック（重篤）及び蕁麻疹（非重篤）が発現した。 被験者は意識消失し、入院した。形態学的検査の結果は正常（臨床的に重要な所見なし）であり、臨床検査の結果、グルコース及びトロポニンの増加が認められた。同日の頭部 CT 検査の結果は正常であった。被験者には化学薬品、アレルゲン又は汚染物質への環境的又は職業的曝露、精神疾患、運動誘発性アナフィラキシーの既往歴、並びにその他のリスク因子はなかった。蕁麻疹の治療薬として dexamethasone が投与された。 被験者の CRP、好酸球、尿検査、血圧をモニタリングした。 節足動物刺傷の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 7 月 5 日	胸部 X 線検査及び腹部超音波検査の結果は正常であった。
2019 年 7 月 6 日	心電図検査の結果は正常であった。治療薬として dexamethasone 及び potassium chloride が投与された。退院に関する情報は得られなかった。
2019 年 7 月 8 日	アナフィラキシーショック及び蕁麻疹の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07391（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：一過性脳虚血発作】

被験者番号：[redacted]-07391	性別：女性	年齢[a]：58 歳	罹病期間[a]：43.58 年
既往歴		合併症	
鼠径ヘルニア、右側鼠径ヘルニア手術		—	
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
一過性脳虚血発作（一過性脳虚血発作）	86 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
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）	
肺気腫、鼻咽頭炎（2 回）、一過性脳虚血発作（重篤）、口腔カンジダ症（2 回）		—	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 7 月 16 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 7 月 30 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2019 年 8 月 5 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 8 月 22 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 9 月 1 日	非重篤な有害事象である肺気腫が発現した。肺気腫の治療薬として fenoterol with ipratropium 及び formotero が投与された。
2019 年 11 月（日付不明）	被験者は体調不良を感じ、咳もあり、治療薬として家庭薬を使用した。発熱はなかった。

2019 年 11 月 15 日　重篤な有害事象である一過性脳虚血発作が発現した。
浮動性めまいを認め、入院した。入院時の神経学的検査では、被験者は意識清明で見当識があり、脳神経、筋力、深部腱反射、及び感覚は正常であった。足底反射は両方とも陰性で、協調運動は正常であった。ロンベルグ試験では、わずかに体の揺れを認め、慎重な足取りであった。また、脊椎可動性も制限されていた。頭部 CT 検査では、急性虚血性変化、頭蓋内出血の徴候、又は血管原性異常は認められなかった。しかし、浮動性めまいは一過性脳虚血発作が原因である可能性があったため、更なる評価を必要とした。

2019 年 11 月 16 日　頸動脈（総頸動脈、内頸動脈、外頸動脈）及び椎骨動脈の超音波検査の結果、正常な動脈機能が確認された。血行動態的に重要な領域に血管腔狭窄は認められなかった。頭を左右に動かす機能検査の結果は陰性であった。

2019 年 11 月 18 日　胸部 X 線検査の結果は、中等度の肺気腫のみ著明であった。

2019 年 11 月 21 日　ホルター心電図の結果は、伝導異常を認めない正常洞調律であった。ホルター心電図時の平均血圧は 137/82mmHg であった。

2019 年 11 月 25 日　頭部 MRI 検査の結果は正常であった。臨床検査の結果は、軽度の脂質平衡障害及び軽度の甲状腺刺激ホルモン低下が明らかになったが、その他のヘモグロビン、グルコース、CRP、プロトロンビン時間／部分トロンボプラスチン時間、ビタミン B12 はいずれも基準範囲内であった。浮動性めまいは消失し、神経学的検査では局所神経障害は認められなかった。被験者は、脳循環不全に続発した浮動性めまいと診断された。

2019 年 11 月 26 日　被験者は良好な状態で退院し、神経科クリニックで経過観察するように指示された。また、血圧を 1 日 3 回測定し、プライマリケア医と高血圧治療の相談をするように指示され、低脂肪食を推奨された。
一過性脳虚血発作の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

心電図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)	判定
22 Aug 2019/ Baseline	64	944	198	87	386	397	394	Normal
21 Nov 2019	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	NAV	Normal sinus rhythm without evidence of any conduction abnormalities

NAV：該当せず
Clinical-cut date of[redacted] 20[redacted]、CIOMS# 2019054256

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)
22 Aug 2019/Baseline Visit	126/75	77
16 Sep 2019/Week 4	131/92	74
14 Oct 2019/Week 8	145/90	72
Unk Nov 2019	137/82	NAV
09 Dec 2019/Week 16	139/88	79

NAV：該当せず、Unk：不明
Clinical-cut date of[redacted] 20[redacted]、CIOMS# 2019054256

本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での肺気腫の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。
被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-06114（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：子宮ポリープ】

被験者番号：[redacted]-06114	性別：女性	年齢[a]：49 歳	罹病期間[a]：33.56 年
既往歴		合併症	
子宮内容除去、腹部膨満		月経過多、子宮類線維症	

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
子宮内膜ポリープ（子宮ポリープ）	32 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	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）	
ほてり、子宮ポリープ（重篤）、胃食道逆流性疾患、ヘリコバクター感染、高血圧		femodene	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
	被験者には子宮内膜ポリープの既往歴はなかった。		
2018 年 7 月 11 日	PS0009 試験に参加。		
2018 年 7 月 25 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた（ウステキヌマブ 45mg をベースライン及び Week 4 に投与）。		
2018 年 11 月 14 日	Week 16 にウステキヌマブ 45mg Q12W の投与に切り替えた。		
2019 年 5 月 2 日	治験薬（ウステキヌマブ 45mg Q12W）最終投与。PS0009 試験を完了。		
2019 年 7 月 25 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		
2019 年 8 月 25 日	重篤な有害事象である子宮ポリープが発現した。 超音波検査にて、小さく不均一な子宮筋腫が認められた。被験者は入院し、子宮鏡検査で子宮内膜ポリープが確認され、切除された。治療薬として ibuprofen、輸液、glycerol suppositories、dalteparin が投与された。退院時の情報は得られなかった。		
2019 年 8 月 27 日	子宮ポリープの転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。		

【被験者番号：[redacted]-05029（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：脛骨骨折】

被験者番号：[redacted]-05029	性別：男性	年齢[a]：38 歳	罹病期間[a]：4.64 年
既往歴		合併症	
脂肪腫、虫垂炎、虫垂切除		肥満、齲歯、毛包炎	
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
左脛骨粗面剥離性脱離（脛骨骨折）	125 日	BKZ 320mg Q4W	40 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、脛骨骨折（重篤）、咽頭炎		—	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
2018 年 7 月 31 日	PS0008 試験に参加。		
2018 年 8 月 20 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。		
2018 年 12 月 10 日	Week 16、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。		
2019 年 8 月 19 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0008 試験を完了し、PS0014 試験に参加。		
2019 年 9 月 17 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。		
2020 年 1 月 19 日	重篤な有害事象である脛骨骨折が発現した。 被験者は自動車事故にあい、入院した。大腿、膝、下腿の X 線検査にて、近位頸骨基部の骨折（左脛骨粗面剥離）が確認され、左膝の骨折は認められなかった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。同日、脛骨骨折に対する手術が施行された。骨内固定具で膝蓋靭帯を緩和するために縫合糸が使用された。治療薬として paracetamol with tramadol 及び enoxaparin が投与された。		
2020 年 1 月 21 日	被験者は退院した。		
2020 年 2 月 27 日	被験者は回復し、整形外科的なコントロールが得られた。治療は完了し、リハビリが開始された。 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。 被験者は試験継続中である（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。		

【被験者番号：[redacted]-05693（実施国：日本、人種：日本人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：狭心症】

被験者番号：[redacted]-05693	性別：男性	年齢[a]：67 歳	罹病期間[a]：3.31 年
既往歴		合併症	
—		高血圧、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、頸椎の変形性関節症	
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
労作性狭心症（狭心症）	335 日	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）	
蕁麻疹、胃食道逆流性疾患、不安障害、咽頭炎、湿疹、慢性胃炎、狭心症（重篤）		amlodipine、losartan、white soft paraffin、prednisolone、maxacalcitol、漢方薬（Tsumura Rikkunshito extract granules）、lorazepam、olopatadine、bacteria with hydrocortisone、vonoprazan、rebamipide、sodium alginate	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

	被験者には、脳梗塞（父）の家族歴があった。
2018 年 3 月 20 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 4 月 17 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 8 月 9 日	Week 16、BKZ 320mg Q4W 群に再無作為化された。
2018 年 11 月 21 日	非重篤な有害事象である高血圧（高血圧の悪化）が発現した。治療薬として、amlodipine 及び losartan が投与された。
2019 年 3 月 14 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 4 月 18 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 9 月 5 日	非重篤な有害事象である胃食道逆流性疾患（逆流性食道炎の悪化）が発現した。治療薬として、sodium alginate、vonoprazan、漢方薬（不特定）、esomeprazole が投与された。
2019 年 9 月 27 日	非重篤な有害事象である不安障害（不安神経症）が発現した。治療薬として、lorazepam が投与された。
2019 年 11 月 14 日	非重篤な有害事象である咽頭炎（急性咽頭炎）が発現し、治療薬として cefditoren pivoxil 及び carbocisteine が投与された。
2019 年 12 月 22 日	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。
2020 年 1 月 9 日	非重篤な有害事象である慢性胃炎（慢性胃炎の急性増悪）が発現し、慢性胃炎に対する治療薬として rebamipide 及び sodium alginate が投与された。また、上部消化管内視鏡検査に対して、dimeticone、lidocaine、pronase、sodium bicarbonate、glucagon が投与された。
2020 年 3 月 17 日	重篤な有害事象である狭心症が発現した。 被験者は心疾患への心配から心臓専門医を受診した。同日、いくつかの検査（詳細不明）を行った結果、被験者は高度の労作性狭心症と診断された。
2020 年 3 月 24 日	被験者は入院した。
2020 年 3 月 25 日	経皮的冠インターベンションが施行された。治療薬として acetylsalicylic acid、landiolol、prasugrel、iopamidol、nicorandil、sodium chloride が投与された。
2020 年 3 月 27 日	被験者は退院した。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。
2020 年 4 月 4 日	不安障害の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

バイタルサインの結果を下表に示した。

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
18 Apr 2019/Baseline	151/84	82
16 May 2019/Week 4	135/78	80
06 Jun 2019/Week 8	149/83	81
04 Jul 2019/Week 12	149/86	78
08 Aug 2019/Week 16	143/78	72
05 Sep 2019/Week 20	157/84	95
03 Oct 2019/Week 24	136/92	107
07 Nov 2019/Week 28	134/78	95
05 Dec 2019/Week 32	126/70	89
26 Dec 2019/Week 36	135/78	96
23 Jan 2020/Week 40	123/84	89
20 Feb 2020/Week 44	137/87	89
19 Mar 2020/Week 48	144/87	95

Listing 9.1a

一部の心電図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)	判定
18 Apr 2019/ Baseline	82	735	192	106	363	423	402	Normal
19 Mar 2020/ Week 48	99	609	200	139	365	468	431	Abnormal (right bundle branch block)

Listing 9.2.1a、Listing 9.2.2.1a

被験者には心臓のリスク因子［BMI 27.01kg/m^2、高血圧、過去 6 ヵ月以内の飲酒歴（2 単位／週）］があった。
本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での慢性胃炎及び高血圧の転帰は「未回復」、いずれも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）での胃食道逆流性疾患の転帰は「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]-05717（実施国：日本、人種：日本人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：深部静脈血栓症、肺塞栓症】

被験者番号：[redacted]-05717	性別：男性	年齢[a]：65 歳	罹病期間[a]：24.32 年
既往歴		合併症	
胆嚢手術、胃潰瘍、虫垂切除、乾癬性関節炎、深部静脈血栓症		耐糖能障害	
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
左足の深部静脈血栓症（深部静脈血栓症） 肺血栓塞栓症（肺塞栓症）	深部静脈血栓症：86 日 肺塞栓症：101 日	深部静脈血栓症：BKZ 320mg Q4W 肺塞栓症：BKZ 320mg Q4W	深部静脈血栓症：継続中 肺塞栓症：継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
深部静脈血栓症：高度 肺塞栓症：高度	深部静脈血栓症：変更なし 肺塞栓症：変更なし	深部静脈血栓症：軽快 肺塞栓症：軽快	深部静脈血栓症：関連なし 肺塞栓症：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
歯膿瘍、口腔カンジダ症（3 回）、口腔内潰瘍形成、深部静脈血栓症（重篤）、変形性脊椎症、肺塞栓症（重篤）、ストレス潰瘍、便秘、糖尿、アミラーゼ増加、2 型糖尿病		深部静脈血栓症：olopatadine、amlodipine、sodium gualenate hydrate 肺塞栓症：olopatadine、amlodipine、miconazole、edoxaban、vonoprazan	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
2018 年 4 月 5 日　PS0009 試験に参加。 2018 年 4 月 26 日　BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。			

2019 年 4 月 4 日　治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 4 月 25 日　PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 7 月 19 日　左足に疼痛を認め、重篤な有害事象である深部静脈血栓症（左足の深部静脈血栓症）が発現した。
2019 年 7 月 31 日　整形外科にて変形性膝関節症と診断され、治療薬として loxoprofen、Celecox、rebamipide が投与された。
2019 年 8 月 1 日　症状に改善が認められず、左大腿に発赤を認めたため、治験実施施設に来院した。被験者の CRP は 41.08mg/L（基準範囲：5mg/L 未満）、D ダイマーは高値（基準範囲未報告）であった。
2019 年 8 月 3 日　重篤な有害事象である肺塞栓症が発現した。
被験者は左足の深部静脈血栓症のため入院した。同日、CT 検査及び超音波検査によって、肺血管床の半分の領域に血栓を認める肺動脈血栓症が明らかになった。
肺動脈血栓の大きさが小さくなるにつれ、左足の腫脹も改善した。治療薬として edoxaban、vonoprazan、lecicarbon、Solyugen F、Soldem 3A、picosulfate が投与され、休息を取るように指導された。
同日、非重篤な有害事象であるストレス潰瘍が発現し、治療薬として vonoprazan が投与された。
2019 年 8 月 9 日　リハビリ療法が開始された。
2019 年 8 月 16 日　造影 CT 検査が行われ、以前の画像と比較して左右の肺動脈の血栓が縮小していることが確認された。
2019 年 8 月 21 日　被験者は退院した。
2019 年 9 月 1 日　ストレス潰瘍の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

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
01 Aug 2019	Blood calcium	2.37	mmol/L	2.2-2.5
	Blood creatinine	86.6	µmol/L	64-104
	Blood glucose	8.09	mmol/L	4.1-7.74
	Blood urea	7	mmol/L	3-9.2
	Haematocrit	0.563	NAV	0.4-0.54
	Mean cell volume	107.3	fL	80-104
	Platelet count	146	10^9/L	150-400
	White blood cell count	8.78	10^9/L	3.5-11.1
03 Aug 2019	Alanine aminotransferase	67	IU/L	10-42
	Albumin globulin ratio	0.97	NAV	1.32-2.23
	Aspartate aminotransferase	53	IU/L	13-30
	Blood albumin	3.7	g/dL	4.1-5.1
	Blood lactate dehydrogenase	273	IU/L	124-222
	C-reactive protein	4.96	mg/dL	≤0.14
	Lymphocyte count	22.2	%	24-45
	Neutrophil count	68.1	%	45-55
09 Aug 2019	Alanine aminotransferase	85	IU/L	10-42
	Aspartate aminotransferase	77	IU/L	13-30
	Blood lactate dehydrogenase	355	IU/L	124-222
	Prothrombin time	14.1	seconds	8-12
13 Aug 2019	Alanine aminotransferase	83	IU/L	10-42
	Albumin globulin ratio	1.03	NAV	1.32-2.23
	Aspartate aminotransferase	70	IU/L	13-30
	Blood albumin	3.7	g/dL	4.1-5.1
	Blood lactate dehydrogenase	316	IU/L	124-222
	Neutrophil count	63.3	%	44-55
	Prothrombin time	14.5	seconds	8-12

NAV：該当せず
CIOMS# 2019033876

本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での深部静脈血栓症及び肺塞栓症の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと報告された。
被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-05933（実施国：日本、人種：日本人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：副鼻腔炎】

被験者番号：[redacted]-05933	性別：男性	年齢[a]：54 歳	罹病期間[a]：1.74 年
既往歴		合併症	
喘息、潜伏結核		2 型糖尿病、高血圧、頭蓋内動脈瘤、高脂血症、歯肉炎、脂肪肝、足部白癬	
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
副鼻腔炎（副鼻腔炎）	27 日	BKZ 320mg Q4W	32 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）	
副鼻腔炎（重篤）、外耳炎、口腔カンジダ症、歯肉腫脹		valsartan、captopril、metformin、eicosapentaenoic acid ethyl ester、bepotastine、nifedipine、sitagliptin、clotrimazole、tyloxapol、sodium chloride、carbocisteine、cromoglicate、betamethasone	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 6 月 5 日	PS0009 試験に参加。 非重篤な有害事象である右脚ブロックが発現した。
2018 年 6 月 26 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 9 月 18 日	Week 12、プラセボ最終投与。
2018 年 10 月 17 日	Week 16 に BKZ 320mg Q4W の投与に再無作為化された。
2019 年 3 月 7 日	非重篤な有害事象である副鼻腔炎（1 回目）が発現した。 被験者は副鼻腔炎のため病院を受診した。治療薬として carbocysteine 及び tranexamic acid が投与された。
2019 年 3 月 8 日	被験者は別の病院を受診し、医師は副鼻腔炎の原因として左歯の齲歯を疑った。治療薬として levofloxacin、mometasone、carbocysteine、clarithromycin、Biofermin R、oflaxacin、betamethasone、sodium chloride、tyloxapol、cefmenoxime、PA compounded tablet、betamethasone、Albert inhalation solution 0.125%、生理食塩水、cromoglycate が投与された。治療後、改善は認められなかった。
2019 年 5 月 8 日	被験者の状態は齲歯と診断された。
2019 年 5 月 22 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 5 月 27 日	非重篤な有害事象である鼻中隔弯曲及び副鼻腔炎（2 回目）が発現した。 MRI 検査にて、鼻中隔萎縮及び歯性の左上顎洞炎が明らかになった。
2019 年 6 月 5 日	左歯の抜歯が施行され、治療薬として cefcapene pivoxil 及び loxoprofen が投与された。
2019 年 6 月 26 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。
2019 年 7 月 17 日	治験薬の投与が中断された。
2019 年 7 月 22 日	副鼻腔炎（1 回目）の悪化がみられた。同日、重篤な有害事象である副鼻腔炎（3 回目）が発現した。 被験者は入院し、術前のため投薬治療が中止された。 副鼻腔炎（1 回目）は治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 7 月 23 日	鼻中隔形成、及び左副鼻腔手術で左の口腔上顎洞瘻を閉鎖し、左上顎洞及び篩骨洞を開放した。治療薬として、propofol、paracetamol、lidocaine、fentanyl、carbazochrome、sugammadex、cefazolin、clarithromycin、ephedrine、phenylephrine、Ora、Physio 140、remifentanil、rocuronium、sevoflurane、sodium chloride、Solacet F、tranexamic acid、Veen-D が投与された。術後の経過は良好であった。
2019 年 7 月 28 日	被験者は退院した。退院時処方薬は、clarithromycin 及び bisoprolol であった。
2019 年 8 月 16 日	治験薬の投与を再開した。
2019 年 8 月 22 日	鼻中隔弯曲及び副鼻腔炎（2 回目及び 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。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での右脚ブロック（非重篤）の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-05844（実施国：日本、人種：日本人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：脊椎炎性脊髄症】

被験者番号：[redacted]-05844	性別：男性	年齢[a]：53 歳	罹病期間[a]：9.10 年
既往歴		合併症	
乾癬性関節炎、皮脂欠乏性湿疹、皮膚真菌感染		高血圧、脂肪肝、背部痛、足部白癬、高血糖	
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
頚椎症性脊髄症（脊椎炎性脊髄症）	293 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）	
湿疹、背部痛、脊椎炎性脊髄症（1 回目、非重篤）、脊椎炎性脊髄症（2 回目、重篤）、発熱		luliconazole、irbesartan、metformin、rebamipide、felbinac、diclofenac、pregabalin	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 5 月 16 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 6 月 6 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2019 年 3 月 20 日	非重篤な有害事象である乾癬性関節炎の悪化が認められた。治療薬として loxoprofen 及び rebamipide が投与された。
2019 年 5 月 8 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了し、PS0014 試験に参加。 非重篤な有害事象である高血糖が発現し、治療薬として metformin が投与された。
2019 年 6 月 5 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。
2019 年 9 月 25 日	乾癬性関節炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 12 月 27 日	非重篤な有害事象である背部痛（腰痛の悪化）が発現し、治療薬として celecoxib、diclofenac、felbinac が投与された。
2020 年 2 月 12 日	背部痛の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 2 月 13 日	被験者は踏み台から転落し、無知覚及び左下肢の脱力（明らかな外傷なし）を認めた。 非重篤な有害事象である脊椎炎性脊髄症（1 回目）が発現した。治療薬として pregabalin、mecobalamin、sennoside A+B が投与された。
2020 年 2 月 17 日	被験者は整形外科医の診察を受けた。頸椎の X 線検査の結果、頸部脊椎症が認められた。
2020 年 3 月 5 日	治験責任医師は、歩行困難、排尿時間の延長、無知覚の悪化、両下肢の脱力、不随意指運動等の神経学的症状の悪化を認めた。被験者には、神経学的症状に対して mecobalamin 及び pregabalin が投与された。
2020 年 3 月 10 日	頸椎の MRI 検査が行われた（結果は未報告）。
2020 年 3 月 11 日	頭頂部から脊椎全体の CT 検査にて、胸腰椎の後縦靭帯に骨化のない C5～C7 の脊柱管狭窄症が確認された。
2020 年 3 月 16 日	整形外科医は頸椎性脊髄症に伴う症状のため、手術を提案した。
2020 年 3 月 23 日	重篤な有害事象である脊椎炎性脊髄症（2 回目）が発現した。 被験者は入院した。脊椎の X 線検査を実施した（結果は未報告）。同日、胸部 X 線検査、心電図検査、呼吸機能、血液検査、尿検査の結果は、いずれも異常なしであった。 脊椎炎性脊髄症（1 回目）の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 3 月 24 日	頸椎の X 線検査を実施した（結果は未報告）。同日、全身麻酔下で C5～C7 の脊柱管拡大術が施行された。術後の臨床検査結果は、臨床的に重要ではなかった。治療薬として、paracetamol、amikacin、bicanate、epinephrine、sugammadex、ephedrine、rocuronium、fentanyl、famotidine、midazolam、phenylephrine、new lecicarbon、dexpanthenol、propofol、flurbiprofen、sodium chloride、sennoside A+B、sevoflurane、carbohydrates with potassium chloride and sodium、solacet F、sulbactam with ampicillin、desflurane、tranexamic acid、remifentanil、hetastarch、lidocaine が投与された。
2020 年 3 月 25 日	被験者の症状は改善し、リハビリを開始した。疼痛に対して tramadol with paracetamol、metoclopramide、tizanidine が投与された。治験責任医師によると、手術期及び周術期に合併症は認められなかった。
2020 年 3 月 31 日	術後の臨床検査及び頸椎の X 線検査でも合併症は認められなかった。整形外科医は歩行が安定したのを確認し、被験者は杖を 2 本使用して歩行可能となった。

2020 年 4 月 3 日	被験者は退院した。リハビリを継続し、経過観察の受診をするように指導された。 治験責任医師は、踏み台から転落したことによる急性機械的負荷が頚椎症性脊髄症の原因であるとの見解を示した。明らかな身体的エピソードは、治験薬及び投与手順との関連を除外できると考えた。治験薬は回復過程に影響を及ぼさないと考えられた。術後、被験者の症状は改善した。治験薬の投与に関連する特定の異常は認められず、治験薬は計画通りに投与する予定となった。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での脊椎炎性脊髄症（2 回目）の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での高血糖の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-06085（実施国：カナダ、人種：アジア人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：小球性貧血】

被験者番号：[redacted]-06085	性別：女性	年齢[a]：30 歳	罹病期間[a]：9.58 年
既往歴		合併症	
親知らずの抜歯（2 回）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		視力低下（両眼の部分的視力喪失）、動物アレルギー（犬猫アレルギー）、不規則月経、肥満	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
小球性貧血（小球性貧血）	108 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
高度	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（2 回）、血小板数増加、小球性貧血（重篤）		ethinylestradiol with drospirenone	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

	被験者には小球性貧血に関連する既知の家族歴はなかった。
2018 年 7 月 4 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 7 月 30 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2019 年 7 月 3 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 7 月 24 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 8 月 22 日	断続的な不規則月経周期に対する治療薬として、ethinylestradiol with drospirenone（併用被疑薬）が投与された。
2019 年 11 月 8 日	重篤な有害事象である小球性貧血が発現した。 同日、非重篤な有害事象である血小板数増加が発現した。 Week 16 の臨床検査結果では、ヘモグロビンが 6.4g/dL（基準範囲：11.5～15.5g/dL）であった。
2019 年 11 月 14 日	規定外来院。臨床検査の再検査結果では、ヘモグロビンが 6.2g/dL であった。
2019 年 11 月 21 日	被験者は医師の診察を受け、追加の血液検査が行われた。被験者は小球性貧血と診断され、血液悪液質の予防のため治療介入が必要となった。
2019 年 11 月 22 日	治療薬として鉄サプリメント（Ironmax）が投与された。
2019 年 11 月 23 日	13:00 に鉄注入を受けたが、入院には至らなかった。
2019 年 12 月 10 日	被験者はフォローアップ診察を受けた。臨床検査の結果、赤血球数は 4.22×10^{12}/L（基準範囲：4～5.1×10^{12}/L）、ヘモグロビンは 82g/L（基準範囲：120～160g/L）、ヘマトクリットは 0.284L/L（基準範囲：0.35～0.45L/L）、平均赤血球容積は 67fL（基準範囲：80～100fL）、平均赤血球ヘモグロビン量は 19.4pg（基準範囲：27.5～33pg）、平均赤血球ヘモグロビン濃度は 289g/L（基準範囲：305～360g/L）、赤血球分布幅は 25.1%（基準範囲：11.5%～14.5%）であった。また、赤血球形態は中等度の小赤血球症、多染性赤血球のわずかな増加を示した。

2019 年 12 月 24 日	大腸内視鏡検査の結果、消化管失血の潜在的な出血源となるような所見は確認されなかった。貧血又はヘモグロビン値の低下は、被験者の重い月経周期と関連があると報告された。治験責任医師によると、被験者の担当婦人科医及びかかりつけ医による追跡調査が必要とのことであった。経口避妊薬の用量及び薬剤は変更しなかったが、鉄サプリメントの投与によって被験者の状態は改善した。かかりつけ医の要請で超音波検査が予定された。
2020 年 1 月 14 日	ヘモグロビンは 9.9g/dL であった。 血小板数の結果を下表に示した。

日付	来院	Platelet count（150-400×10^9L）
24 Jul 2019	Baseline	382
27 Aug 2019	Week 4	394
17 Sep 2019	Week 8	426
08 Nov 2019	Week 16	468
14 Nov 2019	Unscheduled Week 16.1	516
12 Dec 2019	Week 20	522
17 Dec 2019	Unscheduled Week 20.1	442
14 Jan 2020	Week 24	463
03 Mar 2020	Week 32	522

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]

本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での小球性貧血及び血小板数増加の転帰は「軽快」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-07177（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：アルコール離脱症候群】

被験者番号：[redacted]-07177	性別：男性	年齢[a]：39 歳	罹病期間[a]：16.44 年
既往歴		合併症	
関節脱臼、半月板損傷（右膝の半月板断裂）、右膝半月板断裂部の修復		食物アレルギー［ピーカンナッツアレルギー（蕁麻疹、咽喉腫脹）］、関節痛、アルコール乱用、アルコール離脱性発作障害	
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
アルコール離脱（錯乱及び失見当識）（アルコール離脱症候群）	123 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）	
鼻咽頭炎、上気道感染、アルコール離脱症候群（重篤）		*Panax Ginseng*	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 5 月 24 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 6 月 8 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 8 月 29 日	Week 12、プラセボ最終投与。
2018 年 9 月 25 日	Week 16 に Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。
2018 年 11 月 20 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2018 年 12 月 18 日	PS0014 試験に参加。
2019 年 1 月 17 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。
日付不明	シャワー中に滑って頭を打ち、脳振盪及び嘔吐がみられた。
2019 年 5 月 19 日	重篤な有害事象であるアルコール離脱症候群が発現した。 錯乱及び失見当識のため、被験者は入院した。被験者はアルコール離脱症候群と診断された。失見当識はおそらくアルコール離脱症候群の随伴症状と考えられた。
2019 年 5 月 20 日	胸部 X 線の結果、肺炎を示す所見もみられず陰性であった。
2019 年 5 月 21 日	頭部 CT 検査の結果は陰性であった。

2019 年 5 月（日付不明）	MRI 検査の結果も陰性であった。血液培養が行われ、結果は陰性であった。病院のアルコール離脱症候群に対する治療手順に従って、被験者には ceftriaxone、lorazepam、haloperidol、nicotin、telmisartan、hydrochlorthiazide、thiamine が投与された。
2019 年 5 月 28 日	被験者は退院した。アルコール離脱症候群の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 11 月 26 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2020 年 1 月 16 日	最終来院（Week 48）。 追跡不能のため、被験者は本試験を中止した（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07183（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：双極 1 型障害】

被験者番号：[redacted]-07183	性別：男性	年齢[a]：26 歳	罹病期間[a]：6.44 年
既往歴		合併症	
扁桃炎		双極性障害	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
躁病エピソード（双極性）（双極 1 型障害）	+3 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）	
鼻咽頭炎、双極 1 型障害（重篤）		*Cannabis*	

a 先行試験のベースライン時
b 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

処置及び経過

2017 年 1 月（日付不明）	被験者は双極性障害と診断された。薬剤歴として、躁病に対する aripiprazole があった。
2018 年 5 月 28 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 6 月 11 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 10 月 1 日	Week 16、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2019 年 1 月（日付不明）	治療に対する反応は良好であったが、自らの意志で aripiprazole を中止した（事象発現のきっかけ）。
2019 年 6 月 10 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 7 月 8 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。
2020 年 5 月 15 日	重篤な有害事象である双極 1 型障害が発現した。 被験者は人通りの多い道の中央で踊っているところを発見された。被験者は車の前で飛び跳ね、意味不明なことを取り留めもなく話していた。被験者は警察によって救急科に搬送され、精神科に入院した。被験者は躁病及び精神病の症状を呈していた。被験者は興奮状態であり、睡眠不足を認め、治療薬の服用もしていなかった。被験者は意識清明で見当識があり、上機嫌で協力的、カジュアルな服装であったが、軽度の思考障害がみられた。アイコンタクト、身だしなみ、衛生面は良好であり、異常な動作や行動はみられなかった。発話は正常で感情は安定し、気分良好であった。明らかな妄想、没頭、強迫観念、自殺又は殺人念慮（意図又は計画）、衝動強迫を否定した。被験者の思考はやや支離滅裂であったが、判断力やエンゲージメントは普通から良好の範囲であった。治療薬として、aripiprazole、quetiapine、lorazepam、haloperidol、benzatropine、olanzapine、levomepromazine、clonazepam が投与された。入院中、被験者から抗精神病薬、抗痙攣薬、気分安定剤の治療に同意は得られなかった。
日付不明	被験者は退院し、両親が面倒を見ることとなった。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での双極 1 型障害の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-07251（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：膀胱移行上皮癌】

被験者番号：[redacted]-07251	性別：男性	年齢[a]：57 歳	罹病期間[a]：39.52 年
既往歴		合併症	
タバコ使用者		鼓腸、動物アレルギー（モルモット及びげっ歯類に対する環境アレルギー）、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
低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌（膀胱移行上皮癌）	302 日	BKZ 320mg Q4W	72 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）	
筋骨格痛、脂漏性角化症、大腸ポリープ、口腔カンジダ症、膀胱移行上皮癌（重篤）		acetylsalicylic acid、bisoprolol、insulin、metformin、rosuvastatin	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
2018 年 6 月 13 日	PS0013 試験に参加。		
2018 年 7 月 9 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。 被験者は、1 型糖尿病と診断された。		
2018 年 10 月 30 日	Week 16 に PBO 群に再無作為化された。		
2019 年 1 月 22 日	Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。		
2019 年 3 月 20 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。		
2019 年 4 月 16 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		
2019 年 12 月 3 日	尿検査の結果、異常が認められた。		
2020 年 2 月 11 日	重篤な有害事象である膀胱移行上皮癌が発現した。 血尿のため膀胱鏡検査を行った結果、異常所見が認められた（詳細不明）。		
2020 年 3 月 17 日	尿検査を行った（結果は未報告）。		
2020 年 4 月 22 日	経尿道的膀胱腫瘍切除術が施行され、膀胱の生検を行った。その結果、膀胱の低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌が明らかになった。治験責任医師は、この切除を根治治療として考えた。被験者には過去に放射線曝露、放射性物質、化学薬品若しくは吸入物質への職業的・偶発的曝露、過度の日光曝露、免疫抑制剤若しくは抗腫瘍薬の使用、又は関連するウイルス感染はなく、その他のリスク因子もなかった。4 ヵ月後に本事象の再発の有無を確認するため、膀胱鏡の再検査が予定された。 膀胱移行上皮癌の転帰は「回復」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）では、被験者は無症状であった。 被験者は泌尿器科で経過観察を続けるように指導された。 被験者は試験継続中である。		

【被験者番号：[redacted]-04770（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：心筋梗塞】

被験者番号：[redacted]-04770	性別：男性	年齢[a]：55 歳	罹病期間[a]：6.46 年
既往歴		合併症	
聴力低下、両側マイクロ鼓膜切開術及びチューブ留置、腎仙痛、右側尿管鏡検査及び尿管ステント留置、椎間板突出、レーザー砕石、右側膀胱鏡検査、右側腎臓鏡検査、右側尿管鏡検査及びステント除去		喘息、慢性閉塞性肺疾患、背部痛（腰痛）、肩回旋筋腱板症候群、肥満	
有害事象名（基本語）	発現までの日数	発現時の投与	持続期間
心筋梗塞（心筋梗塞）	109 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
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）
心筋梗塞（重篤）、心房細動、左室機能不全、痙攣発作、皮膚炎	tiotropium、salbutamol、umeclidinium with vilanterol、fluticasone with vilanterol、actaminophen with codeine

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 6 月 4 日　PS0008 試験に参加。

2018 年 6 月 18 日　BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。

2018 年 10 月 11 日　Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。

2019 年 5 月 22 日　治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0008 試験を完了。

2019 年 6 月 19 日　PS0014 試験に参加。

2019 年 7 月 9 日　PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。

2019 年 10 月 25 日　重篤な有害事象である心筋梗塞が発現した。
1～2 時間にわたる胸部不快感のため、被験者は救急救命室を受診した。

2019 年 10 月 26 日　心筋梗塞（生命を脅かす）のため入院した。血圧は 130/70mmHg、心拍数は 50 台であった。心電図検査の結果、II、III、aVF 誘導の ST 上昇と前壁誘導の対側性変化を認める下壁 ST 上昇型心筋梗塞が確認された。治療薬として、acetylsalicylic acid、ticagrelor、unfractionated heparin、perindopril、rosuvastatin が投与され、経皮的冠インターベンションのため転院となった。血管造影検査では、対角枝の中等度の病変及び軽度の左室機能不全（推定駆出率：35%～49%）を伴う右責任冠動脈閉塞の 2 つの血管障害を認めた。右冠動脈は中央部が 90%狭窄、遠位部が完全閉塞（100%）であった。2 箇所の右冠動脈病変部に対する経皮的冠インターベンションは成功し（狭窄 0%）、薬剤溶出性ステント（×2）を留置した。血流が再開すると、冠動脈後下行枝の起始部に 40%～50%狭窄、左前下行枝の対角枝分岐部に 50%～60%狭窄が認められた。左冠動脈の主要な分岐血管である前下行枝及び回旋枝はすべて正常であった。入院中、心房細動（梗塞周囲の可能性）及び軽度の痙攣発作が発現した。心房細動に対して、metoprolol が投与された。
同日、非重篤な有害事象である軽度の痙攣発作、心房細動、及び左室機能不全が発現した。

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 (beats/min)
09 Jul 2019/Baseline	141/79	73
13 Aug 2019/Week 4	139/83	72
03 Sep 2019/Week 8	136/77	68
23 Oct 2019/Week 16	131/79	73
19 Dec 2019/Week 24	129/67	69

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]

心電図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)	判定
04 Jun 2018/ Screening	56	1075	133	103	396	382	387	Normal
09 Jul 2019/Week 56	65	919	154	102	407	425	419	Normal

PS0008 Listing 9.2.1.1、Listing 9.2.2.2

2019 年 10 月 27 日　被験者は退院し、acetylsalicylic acid and ticagrelor による治療を継続し、禁煙するように指導された。被験者には心臓のリスク因子［肥満（BMI 32.0kg/m^2）、慢性閉塞性肺疾患、喫煙者（1 箱／日を 33 年間）］があった。
心筋梗塞、軽度の痙攣発作、心房細動、及び左室機能不全の転帰は「回復」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07178（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：高カリウム血症、ケトアシドーシス、腎不全】

被験者番号：[redacted]-07178	性別：男性	年齢[a]：51 歳	罹病期間[a]：46.46 年
既往歴		合併症	
神経損傷、回転性めまい		薬物過敏症（ペニシリンアレルギー）、乾癬性関節症、胃食道逆流性疾患、高脂血症、高血圧、甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、慢性副鼻腔炎、不安障害、季節性アレルギー	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
高カリウム血症（高カリウム血症） ケトアシドーシス（ケトアシドーシス） 腎不全（腎不全）	高カリウム血症：222 日 ケトアシドーシス：+26 日 腎不全：+26 日	高カリウム血症：BKZ 320mg Q4W ケトアシドーシス：BKZ 320mg Q4W 腎不全：BKZ 320mg Q4W	高カリウム血症：11 日 ケトアシドーシス：継続中 腎不全：継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高カリウム血症：高度 ケトアシドーシス：高度 腎不全：高度	高カリウム血症：変更なし ケトアシドーシス：投与中断 腎不全：投与中断	高カリウム血症：回復 ケトアシドーシス：未回復 腎不全：未回復	高カリウム血症：関連なし ケトアシドーシス：関連なし 腎不全：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）	
歯牙破折、歯膿瘍、貧血、上気道感染、急性腎障害、高カリウム血症（重篤）、ケトアシドーシス（重篤）、腎不全（重篤）		高カリウム血症：rosuvastatin、metformin、escitalopram、ibuprofen、canagliflozin、esomeprazole、paracetamol、methocarbamol with aspirin、furosemide、levothyroxine、bisoprolol、candesartan、vitamines-B12-C-Aron、iron、spironolactone、hydrochlorothiazide、insulin glargine、insulin human、sodium bicarbonate ケトアシドーシス及び腎不全：amlodipine、acetylsalicylic acid、ferrous gluconate、hydralazine、sodium polystyrene sulfonate、glyceryl trinitrate、methocarbamol with aspirin、rosuvastatin、metformin、escitalopram、ibuprofen、canagliflozin、esomeprazole、paracetamoly、levothyroxine、bisoprolol、vitamins-B12-C-Aron、insulin glargine	

a 先行試験のベースライン時
b 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 24 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 6 月 18 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 10 月 11 日	Week 16 に BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2019 年 6 月 18 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 7 月 23 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。
2020 年 2 月 29 日	被験者の血中カリウム値は 7.1g（基準範囲：3.5～5g）であり、高カリウム血症（重篤）が認められた。 同日、被験者は急性腎障害（非重篤）と診断され、入院した。心電図検査の結果は、境界域（詳細不明）であった。併用薬の metformin、canagliflozin、furosemide、candesartan、spironolactone、hydrochlorothiazide、Basaglar（insulin glargine）が中止された。
2020 年 3 月 1 日	心電図検査及び腎超音波検査の結果は正常であった。胸部 X 線検査にて、心拡大が明らかとなった。
2020 年 3 月 4 日	治験薬投与が一時的に中止され、治療薬として sodium polystyrene sulfonate が投与された。
2020 年 3 月 10 日	カリウム値は 4.7g であった。 同日、被験者は高カリウム血症及び急性腎障害から回復し、退院した。急性腎障害は、治験薬と関連なしと判断された。

2020 年 4 月 2 日	治験薬の投与が再開された。 治験責任医師は、高カリウム血症の原因は急性腎障害であると考え、高カリウム血症は治験薬と関連なしと判断した。急性腎障害の発現には、metformin、Lantus（insulin glargine）、canagliflozin、furosemide、candesartan、spironolactone、hydrochlorothiazide、Basaglar（insulin glargine）が関連していると考えられ、これらの併用被疑薬の投与は中止された。
2020 年 4 月（日付不明）	被験者は数週間にわたって体調が優れず、4 日間にわたって食事を取らなかったところ、ケトアシドーシスに陥った。
2020 年 4 月 28 日	重篤な有害事象であるケトアシドーシス及び腎不全が発現した。 被験者は、ケトアシドーシスによる呼吸困難のため入院した。病院のスタッフは、被験者が COVID-19 に罹患したものと考え、陰性の検査結果が出るまで挿管を行った。抜管後は酸素治療が継続された。被験者は腎不全と診断され、集中治療室で管理された。
2020 年 4 月 29 日	2 回の腎透析が施行され、被験者は混乱状態であったものの意識はあった。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）でのケトアシドーシス及び腎不全の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-04805（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：大動脈瘤】

被験者番号：[redacted]-04805	性別：男性	年齢[a]：63 歳	罹病期間[a]：0.61 年
既往歴		合併症	
扁桃炎、扁桃摘出、半月板損傷、骨軟骨骨折、心房粗動、アブレーション、右膝関節鏡検査、右人工膝関節置換術、ヘルニア修復、精管切除		滑液嚢腫（左手首のガングリオン嚢胞）、慢性閉塞性肺疾患、足変形、軟骨腫症（両足首及び左膝の滑膜軟骨腫症）、変形性関節症（両足首の変形性関節症）、鉄欠乏性貧血、変形性関節症（両手及び両膝の変形性関節症）、滑液包炎（左肘の肘頭部滑液包炎）、ペニシリンアレルギー（蕁麻疹及び発疹）、高血圧、高血圧の悪化	
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
傍腎腹部大動脈瘤（大動脈瘤）	251 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
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）	
皮膚乳頭腫、大動脈瘤（重篤）、精巣炎、尿閉、末梢動脈閉塞、浮動性めまい、筋力低下		naproxen、tramadol、lisinopril、amlodipine、turmeric、acetylsalicylic acid、hydrocodone with paracetamol、salbutamol	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
	被験者には、心房粗動及び高血圧並びに肺疾患（母）及び腹部大動脈瘤（父）の家族歴があった。		
2018 年 6 月 14 日	PS0008 試験に参加。		
2018 年 7 月 9 日	アダリムマブ群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた（初回のみ 80mg、以降は 40mg Q2W）。		
2018 年 12 月 26 日	Week 24 に BKZ 320mg Q4W に切り替えた。		
2019 年 7 月 8 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0008 試験を完了。		
2019 年 8 月 8 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		

2020 年 4 月 14 日	重篤な有害事象である大動脈瘤及び非重篤な有害事象である精巣炎が発現した。 夕方に被験者は右精巣痛、背部痛、腹痛を訴え、救急科を受診した。3～4 ヵ月間にわたって断続的に背部痛を認め、被験者は関節炎によるものであろうと考えていた。胸痛、息切れ、浮動性めまい、頭部ふらふら感の訴えはなかった。血尿又は血便は認められなかった。同日の超音波検査の結果、精巣の病変は陰性であった。臨床検査の結果（単位及び基準範囲未報告）、白血球数が 11.1、血中グルコースが 117、国際標準比は 1 であった。腹部に拍動性腫瘤を認めた。CT 血管造影検査の結果、境界不鮮明な領域がほとんどない大動脈上縁に傍腎腹部大動脈瘤（最大 5.6cm）が確認された（生命を脅かす）。虫垂炎、腸閉塞、及びその他の明らかな急性異常所見は認めなかった。精巣痛が持続しており、右精巣炎（非重篤）と診断され、治療薬として levofloxacin 及び ciprofloxacin が投与された。血管手術が提案され、被験者は転院となった。
2020 年 4 月 15 日	チムニー法を用いて左腎動脈にステントを留置する緊急血管内動脈瘤修復術が施行された。術後、左手の虚血症状はみられなかったが、緊急血管内動脈瘤修復術アクセス部位である上腕動脈の閉塞（非重篤）によって、左手の橈骨動脈に拍動を認めなかった。血管造影が行われ、遠位部の血流は良好で、両方の腎動脈に十分な還流が認められた。 Duplex scan 検査の結果報告書によると、パークローズデバイスによって上腕動脈がよじれたことで血流が細くなったと考えられ、完全閉塞は否定された。 同日、緊急血管内動脈瘤修復術術後に尿閉（非重篤）が発現し、フォーリーカテーテルが留置された。治療薬として morniflumate が投与された。 傍腎腹部大動脈瘤の転帰は「回復」であり、治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 4 月 16 日	被験者は再手術となり、ウシ心嚢膜パッチ静脈形成及び左上肢動脈造影を用いた手動による塞栓除去術が施行され、合併症はなかった。治験薬の投与は継続された。閉塞に対する治療として enoxaparin が投与された。同日、フォーリーカテーテルの抜去後、被験者は排尿可能となった。白血球数は 14.2 であった。
2020 年 4 月 17 日	被験者は退院した。被験者には、翌日包帯を除去するよう指示し、医師が許可するまでは左腕の激しい運動を控えるように指導した。
2020 年 4 月 19 日	精巣炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07054（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：椎間板突出、脊柱管狭窄症】

被験者番号：[redacted]-07054	性別：男性	年齢[a]：51 歳	罹病期間[a]：27.33 年
既往歴		合併症	
心筋梗塞、冠状動脈バイパス移植		胃食道逆流性疾患、高血圧、2 型糖尿病、左室機能不全、冠動脈疾患、虚血性心筋症、狭心症、失神、十二指腸潰瘍、上部消化管出血、不安、悪心、嘔吐	
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
髄核ヘルニア C8 神経根圧迫（椎間板突出） 脊柱管狭窄症（脊柱管狭窄症）	椎間板突出：13 日 脊柱管狭窄症：13 日	椎間板突出：BKZ 320mg Q4W 脊柱管狭窄症：BKZ 320mg Q4W	椎間板突出：継続中 脊柱管狭窄症：継続中
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：中等度 脊柱管狭窄症：中等度	椎間板突出：変更なし 脊柱管狭窄症：変更なし	椎間板突出：未回復 脊柱管狭窄症：未回復	椎間板突出：関連なし 脊柱管狭窄症：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
椎間板突出（重篤）、脊柱管狭窄症（重篤）、節足動物咬傷		omeprazole、atorvastatin、metoprolol、clopidogrel、glipizide、lisinopril、metformin、pantoprazole	
a 先行試験のベースライン時			

処置及び経過	
2018 年 4 月 3 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 5 月 1 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 8 月 14 日	非重篤な有害事象である狭心症が発現した。
2018 年 8 月 21 日	Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。
2018 年 9 月 5 日	非重篤な有害事象である冠動脈疾患及び虚血性心筋症が発現した。心疾患に対する治療薬として atorvastatin 及び clopidogrel、高血圧に対して metoprolol が投与された。
2018 年 9 月 18 日	非重篤な有害事象である不安が発現した。

2018 年 11 月 6 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2018 年 12 月 4 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 16 日	重篤な有害事象である椎間板突出及び脊柱管狭窄症が発現した。 被験者は胸痛及び高血糖のため入院した。被験者は痛みの強さを 9/10 点と評価し、過去に心筋梗塞が発現したときの痛みに似ていると説明した。疼痛は左腕から左肩にかけて放射状に広がり、横になると軽減された。胸痛は 48 時間かけて徐々に増大し、一定の痛みがあった。疼痛の発生源は不明であったが、診察した医師はおそらく突出した椎間板が原因であると考えた。心臓及び肺の検査結果は正常であり、また心電図（急性の ST 変化又は T 波変化なし）及び胸部 X 線検査の結果も正常であった。心臓症状の予防に対して aspirin が投与され、消化管出血の既往歴があったことから消化管症状の予防に sucralfate 及び famotidine が投与された。また、疼痛管理に morphine、悪心管理に ondansetron が投与された。臨床検査の結果、特筆すべき所見として、軽度のグルコース増加［201（単位及び基準範囲未報告）］を認め、連続トロポニン検査は陰性であった。前回（2018 年 9 月 5 日時点）の心エコー図の結果と比較すると、全体的に収縮機能の悪化（遠位部の中隔及び下壁の低収縮並びに持続性心尖部壁運動）が認められた。心嚢水は認めなかった。
2018 年 12 月 17 日	Lexiscan を用いた心筋血流負荷試験の結果、駆出率は 46%（基準範囲未報告）であり、可逆的虚血の領域は認められなかった。左腕及び左肩の疼痛を伴う胸痛は、非狭心症性と診断された。臨床診断は、C8 神経根圧迫及び脊椎管狭窄症を伴う髄核ヘルニアであった。治療薬として、Vicodin 及び Flexeril が投与された。同日、被験者は退院した。
2019 年 1 月 11 日	整形外科医のフォローアップを受けた。その後、MRI 検査で C8 神経根圧迫及び脊椎管狭窄症が確認され、手術が推奨された。これらの所見に基づき、腕及び肩の疼痛は C8 神経根圧迫及び脊椎管狭窄症が原因であることが確認された。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での狭心症の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での椎間板突出、脊柱管狭窄症、冠動脈疾患、虚血性心筋症、及び不安の転帰はいずれも「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-06012（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：虫垂炎】

被験者番号：[redacted]-06012	性別：女性	年齢[a]：53 歳	罹病期間[a]：20.52 年
既往歴		合併症	
良性下垂体腫瘍、経蝶形骨洞手術、女性不妊手術、消毒用アルコールに対するアレルギー（嘔吐及び意識消失）、閉経、		—	
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
盲腸後拡張虫垂を伴う虫垂炎（虫垂炎）	19 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）	
憩室、虫垂炎（重篤）、副鼻腔炎、副鼻腔うっ血		fluconazole	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
	被験者には、糖尿病、乾癬及び甲状腺疾患の家族歴があった。		
2018 年 6 月 21 日	PS0009 試験に参加。		
2018 年 7 月 10 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。		
2019 年 6 月 11 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了。		
2019 年 7 月 12 日	PS0014 試験に参加。		
2019 年 7 月 19 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		

2019 年 8 月 6 日	重篤な有害事象である虫垂炎が発現した。 右下腹部に顕著な圧痛を認める重度の急性腹痛が発現し、病院を受診した。被験者は、8/10 点の強さの一定の痛みがあると説明した。腹部 CT 検査にて、盲腸後虫垂、及び周囲に浮腫を認める最大 1cm 径の拡張した虫垂が確認され、急性虫垂炎の病態と一致した。膿瘍形成の所見はなく、free air も認めなかった。大腸憩室症を認めたが、憩室炎の所見はなかった。臨床検査の結果は、白血球数が $12.7\times10^3/\mu L$（基準範囲：4～$11\times10^3/\mu L$）、グルコースが 130mg/dL（基準範囲：74～106mg/dL）、リンパ球数が 15.3%（基準範囲：20%～50%）、好中球数が 77.2%（基準範囲：50%～70%）、絶対好中球が $9.8\times10^3/\mu L$（基準範囲：1.4～$7\times10^3/\mu L$）であった。疼痛に対して、morphine が投与された。同日、腹腔鏡下虫垂切除術が施行された。被験者は術後経過良好な安定した状態で退院した。退院時処方薬は、promethazine、acetaminophen、tramadol、ondansetron、naproxen であった。術後の回復期にあったため、被験者のプライマリケア医は完全に回復するまで治験薬の投与を中止することを希望した。 同日、非重篤な有害事象である憩室が発現した。 虫垂炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 8 月 8 日	治験薬の投与を一時的に中断した。
2019 年 9 月 13 日	治験薬の投与を再開した。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での憩室の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-07551（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：脳梗塞、肺塞栓症】

被験者番号：[redacted]-07551	性別：男性	年齢[a]：69 歳	罹病期間[a]：56.66 年
既往歴		合併症	
口蓋裂修復、右足首骨折修復、脳血管発作（軽度脳卒中）、潜伏結核、鼻甲介縮小術、右股関節スペーサー置換術、感染性関節炎（右股関節感染、2 回）右股関節スペーサー除去		痛風、高血圧、変形性関節症、浮腫、鼻甲介肥大、尿失禁、慢性腎臓病、2 型糖尿病、蜂蜜アレルギー	
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
前頭葉・頭頂葉皮質の急性梗塞（脳梗塞） 肺塞栓症（肺塞栓症）	脳梗塞：70 日 肺塞栓症：302 日	脳梗塞：BKZ 320mg Q4W 肺塞栓症：BKZ 320mg Q4W	脳梗塞：3 日 肺塞栓症：継続中
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
脳梗塞：高度 肺塞栓症：高度	脳梗塞：変更なし 肺塞栓症：変更なし	脳梗塞：回復 肺塞栓症：軽快	脳梗塞：関連なし 肺塞栓症：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
脳梗塞（重篤）、肺塞栓症（重篤）、呼吸不全、心臓損傷		脳梗塞：tamsulosin、quinapril、hydrochlorothiazide、febuxostat 肺塞栓症：tamsulosin、quinapril、allopurinol、hydrochlorothiazide、fexofenadine	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
2018 年 8 月 9 日	PS0013 試験に参加。		
2018 年 8 月 30 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。		
2018 年 12 月 18 日	Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。		
2019 年 2 月 12 日	Week 24 に BKZ 320mg Q8W の最終投与。		
2019 年 3 月 7 日	Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。		
2019 年 5 月 7 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。		
2019 年 5 月 29 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。		
2019 年 8 月（日付不明）	脳梗塞発現の約 3 日前、運転中に突然、右上肢の脱力が発現した。しばらくして、症状は消失したように思われた。		

2019 年 8 月 6 日　重篤な有害事象である脳梗塞が発現した。
被験者は自宅にて脱力、右下肢に突然の協調運動障害及び感覚喪失が発現し、身動きができなくなった。被験者は救急隊を要請し、到着するまでの間に下肢が動かせるようになっていた。同日、被験者は入院した。救急科の診察時、被験者は無症状で補助なしで歩行可能であった。詳細な検査の結果、神経学的症状（右下肢のしびれ感、ピリピリ感、脱力）以外は陰性であった。神経学的検査の結果、脳神経（II-XII）には損傷がなく、四肢の反射神経はいずれも正常であった。その他の身体検査結果もすべて正常であった。血圧のみ 163/85mmHg と高かったが、脈拍数は 60bpm と基準範囲内であった。再検査時にはいずれも基準範囲内であった（血圧 125/61mmHg、脈拍数 69bpm）。臨床検査の結果（単位及び基準範囲未報告）、血中尿素窒素は 48（高値）、クレアチニンは 2.45（高値）、ナトリウムは 138、カリウムは 4.1、二酸化炭素は 21.9、白血球数は 10.03、活性化部分トロンボプラスチン時間は 22.8、国際標準比は 1、プロトロンビン時間は 10.6 であった。頭部 CT 検査の結果、急性頭蓋内病変を示す所見は認められなかった。脳 MRI 検査の結果、左上前頭-頭頂皮質に小さな急性梗塞（1.4cm 径）に一致する小さな拡散制限の強い部位が認められた。加齢に伴う軽度の微小血管虚血性変化も認められたが、腫瘤は認められなかった。被験者は前頭-頭頂皮質の急性脳梗塞と診断された。治療薬として clopidogrel、acetylsalicylic acid、atorvastatin が投与された。

2019 年 8 月 7 日　頚部の磁気共鳴血管造影検査の結果、頸動脈及び椎骨動脈に狭窄又は解離は認められなかった。頭部磁気共鳴血管造影検査の結果、頸動脈又は脳底動脈を含む大脳動脈（正常なウィリス動脈輪）に動脈瘤又は顕著な狭窄は認められなかった。頸椎動脈は描出できなかった。頸動脈の超音波検査の結果、アテローム動脈硬化性プラークを示す顕著な所見はなく、左椎骨動脈は描出されなかった。心エコー検査が予定された。

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)
29 May 2019/Baseline	148/91	56
25 Jun 2019/Week 4	150/74	56
23 Jul 2019/Week 8	145/78	54
17 Sep 2019/Week 16	138/81	52
12 Nov 2019/Week 24	149/75	56
08 Jan 2020/Week 32	135/80	54
03 Mar 2020/Week 40	143/72	61

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]

心電図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)	判定
29 May 2019/ Baseline	49	1233	263	92	436	393	407	Abnormal: First degree atrioventricular block, T waves flat, sinus bradycardia

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]

臨床検査の結果を下表に示した。

日付	検査項目	結果*
06 Aug 2019	Blood urea nitrogen	48 (high)
	Creatinine	2.45 (high)
	Sodium	138
	Potassium	4.1
	Carbon dioxide	21.9
	White blood cell count	10.03
	Activated partial thromboplastin time	22.8
	International normalized ratio	1
	Prothrombin time	10.6

*単位及び基準範囲未報告
CIOMS# 2019033861

2019 年 8 月 8 日　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。

2020 年 3 月 25 日	重篤な有害事象である肺塞栓症が発現した。 胸膜炎性胸痛に伴う急性の息切れ及び心窩部痛が発現した。報告によると、痛みは深呼吸によって再現するものの、胸部を直接圧迫しても再現しなかった。その後、被験者は救急救命室を外来受診した。心電図検査では前壁誘導（V1、V2、V3）に反転 T 波を認め、臨床検査ではトロポニンが 2.01 であり、これらの所見は心筋梗塞を示した。また、肺の CT 血管造影を実施したところ、巨大なサドル型の肺塞栓が確認されたが、血行動態は安定していた。その後、clopidogrel 及び aspirin の負荷投与が行われ、被験者は空路で大学病院に搬送され、集中治療室に入院となった。 入院時の追加の問診で、入院約 5 日前から息切れがあったことが明らかになったが、喀血、片足の腫脹、心房細動、深部静脈血栓症、肺塞栓症の既往歴を否定し、最近不動状態に置かれたことはなかったと述べた。身体検査で右膝窩に圧痛が認められたが、その他は正常所見であり、急迫症状はみられなかったと報告された。臨床検査の結果、活性化部分トロンボプラスチン時間が 66 秒（基準範囲：24～35 秒）と顕著に延長し、トロポニンの増加もみられた（救急救命室外来で 2.01 及び 0.7ng/mL）。その他の結果は、白血球が 13.3、血中尿素窒素が 38、クレアチニンが 2.45、カリウムが 3.1（単位及び基準範囲未報告）であった。両下肢のドップラー超音波検査では、両下肢とも深部静脈血栓症は陰性であった。鼻カニュラで最大の補助酸素流量（2～4L/min）を供給し、被験者の血行動態は引き続き安定していた。肺塞栓症の明らかなリスク因子は特定されなかったが、被験者には不明確な肝血栓の既往歴があった。被験者の症状は、急性特発性亜広範型肺塞栓症及び急性低酸素性呼吸不全と診断された。治療薬として、clopidogrel、potassium chloride、acetylsalicylic acid、heparin が投与された。症状が安定した後、heparin を apixaban に切り替えた。 同日、非重篤な有害事象である呼吸不全（急性低酸素性呼吸不全）及び心臓損傷（急性心筋損傷）が発現した。
2020 年 3 月 26 日	フォローアップの臨床検査の結果、活性化部分トロンボプラスチン時間が 84 秒、トロポニンが 0.63ng/mL（基準範囲未報告）と顕著に延長・増加した。その他の結果は、白血球が 12.48（高値）、ナトリウムが 130（低値）、二酸化炭素が 18（低値）、血中尿素窒素が 42（高値）、クレアチニンが 1.85（高値）、アルブミンが 2.6（低値）（単位及び基準範囲未報告）。血圧は 116/71mmHg であった。同日、静脈の Duplex scan 再検査では、左右の下肢のいずれにも深部又は表在性静脈血栓を示す所見は認められなかった。同日、経胸壁心エコー検査の結果、特記すべき点として軽度の右室拡張及び軽度の右心室収縮機能低下（駆出率 29%）を伴う中等度の肺動脈収縮期圧の上昇（49mmgHg）を認めた。総合すると、これらの所見は、肺塞栓による右心筋ストレインの病態と一致した。その他に、特記すべき経胸壁心エコー所見として、大動脈二尖弁、及び中等度の近位上行大動脈拡張（4.5cm 径）が認められた。左室収縮機能は正常であった（駆出率 64%）。 治験責任医師は、肺塞栓症によって心筋ストレインが生じ、この急性心筋損傷に起因してトロポニンが増加したとの見解を示した。トロポニンの増加は心筋梗塞とは関連がなかった。 同日、被験者は低酸素性呼吸不全（酸素補給から室内気呼吸に移行）及び急性心筋損傷から回復した。呼吸不全及び心臓損傷は、治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 3 月 27 日	臨床検査の結果、活性化部分トロンボプラスチン時間は 29 秒であった。 入院中、肺塞栓症に対する治療薬として、enoxaparin、thiamine、paracetamol、magnesium sulfate、warfarin が投与された。
2020 年 3 月 28 日	被験者は安定した状態で退院した。治療が不明確な血栓の既往歴及び特発性亜広範型肺塞栓を考慮して、最低 3 ヵ月は apixaban 投与を継続するように指示された。この他、抗凝固治療開始に伴い acetylsalicylic acid の中止、入院中の血圧が正常であったことから quinapril の中断を退院時に指示された。また、ルーチンの癌スクリーニング検査、降圧剤の再開（必要に応じて）、並びに近位上行大動脈拡張及び大動脈二尖弁の調査を含む継続的な治療のため、1 週間以内にかかりつけ医をフォローアップ受診するように指導された。

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
25 Mar 2020	Activated partial thromboplastin time	66 (high)	seconds	24-35
	White blood cell count	13.3	NAV	NAV
	Blood urea nitrogen	38	NAV	NAV
	Serum creatinine	2.45	NAV	NAV
	Potassium	3.1	NAV	NAV
	Troponin	2.01	NAV	NAV
	Troponin	0.7	ng/mL	NAV
26 Mar 2020	Activated partial thromboplastin time	84 (high)	seconds	24-35
	Troponin	0.63	ng/mL	NAV
	White blood cell count	12.48 (high)	NAV	NAV
	Sodium	130 (low)	NAV	NAV
	Carbon dioxide	18 (low)	NAV	NAV
	Blood urea nitrogen	42 (high)	NAV	NAV
	Creatinine	1.85 (high)	NAV	NAV
	Albumin	2.6 (low)	NAV	NAV
27 Mar 2020	Activated partial thromboplastin time	29	seconds	24-35

NAV：該当せず
CIOMS# 2020013612

被験者には心臓のリスク因子［BMI 31.94kg/m^2、高血圧、脳血管発作、慢性腎臓病、糖尿病、アルコール依存（1 単位／週）、過去の喫煙歴（1.5 箱／日を 40 年間、16 年前から禁煙）］があった。
本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での肺塞栓症の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。
被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-07052（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：憩室炎】

被験者番号：[redacted]-07052	性別：男性	年齢[a]：29 歳	罹病期間[a]：14.31 年
既往歴		合併症	
—		片頭痛、金属アレルギー（ニッケル）、薬物過敏症（amoxicillin）、食物アレルギー（海産物）、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
憩室炎（憩室炎）	101 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）	
ざ瘡、憩室炎（重篤）、憩室炎（2 回）、上気道感染、歯の障害、肝酵素上昇		cannabidiol、sulfacetamide、ciprofloxacin、metronidazole、Adderall XR、Lotrisone	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			

	被験者には、憩室炎及び前立腺癌の家族歴があった。腹部の手術歴はなかった。
2018 年 4 月 3 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 4 月 24 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2019 年 4 月 23 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 5 月 16 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 8 月（日付不明）	左下腹部痛が発現し救急救命室を受診した。治療薬として Aztreonam が投与された。

2019 年 8 月 24 日　重篤な有害事象である憩室炎（1 回目）が発現した。
複数回の嘔吐、及び疼痛の悪化が認められた。被験者は憩室炎と診断され入院した。入院時、継続的に重度の疼痛、及び両側下腹部に圧痛を認めた。発熱はなく、バイタルサインは正常であった。下痢又は泌尿器症状はなかった。同日、腹部及び骨盤の CT 造影検査にて、重度の結腸周囲脂肪細胞浸潤を伴う S 状結腸壁の局所的肥厚を認め、また S 状結腸壁の下外側に小さな三日月状陰影を認めた。これらは、形成部位（12mm 幅）に蜂巣炎又は小さな膿瘍を伴う穿孔性憩室炎の病態と一致した。経皮的ドレナージを施行するには小さすぎると考え、医師は緊急の介入は不要と考えた。治療薬として、hydromorphone、ondansetron、meropenem、famotidine、*Lactobacillus*、metronidazole、metoclopramide、ciprofloxacin が投与された。

2019 年 8 月 28 日　被験者は *Lactobacillus* 投与を継続するように指示され、退院した。
憩室炎（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。

2019 年 8 月 29 日　憩室炎が再燃した（2 回目、非重篤）。治療薬として、ciprofloxacin、metronidazole、*Lactobacillus* が投与された。

2019 年 10 月 29 日　大腸内視鏡検査にて、S 状結腸及び下行結腸の憩室炎が確認され、S 状結腸には斑状の炎症がいくつか認められた。また、大腸内視鏡の直腸内反転で内痔核も認めた。回腸末端も視覚化され、正常所見であった（潰瘍、ポリープ、腫瘤なし）。Week 16 から Week 20（日付不特定）まで治験薬の投与を中断した。
憩室炎（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 11 月 5 日　治験薬の投与を再開した。

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
24 Aug 2019	Blood creatinine	1.2	mg/dL	NAV
	Blood glucose	104	mg/dL	NAV
	Blood potassium	4.3	mmol/L	NAV
	Blood sodium	138	mmol/L	NAV
	Blood urea	16	mg/dL	NAV
	Hemoglobin	14.7	g/dL	NAV
	Platelet count	271	K/µL	NAV
	White blood cell count	10.8	K/µL	NAV
26 Aug 2019	Blood creatinine	0.7	mg/dL	NAV
	Blood glucose	78	mg/dL	NAV
	Blood potassium	3.6	mmol/L	NAV
	Blood sodium	138	mmol/L	NAV
	Blood urea	8	mg/dL	NAV
	Hemoglobin	12.5	g/dL	NAV
	Platelet count	241	K/µL	NAV
	White blood cell count	6.39	K/µL	NAV

NAV：該当せず
CIOMS# 2019036885

被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-04781（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：脳血管発作】

被験者番号：[redacted]-04781	性別：男性	年齢[a]：65 歳	罹病期間[a]：22.49 年
既往歴		合併症	
—		不安、2 型糖尿病、高脂血症／脂質異常症、本態性高血圧症、甲状腺機能低下症、病的肥満、閉塞性睡眠時無呼吸、両眼非増殖性網膜症、深部静脈血栓症、大うつ病性障害	
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
急性脳血管発作（脳血管発作）	57 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）
脳血管発作（重篤）、尿路感染（3 回）、糖尿	metformin、glipizide、levothyroxine、bupropion、tamsulosin、warfarin、meloxicam、acetylsalicylic acid、docusate、ergocalciferol、glucosamine

a 先行試験のベースライン時	
処置及び経過	
	被験者には、冠動脈疾患（父）、糖尿病（父）、アルコール乱用（両親）、うつ病（兄弟姉妹）の家族歴があった。
2018 年 6 月 7 日	PS0008 試験に参加。
2018 年 6 月 28 日	アダリムマブ群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた（初回のみ 80mg、以降は 40mg Q2W）。
2018 年 12 月 12 日	Week 24 に BKZ 320mg Q4W に切り替えた。
2019 年 6 月 26 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0008 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 7 月 18 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W 初回投与。
2019 年 8 月 6 日	非重篤な有害事象である尿路感染（1 回目）が発現し、治療薬として trimethoprim with sulfamethoxazole が投与された。
2019 年 8 月 16 日	尿路感染（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 9 月（日付不明）	虚血性脳卒中の発現前、被験者は腎機能悪化に伴う結石による尿管閉塞のため、両側尿管ステント留置術を受けていた。
2019 年 9 月 12 日	重篤な有害事象である脳血管発作が発現した。 被験者は運動失調、全身脱力、不明瞭発語を呈して救急救命室を受診した。被験者は、更に筋痙攣も訴え、入院した。身体検査では、見当識に問題はなく、脳神経に損傷はなかった（Glasgow Coma Scale スコアは 15 点）。筋力（四肢脱力なし）及び口調は正常で、協調運動にも問題はなかった。感覚消失は認められなかった。悪心、嘔吐、発熱、悪寒、下痢、側腹部痛、頭痛、頚部硬直、羞明、回転性めまい、転倒の訴えはなかった。被験者に心臓の問題又は脳血管発作の既往歴はなく、組織プラスミノゲン活性化因子の投与も受けていなかった。病院の診療記録によると、被験者には最近腎臓の問題（腎不全、腎結石症、尿管結石を伴う非外傷性急性腎障害）が認められ、また両膝の変形性関節症、不安定な睡眠障害、及びビタミン B12 欠乏があった。
2019 年 9 月 13 日	血圧は 102/59mmHg であり、臨床検査ではクレアチニンの顕著な増加（2.33mg/dL）が認められた。その他の検査結果は、ヘモグロビンが 12.4g/dL、ヘマトクリットが 37.2（単位未報告）、ナトリウムが 133mEq/L、トロポニンが 0.03ng/mL 未満、国際標準比が 0.9（基準範囲未報告）であった。心電図の結果、間隔に異常のない正常洞調律が認められ、ST の上昇又は低下は認められなかった。非造影の CT 検査の結果、頭蓋内アテローム性動脈硬化、及び軽度かつ非特異的な白質変化を認め、慢性微小血管症の病態と一致した。急性梗塞を示す所見はなかった。脳 MRI 検査の結果、微小血管の安定した慢性虚血性変化を示唆する変化を呈する右ラクナ梗塞、脳橋右前側の急性虚血性脳卒中、急性脳血管発作が確認された。
2019 年 9 月 14 日	両側の頸動脈 Duplex scan 検査の結果、血行動態的に問題となる狭窄は認められず、心エコー検査の結果も、駆出率を含めて正常の範囲内であった。治療薬として、heparin、acetylsalicylic acid、insulin regular、cefpodoxime、ceftriaxone、paracetamol、vitamin B12、baclofen が投与された。それ以外の治療薬は、ondansetron、metoclopramide、melatonin、docusate、naloxone、polyethylene glycol、lactulose、aluminum hydroxide and magnesium hydroxide and simethicone、glucagon、dextrose、hydralazine であった。同日、被験者は退院した。
2019 年 9 月 16 日	脳血管発作の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 9 月 19 日	非重篤な有害事象である尿路感染（2 回目）が発現した。治療薬として trimethoprim with sulfamethoxazole 及び oxybutynin が投与された。
2019 年 9 月 29 日	尿路感染（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 10 月 11 日	被験者は、clopidogrel、acetaminophen、atorvastatin、doxycycline、ergocalciferol、oxycodone、sildenafil の投与を開始した。

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)
18 Jul 2019/Baseline	119/79	73
21 Aug 2019/Week 4	140/82	99
12 Sep 2019/Week 8	118/75	86
11 Nov 2019/Week 16	119/78	81
10 Jan 2020/Week 24	118/75	74
03 Mar 2020/Week 32	115/70	80

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]

心電図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)	判定
18 Jul 2019/ Baseline	53	1142	184	107	412	385	394	Normal

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]

被験者には心臓のリスク因子［高血圧、高脂血症、2 型糖尿病コントロール不良、肥満（BMI 39.1kg/m^2）］があった。
被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

（3） BKZ 320mg Q4W/Q8W 群

【被験者番号：[redacted]-06036（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：遠隔転移を伴う気管支癌】

被験者番号：[redacted]-06036	性別：男性	年齢[a]：55 歳	罹病期間[a]：20.55 年
既往歴		合併症	
乾癬性関節炎、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[b]	発現時の投与	持続期間
転移性小細胞気管支癌（遠隔転移を伴う気管支癌）	+23 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
中等度	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）	
高血圧、脊椎痛、骨血管腫、虫垂炎、皮膚刺激、遠隔転移を伴う気管支癌（重篤）、肺炎、脳血管発作		amlodipine、tramadol、ibuprofen	

a 先行試験のベースライン時
b 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 26 日	PS0009 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、治験薬の初回投与を受けた（ウステキヌマブ 45mg をベースライン及び Week 4 に投与）。
2018 年 11 月 12 日	Week 16 にウステキヌマブ 45mg Q12W の投与に切り替えた。
2019 年 4 月 29 日	治験薬（ウステキヌマブ 45mg Q12W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 7 月 29 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 12 月 5 日	非重篤な有害事象である高血圧が発現し、治療薬として amlodipine が投与された。
2020 年 1 月 13 日	Week 24、BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。
2020 年 2 月 1 日	非重篤な有害事象である脊椎痛（頸椎の痛み）が発現し、治療薬として ibuprofen が投与された。
2020 年 2 月 14 日	非重篤な有害事象である骨血管腫（頸椎／胸椎の骨血管腫）が発現した。
2020 年 2 月 26 日	非重篤な有害事象である虫垂炎が発現した。
2020 年 3 月（日付不明）	腰椎 MRI 検査にて、第四腰椎（L4）の骨折が確認された。腰椎の痛みに対して ibuprofen 及び tramadol が投与された。
2020 年 3 月 1 日	虫垂炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 3 月 2 日	非重篤な有害事象である皮膚刺激（左側上腹部の刺激）が発現した。
2020 年 3 月 4 日	皮膚刺激の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

2020 年 3 月 9 日	Week 32、GGT 増加が認められた。治験責任医師は、被験者が腰椎及び頸椎の疼痛に対する投薬治療中であるため、GGT 増加は臨床的に重要ではないとの見解を示した。被験者は疲労、B 症状、背部痛（約 4 週間）を呈し、全般的な健康状態に悪化がみられていた。 BKZ 320mg Q8W の最終投与。
2020 年 4 月 1 日	重篤な有害事象である遠隔転移を伴う気管支癌が発現した。 腰椎の核磁気共鳴画像法（MRT）検査にて、転移が強く疑われる病巣が明らかとなった。
2020 年 4 月 2 日	腹部超音波検査（肝臓を含む）が行われた。検査結果を踏まえ、担当のかかりつけ医は肝酵素の増加を考慮し、肝臓及び腰椎骨折の診断検査のため専門医に紹介することとした。
2020 年 4 月 8 日	腹部超音波検査の結果、膵癌（15×15×20mm）の肝臓への転移が認められ、胆汁うっ滞を伴わない複数の低エコー肝転移像が認められた。同日、被験者は入院し、非重篤な有害事象である肺炎も発現した。肺炎に対する治療薬として amoxicillin with clavulanic acid 及び sulbactam with ampicillin が投与された。 入院中は意識清明で見当識があった。また、頻脈がみられ、肺評価では両肺（腹側）に肺胞性呼吸音が聴取されたが、ラ音及び喘鳴はなかった。被験者は、転移性小細胞気管支癌（骨、肝臓、膵臓への転移）の組織学的所見を呈する左中央の遠隔転移を伴う気管支癌と診断された。生検試料の分析の結果、甲状腺転写因子 1 並びにシナプトフィジン、クロモグラニン、CD56 及びサイトケラチン等の神経内分泌マーカーの発現が認められ、MIB-1 陽性率は 80%～90%であった。一方、治療標的であるプログラム細胞死リガンド 1 及びヒト上皮成長因子受容体 2 は陰性であった（0%、スコア 0 点）。
2020 年 4 月 9 日	肝生検の結果から高悪性度腫瘍の肝臓への転移及び肝実質への浸潤が疑われる高悪性度の膵癌が認められ、組織学的に転移性小細胞気管支癌の疑いが示された。同日、全身コンピュータ断層撮影（CT）検査にて、上葉枝及び舌枝を圧迫する左中央部の転移性気管支癌が強く疑われた。また、その他の所見として、少量の左胸水を伴う持続する肺炎、広範囲に及ぶリンパ腫形成、右後肺底区への転移のわずかな可能性（肉芽腫）、多発性肝転移、播種性骨転移の疑い、腰椎 L3 の安定性喪失の危険性、右胸椎（第 10 胸椎から第 11 胸椎）の神経孔に腫瘍の一部、膵頭部への転移の疑い、上腹部に複数のリンパ節（極小から病理学的リンパ節大）がみられた。
2020 年 4 月 14 日	第 5 脊柱及び脊柱全体の MRT 検査にて、頸椎、胸椎及び腰椎への転移が認められた。脊柱全体へのびまん性転移を示す結果が得られた。同日、頭部 MRT 検査にて小さい脳卒中（非重篤な有害事象である心血管発作）が確認された。 心血管発作の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 4 月 17 日	頭部 MRT 検査の再検査にて新たな診断名は付かなかったが、脳転移を示す所見のない小さい脳卒中は残存していた。転移性小細胞気管支癌に対して、carboplatin、etoposide、hydromorphone、dexamethasone、metamizole、Movicol（macrogol with potassium chloride、sodium bicarbonate、sodium chloride）が投与された。
2020 年 4 月 20 日	予定している化学療法のためにポート埋込み手術が施行され、腰椎に放射線治療が行われた。
2020 年 4 月 22 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。 被験者はわずかに状態の悪化がみられたが、ほぼ良好な全身状態で退院した。
2020 年 4 月 27 日	最終来院（Week 36）。

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
09 Mar 2020	Gamma-glutamyltransferase	186	U/L	12-64
03 Apr 2020	Alanine aminotransferase	50	NAV	<50
	Gamma-glutamyltransferase	231	U/L	<60
08 Apr 2020	Blood alkaline phosphatase	263	U/L	40-130
	C-reactive protein	147.12	mg/L	0-5
	Carbohydrate antigen 19-9	139	U/mL	<25
	Carcinoembryonic antigen	13	µg/L	<5
	Cytokeratin 19 fragment	2.8	µg/L	3.3
	Gamma-glutamyltransferase	324	U/L	<60
	Hemoglobin	11.8	g/dL	13.5-17.5
	Neurone-specific enolase	38	µg/L	<12
	Red blood cell count	3.89	$x10^6$/µL	4.54-5.77
	White blood cell count	10.1	$x10^3$/µL	3.9-9.8
13 Apr 2020	C-reactive protein	67.58	mg/L	0-5
	Hemoglobin	11.2	g/dL	13.5-17.5
	White blood cell count	8.3	$x10^3$/µL	3.9-9.8
	Red blood cell count	3.73	$x10^6$/µL	4.54-5.77
21 Apr 2020	C-reactive protein	23.01	mg/L	0-5
	Hemoglobin	11.5	g/dL	13.5-17.5
	Red blood cell count	3.92	$x10^6$/µL	4.54-5.77
	White blood cell count	5	$x10^3$/µL	3.9-9.8

NAV：該当せず
CIOMS# 2020015178、Listing 8.1.1a

本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での遠隔転移を伴う気管支癌、高血圧、脊椎痛、骨血管腫の転帰はいずれも「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
被験者は遠隔転移を伴う気管支癌のため、本試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]-07368（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：手骨折】

被験者番号：[redacted]-07368	性別：女性	年齢[a]：37 歳	罹病期間[a]：4.56 年
既往歴		合併症	
麻疹、水痘		痛風	
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 1 中手骨基部骨折（手骨折）	338 日	BKZ 320mg Q8W	42 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）	
手骨折（重篤）		norgestimate with ethinylestradiol	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 7 月 9 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 7 月 23 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 12 日	Week 16 に Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。
2019 年 1 月 7 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 2 月 7 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 7 月 22 日	Week 24、BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。
2020 年 1 月 10 日	重篤な有害事象である手骨折（右手第 1 中手骨基部骨折）が発現した。 被験者はスキー中に転倒し、右の親指を負傷した。同日、X 線検査で右親指の中手指節関節の骨折が確認された。整形外科医は右親指を動かさないように指示した。
2020 年 1 月 13 日	被験者は入院し、手術が施行された。右親指は石膏で固定された。治療薬として、diclofenac が投与された。
2020 年 1 月 14 日	被験者は退院した。

2020 年 2 月 20 日	手骨折の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07257（実施国：カナダ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：基底細胞癌】

被験者番号：[redacted]-07257	性別：男性	年齢 [a]：64 歳	罹病期間 [a]：46.49 年
既往歴		合併症	
精管切除		頭痛、高脂血症、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
頚部左側の基底細胞癌（基底細胞癌）	29 日	BKZ 320mg Q4W	99 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）	
基底細胞癌（重篤）、背部痛		paracetamol、cetaphil、citalopram	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			

	被験者には癌の家族歴があった（姉妹 1 人が乳癌、姉妹 1 人が腸癌、兄弟及び息子が基底細胞癌、父が膀胱癌）。
2018 年 6 月 14 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 6 月 26 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2019 年 6 月 19 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 7 月 23 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 8 月 20 日	重篤な有害事象である基底細胞癌が発現した。 身体検査時、治験責任医師は被験者の首の左側に真珠様丘疹を認めた。同日、薄片生検が施行され、被験者の不安に対して citalopram が投与された。
2019 年 9 月 10 日	不眠症に対して trazadone が投与された。
2019 年 9 月 30 日	生検の結果、基底細胞癌（硬化型）の診断名が確定した。
2019 年 10 月 22 日	治験薬は一時的に中止された。
2019 年 11 月 26 日	基底細胞癌を切除するための Mohs 手術が施行され、切除術中に epinephrine が投与された。 基底細胞癌の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 12 月 17 日	治験薬の投与を再開した。 被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

（4） BKZ 320mg Q8W/Q8W 群

【被験者番号：[redacted]-04801（実施国：ドイツ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：結腸癌】

被験者番号：[redacted]-04801	性別：男性	年齢 [a]：70 歳	罹病期間 [a]：53.49 年
既往歴		合併症	
虫垂切除、左肩石灰除去、光線療法		肩回旋筋腱板症候群（両肩の石灰沈着性腱炎）、肥満、高コレステロール血症、高血圧、関節炎、肩回旋筋腱板症候群（右肩の回旋腱断裂）、腱鞘炎、皮膚真菌感染、緑内障	
有害事象名（基本語）	発現までの日数 [b]	発現時の投与	持続期間
盲腸癌（結腸癌）	+38 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	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）	
血腫、鼻咽頭炎、結腸癌（重篤）		simvastatin、verapamil、lisinopril、ibuprofen、latanoprost、dorzolamide with timolol	
a 先行試験のベースライン時 b 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			

処置及び経過

被験者には癌の家族歴がなかった。また、放射線被爆、化学薬品又は放射性物質への偶発的曝露歴もなかった。結腸癌に関連するウイルス感染やその他のリスク因子はなかった。

2018 年 6 月 14 日　PS0008 試験に参加。

2018 年 6 月 29 日　BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。

2018 年 12 月 17 日　Week 24 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。

2019 年 7 月 1 日　治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0008 試験を完了。

2019 年 7 月 29 日　PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。

2020 年 1 月 13 日　BKZ 320mg Q8W 最終投与。

2020 年 2 月 20 日　重篤な有害事象である結腸癌が発現した。
定期的な健康診断の一環として大腸内視鏡検査が行われ、盲腸癌の診断を受けた。治験責任医師によると、大腸内視鏡検査の前、被験者には何の徴候も症状もみられなかった。

2020 年 2 月 26 日　CT 検査にて肝転移が確認された。

2020 年 3 月 5 日　臨床検査結果は、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値は基準範囲内であり、肝機能検査の結果も基準範囲内であった。

2020 年 3 月 10 日　被験者は入院し、腹腔鏡下結腸右半切除が施行された。入院時、被験者の全身の健康状態及び栄養状態は良好（BMI：33.1kg/m^2）と報告された。治療として化学療法を受けた。

2020 年 3 月 13 日　生検試料の病理検査の結果、約 45mm 径の中分化型盲腸腺癌が明らかとなった。神経鞘及び脂肪組織への神経周囲浸潤を認め、漿膜を貫通し、5 個のリンパ節に転移陽性の所見が認められた。最終診断は、肝転移を伴う盲腸癌（ステージ T-pT4b、N-pN2a、M-L0、V1、Pn1、R0）であった。

2020 年 3 月 16 日　MRI 検査にて、両肝葉に多発性転移（典型的な病変）を認めた。

2020 年 3 月 20 日　被験者は退院した。

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
05 Mar 2020	Glomerular filtration rate	62	mL/min	90-140
	Hematocrit	0.44	L/L	0.4-0.53
	Hemoglobin	9.48	mmol/L	8.38-10.86
	Red blood cell count	5.2	Tpt/L	4.5-5.9
12 Mar 2020	Glomerular filtration rate	62	mL/min	90-140
	Hematocrit	0.41	L/L	0.4-0.53
	Hemoglobin	8.99	mmol/L	8.38-10.86
	Red blood cell count	4.9	Tpt/L	4.5-5.9
	White blood cell count	10.6	Gpt/L	3.7-10.1
15 Mar 2020	Glomerular filtration rate	62	mL/min	90-140
	Hematocrit	0.38	L/L	0.4-0.53
	Hemoglobin	8.57	mmol/L	8.38-10.86
	Red blood cell count	4.5	Tpt/L	4.5-5.9

CIOMS# 2020010041

2020 年 5 月 5 日　最終来院。
本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）での結腸癌の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。
被験者は結腸癌のため、本試験を中止した。

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

被験者番号：[redacted]-04828	性別：男性	年齢[a]：56 歳	罹病期間[a]：19.52 年
既往歴		合併症	
肛門脱、痔核（痔核脱出）		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	発現時の投与	持続期間
肛門脱の悪化（肛門脱） 痔核脱出の悪化（痔核）	肛門脱：180 日 痔核：180 日	肛門脱：BKZ 320mg Q8W 痔核：BKZ 320mg Q8W	肛門脱：52 日 痔核：52 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
肛門脱：高度 痔核：高度	肛門脱：変更なし 痔核：変更なし	肛門脱：回復 痔核：回復	肛門脱：関連なし 痔核：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（2 回）、鼻咽頭炎、肛門脱（重篤）、痔核（重篤）	testosterone、lercanidipine with enalapril

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 6 月 25 日	PS0008 試験に参加。
2018 年 7 月 10 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 1 日	Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。
2019 年 4 月 15 日	治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0008 試験を完了。
2019 年 8 月 6 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。
2020 年 2 月 1 日	重篤な有害事象である肛門脱（肛門脱の悪化）及び痔核（痔核脱出の悪化）が発現した。 治験責任医師は、被験者に痔核脱出による困難の増大が認められることを報告した。
2020 年 3 月 11 日	入院に先立って、白血球数及び鼻腔ぬぐい液を用いたコロナウイルス感染症の検査を実施した。 白血球数は 3.4/nL（基準範囲：4.3～10/nL）、鼻腔ぬぐい液は多剤耐性病原体に対して陰性であった。
2020 年 3 月 13 日	被験者は不快感増大のため入院した。白血球数は 3.8/nL であった。同日、痔核切除術が施行され、合併症はなかった。術後、ibuprofen、pantoprazole、a combination of ibuprofen with lysine が投与された。
2020 年 3 月 15 日	被験者は退院した。
2020 年 3 月 23 日	肛門脱及び痔核の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07201（実施国：ハンガリー、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：半月板損傷】

被験者番号：[redacted]-07201	性別：女性	年齢[a]：54 歳	罹病期間[a]：36.50 年
既往歴		合併症	
扁桃摘出、擦過傷、子宮平滑筋腫		高血圧、椎間板突出（脊椎ヘルニア、椎間板ヘルニア）、乾癬性関節症、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
右半月板断裂（半月板損傷）	59 日	BKZ 320mg Q8W	2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	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）	
半月板損傷（重篤）、鼻咽頭炎、ウイルス性消化管感染		lisinopril、amlodipine、metformin、aceclofenac、acemetacin	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 6 月 4 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 7 月 3 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 10 月 24 日	Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。
2019 年 1 月 30 日	非重篤な有害事象である坐骨神経痛が発現し、aceclofenac 及び tizanidine が投与された。
2019 年 3 月 7 日	非重篤な有害事象である椎間板偏位が発現した。
2019 年 5 月 22 日	非重篤な有害事象である変形性関節症（1 回目、変形性膝関節炎）が発現した。治療薬として chondroitin 及び acemetacin が投与された。
2019 年 5 月 26 日	MRI 検査を受け、両側の変形性膝関節症及び外側の半月板変性が認められた。
2019 年 5 月 29 日	非重篤な有害事象である骨炎及び変形性関節症（2 回目、右側股関節症）が発現し、ascorbic acid with chondroitin が投与された。
2019 年 6 月 3 日	治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 7 月 1 日	PS0014 試験に参加。
2019 年 7 月 29 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。
2019 年 9 月 25 日	重篤な有害事象である半月板損傷が発現した。 右半月板断裂のため、被験者は入院した。半月板損傷に対して Fraxiparine が投与された。これ以上の情報は得られなかった。

2019 年 9 月 26 日	半月板損傷の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での坐骨神経痛、椎間板偏位、及び変形性関節症（1 回目及び 2 回目）の転帰はいずれも「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-07453（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：胆石症】

被験者番号：[redacted]-07453	性別：男性	年齢[a]：55 歳	罹病期間[a]：15.64 年
既往歴		合併症	
損傷後の大腿骨再建		—	
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
胆嚢内の胆石（胆石症）	70 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）	
胆石症（重篤）		—	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

	過去に胆石の症状は認められなかった。
2018 年 7 月 26 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 8 月 23 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 19 日	Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。
2019 年 7 月 24 日	治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 8 月 21 日	PS0014 試験に参加。
2019 年 9 月 25 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。
2019 年 12 月 3 日	重篤な有害事象である胆石症が発現した。 被験者は強い腹痛を認めた。ビリルビン値は 0.32mg/dL、CRP は 0.9mg/L（基準範囲未報告）であった。胆嚢内胆石と診断され、被験者は入院した。確定診断のために超音波又は CT 検査を行ったかは不明である。
2019 年 12 月 5 日	腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行され、合併症はなかった。
2019 年 12 月 6 日	ビリルビン値は 0.82mg/dL（基準範囲未報告）であった。疼痛に対する治療薬として、metamizole 及び drotaverine が投与された。
2019 年 12 月 7 日	被験者は状態良好で退院した。被験者は食事量を抑え、食物繊維や脂肪の少ない消化しやすい食事を取るように指導された。また、創部ケアとして、包帯を毎日交換し、octenidine with phenoxyethanol を使用するように指示された。 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。 被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07374（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：意識消失、痙攣発作、痙攣発作】

被験者番号：[redacted]-07374	性別：男性	年齢[a]：18 歳	罹病期間[a]：2.24 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
意識消失（意識消失） 痙攣発作（痙攣発作）（1 回目） 痙攣発作（痙攣発作）（2 回目）	意識消失：98 日 痙攣発作（1 回目）：98 日 痙攣発作（2 回目）：126 日	意識消失：BKZ 320mg Q8W 痙攣発作（1 回目）：BKZ 320mg Q8W 痙攣発作（2 回目）：BKZ 320mg Q8W	意識消失：2 日 痙攣発作（1 回目）：2 日 痙攣発作（2 回目）：6 日

重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
意識消失：中等度 痙攣発作（1 回目）：中等度 痙攣発作（2 回目）：中等度	意識消失：変更なし 痙攣発作（1 回目）：変更なし 痙攣発作（2 回目）：変更なし	意識消失：回復 痙攣発作（1 回目）：回復痙攣発作（2 回目）：回復	意識消失：関連なし 痙攣発作（1 回目）：関連なし 痙攣発作（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）	
意識消失（重篤）、痙攣発作（1 回目、重篤）、痙攣発作（2 回目、重篤）		—	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
	被験者には過去に心臓系事象又は失神事象の発現はなく、発作性障害もなかった。		
2018 年 7 月 10 日	PS0013 試験に参加。		
2018 年 7 月 26 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。		
2018 年 10 月 15 日	Week 12、プラセボ最終投与。		
2018 年 11 月 12 日	Week 16 に Escape 投与に切り替え、BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。		
2019 年 1 月 7 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0013 試験を完了。		
2019 年 2 月 4 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。		
2019 年 5 月 11 日	夜間にわたって被験者は歌ってピアノを弾き、翌朝まで飲酒した。		
2019 年 5 月 12 日	重篤な有害事象である意識消失及び痙攣発作（1 回目）が発現した。 午後に被験者はピアノの演奏を再開した。演奏中、被験者に痙攣発作が発現し、意識消失した。同日、被験者は神経科に入院した。脳波検査では発作性の生体電気活動が認められた。頭部 CT 検査では、病理学的欠陥は認められなかった。 血液学的検査及び生化学検査の結果は基準範囲内であった。アルコール過剰摂取による脱水によって意識消失が引き起こされたことを示すデータはなかった。		
2019 年 5 月 13 日	ビデオ脳波検査の結果、痙攣発作の徴候は認められなかった。同日、異常が認められず、被験者は退院した。 意識消失及び痙攣発作（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 6 月 9 日	重篤な有害事象である痙攣発作（2 回目）が発現した。 被験者はディスコライトとストロボスコープライトのあるコンサートで演奏し、少量の飲酒をした。再び痙攣発作が発現し、意識消失して被験者は入院した。血液学的検査及び生化学検査の結果は基準範囲内であり、ナトリウム値も 141.30mEq/L（基準範囲：135～147mEq/L）であった。心電図は洞調律を記録した。ライム・ボレリア症に対する免疫グロブリン G 及び免疫グロブリン M の抗体検査の結果は、それぞれ 0.02 index I 及び 0.01 index I でいずれも陰性であった。		
2019 年 6 月 11 日	脳 MRI 検査の結果は正常であった。		
2019 年 6 月 12 日	脳波検査では、突発性の生体電気活動に加えて、前頭、側頭、後頭領域に両側性の変化が認められた。		
2019 年 6 月 13 日	頭部 CT 検査の結果は正常であった。治療として、mannitol、magnesium sulphate、diazepam 及び輸液が投与された。		
2019 年 6 月 14 日	被験者は退院し、治療薬の処方はなかった。退院時サマリーによると、被験者は夜間に活動していたため十分な睡眠を取れておらず、1 ヵ月に 2 回の痙攣発作エピソードがあった。 痙攣発作（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 6 月 22 日	治験薬の投与は一時的に中断された。		
2019 年 9 月 16 日	治験薬の投与を再開した。 被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。		

【被験者番号：[redacted]-05874（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：慢性閉塞性肺疾患】

被験者番号：[redacted]-05874	性別：男性	年齢[a]：48 歳	罹病期間[a]：39.43 年
既往歴		合併症	
脛骨及び腓骨骨折、両上腕骨骨折、大腸内視鏡検査（複数のポリープ切除）、左鼠径ヘルニアに対する外科的治療、両肩、両膝及び両下肢の距腿関節に対する外科的処置		うつ病、高コレステロール血症、高血圧、頻脈、感覚鈍麻、皮膚亀裂	

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
慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患）	246 日	BKZ 320mg Q8W	30 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
軽度	変更なし	回復	関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
末梢腫脹、皮膚剥脱、四肢圧挫損傷、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患（重篤）、腎嚢胞、慢性閉塞性肺疾患		atorvastatin、nebivolol、mirtazapine、carbamazepine、promazine、ivabradine、amlodipine、metamizole、ambroxol、venlafaxine、spiramycin	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
	治験参加前に肺疾患の既往歴はなかった。		
2018 年 5 月 21 日	PS0009 試験に参加。		
2018 年 6 月 4 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた（ウステキヌマブ 45mg をベースライン及び Week 4 に投与）。		
2018 年 9 月 24 日	Week 16 にウステキヌマブ 45mg Q12W の投与に切り替えた。		
2019 年 3 月 11 日	治験薬（ウステキヌマブ 45mg Q12W）最終投与。PS0009 試験を完了。		
2019 年 5 月 6 日	PS0014 試験に参加。		
2019 年 6 月 17 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q8W 初回投与。		
2020 年 2 月 14 日	非重篤な有害事象である上気道感染が発現し、治療薬として ambroxol、spiramycin、metamizole が投与された。		
2020 年 2 月 17 日	重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患（1 回目）が発現した。 胸部 X 線検査にて肺浸潤病変が確認された。治験責任医師によると、被験者には肺病変に関連する症状の既往はなかった。		
2020 年 2 月 23 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。		
2020 年 3 月 11 日	被験者は病変の診断のために呼吸器科病棟に入院した。肺活量測定の結果、1 秒あたりの努力呼気量（FEV1）が 2.71、努力肺活量（FVC）が 4.01、FEV1/FVC 比率が 67.58、最大呼気流量が 5.2 であり、閉塞性換気異常が指摘された。		
2020 年 3 月 12 日	気管支ファイバースコープ検査の結果、気管支鏡検査で観察可能な範囲の気管支分岐系に病変は認められず、気管支粘膜に発赤がみられた。肉眼所見から気管支炎が確認された。		
2020 年 3 月 13 日	気管支洗浄液の直接鏡検では抗酸菌は認められなかった。同日、胸部 CT 検査では右肺に病的変化は認められなかった。		
2020 年 3 月 16 日	気管支洗浄液の培養検査の結果、病原性のある細菌群（及び真菌）は検出されず、*Staphylococcus epidermidis*（102CFU/mL）が検出された。		
2020 年 3 月 17 日	腹腔の超音波検査にて左腎嚢胞（5.5×6.5cm）が確認された。また、結核菌のポリメラーゼ連鎖反応検査を実施した（結果は未入手）。検査の結果、腫瘍性変化は除外され、被験者は慢性閉塞性肺疾患（ステージは不明）及び左腎嚢胞と診断された。慢性閉塞性肺疾患に対する治療薬として、budesonide、mirtazapine、beclometasone、formoterol が投与された。また、気管支鏡検査法時の鎮静には midazolam、lidocaine、levomepromazine、fentanyl が使用された。被験者は良好な状態で退院し、泌尿器科を受診するように勧められた。 慢性閉塞性肺疾患（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。同日、非重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患（2 回目）が発現し、治療薬として bekform hydrocortisone が投与された。 報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での慢性閉塞性肺疾患（2 回目）の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。		

【被験者番号：[redacted]-05139（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：喘息】

被験者番号：[redacted]-05139	性別：男性	年齢[a]：39 歳	罹病期間[a]：4.87 年
既往歴		合併症	
眼部手術		—	
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
喘息（喘息）	90 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
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）	
上気道感染、血圧上昇（3 回）、喘息（1 回目、非重篤）、喘息（2 回目、重篤）、胃食道逆流性疾患		—	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 8 月 16 日　PS0008 試験に参加。
2018 年 9 月 13 日　アダリムマブ群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた（初回のみ 80mg、以降は 40mg Q2W）。
2019 年 2 月 26 日　Week 24 に BKZ 320mg Q4W に切り替えた。
2019 年 9 月 16 日　治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0008 試験を完了。
2019 年 10 月 11 日　PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。
2019 年 10 月 19 日　非重篤な有害事象である上気道感染が発現した。治療薬として、mometasone、homeopathics (Stodal)、azithromycin が投与された。
2019 年 10 月 25 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。
2020 年 1 月 7 日　非重篤な有害事象である喘息（1 回目）が発現した。被験者には呼吸困難がみられた。
2020 年 1 月 8 日　重篤な有害事象である喘息（2 回目）が発現した。
被験者は入院した。入院中、胸部の高解像度 CT 検査及び肺活量測定が行われた（結果は未報告）。被験者は喘息と診断され、治療薬として beclometasone 及び formoterol が投与された。
2020 年 1 月 15 日　被験者は退院した。
喘息（2 回目）の転帰は「回復（後遺症あり）」（後遺症の詳細は不明）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	結果	単位	基準範囲
08 Jan 2020	Base excess (extracellular fluid)	1.1	mmol/L	NAV
	Base excess (whole blood)	1	mmol/L	NAV
	Blood bicarbonate	25.6	mmol/L	NAV
	Blood immunoglobulin E	810.2	IU/mL	NAV
	Blood pH	7.418	N/A	N/A
	Hemoglobin	11.2	g/dL	NAV
	Lymphocytes	18.8	%	NAV
	Neutrophils	76.7	%	NAV
	C-reactive protein	6	mg/L	NAV
	Carbon dioxide	26.8		NAV
	Hematocrit	43	%	NAV
	Hemoglobin	14.7	g/dL	NAV
	Mean cell hemoglobin	31	pg	NAV
	Mean cell hemoglobin concentration	34.3	g/dL	NAV
	Mean cell volume	92	fL	NAV
	Oxygen saturation	93.5	%	NAV
	PCO_2	40.5	mmHg	NAV
	PO_2	66.3	mmHg	NAV
	Platelet count	276	$x10^3/\mu L$	NAV
	Red blood cell count	4.68	$x10^6/\mu L$	NAV
12 Jan 2020	Base excess	0.1	mmol/L	NAV
	Base excess	0.1	mmol/L	NAV
	Blood bicarbonate	24.7	mmol/L	NAV
	Blood pH	7.399	N/A	N/A
	Carbon dioxide	25.9	NAV	NAV
	Oxygen saturation	91.7	%	NAV
	PCO_2	40.8	mmHg	NAV
	PO_2	61.8	mmHg	NAV

N/A、NAV：該当せず
CIOMS# 2020005568

本報告時点（データロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での喘息（1 回目）の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。
被験者は試験継続中である

【被験者番号：[redacted]-06208（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：原発性副甲状腺機能亢進症】

被験者番号：[redacted]-06208	性別：女性	年齢[a]：68 歳	罹病期間[a]：19.64 年
既往歴		合併症	
関節結核、虫垂炎、高窒素血症、心内膜炎、皮膚乳頭腫、ライム病、霰粒腫、肺炎、汎血球減少症		血中カルシウム増加、骨減少症、脂質異常症、変形性脊椎症、慢性腎臓病、無気肺、裂孔ヘルニア、血中副甲状腺ホルモン	
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
原発性副甲状腺機能亢進症（原発性副甲状腺機能亢進症）	262 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
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）	
良性副甲状腺腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症（重篤）、甲状腺腫		—	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

	PS0014 試験のベースライン時のカルシウム値は 3.25mmol/L（基準範囲：2.1～2.55mmol/L）であった。
2018 年 7 月 24 日	PS0009 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、治験薬の初回投与を受けた（ウステキヌマブ 45mg をベースライン及び Week 4 に投与）。
2018 年 12 月 11 日	Week 16 にウステキヌマブ 45mg Q12W の投与に切り替えた。
2019 年 5 月 28 日	治験薬（ウステキヌマブ 45mg Q12W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 8 月 20 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。
2019 年 9 月 12 日	非重篤な有害事象である良性副甲状腺腫瘍（右下副甲状腺腺腫）が発現した。
2020 年 3 月 4 日	内分泌科医の診察を受け、被験者は副甲状腺腺腫及び原発性副甲状腺機能亢進症と診断された。
2020 年 5 月 7 日	重篤な有害事象である原発性副甲状腺機能亢進症が発現した。 被験者は予定していた選択的副甲状腺摘出術のため入院した。治験責任医師は、本手術は被験者の組入れ前には予定されていなかったことを確認した。同日の臨床検査の結果は、血清カルシウムが 3.29mmol/L（基準範囲：2.19～2.54mmol/L）、甲状腺刺激ホルモンが 1.84μIU/mL（基準範囲：0.27～4.2μIU/mL）、遊離サイロキシンが 14.25pmol/L（基準範囲：12～22pmol/L）であった。 同日、非重篤な有害事象である甲状腺腫が発現した。
2020 年 5 月 8 日	副甲状腺ホルモン値は 92.31pg/mL（基準範囲：15～65pg/mL）であった。同日、副甲状腺摘出術が施行された。
2020 年 5 月 9 日	副甲状腺ホルモン値は 11.07pg/mL であった。
2020 年 5 月 10 日	血清カルシウム値は 2.75mmol/L であった。治療薬として calcium carbonate 及び L-thyroxine が投与された。術後の経過は良好であった。
2020 年 5 月 11 日	被験者は退院した。 原発性副甲状腺機能亢進症及び甲状腺腫の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 5 月 15 日	病理組織学的検査の結果、甲状腺及び副甲状腺の結節性肥大が確認された。被験者は定期的にカルシウム値を検査することを勧められ、定期的に内分泌科を外来受診することとした。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での良性副甲状腺腫瘍の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-06223（実施国：ポーランド、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：心房細動】

被験者番号：[redacted]-06223	性別：男性	年齢[a]：64 歳	罹病期間[a]：14.13 年
既往歴		合併症	
腎結石症、不眠症		良性前立腺肥大症、高血圧、痛風、肥満、高コレステロール血症、心房細動、変形性関節症、電気的除細動、発作性心房細動	
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
心房細動（心房細動）	272 日	BKZ 320mg Q8W	4 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）	
心房細動（重篤）、脂肪肝		atorvastatin、bisoprolol、finasteride、losartan、allopurinol、solifenacin、ornithine	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 7 月 26 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 8 月 13 日	PBO 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 3 日	Week 16、BKZ 320mg Q4W 群に再無作為化された。
2019 年 7 月 17 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 8 月 6 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。
2019 年 5 月 3 日	重篤な有害事象である心房細動が発現した。 被験者は動悸を認め、心拍数を自己測定したところ、心拍数の増加及び不規則な拍動が認められた（140bpm）。その他の症状はみられず、被験者は救急科を受診した。身体検査では、全身状態は良好、意識清明であり論理的会話が可能で、肥満が認められた。両肺野の肺胞音は正常で、腹部は柔らかく圧痛を認めず、末梢浮腫も認めなかった。バイタルサインは、心拍数が 140bpm（不規則）及び血圧が 145/76mmHg であった。心電図では中間軸を示し、心拍数 150bpm の心房細動が確認された。洞調律の薬理学的回復を試みたが成功しなかった。同日、被験者は入院した。 血中グルコース及びトランスアミナーゼの増加、並びに高コレステロール血症が認められた。
2019 年 5 月 4 日	胸部 X 線検査の結果、心陰影は正常で大動脈の拡張を認めなかった。経胸壁心エコー検査では左心室壁肥厚（境界域）、左心房拡張、軽度の弁膜逆流、及び心膜反応がみられたが、特記すべき所見はなかった。
2019 年 5 月 5 日	心房細動に対して電気的除細動（150-300J）を実施し、洞調律が復帰した。この処置で被験者の全身状態は改善し、症状も消失した。心拍数はコントロールされ、血圧は 110/73mmHg であった。血糖及び肝機能パラメータの上昇がみられたため、診断検査には腹部超音波検査及びブドウ糖負荷試験を含めた。同日、超音波検査にて脂肪肝（非重篤）が確認され、治療薬として timonacic が投与された。
2019 年 5 月 6 日	血中グルコース及びトランスアミナーゼの増加、並びに高コレステロール血症が認められた。心電図は中間軸を示し、洞調律（76bpm）、第III誘導の浅い陰性 T 波が確認された。この他、被験者はスタチン治療下の混合型高脂血症、脂肪肝、及び空腹時血糖異常と診断された。心房細動に対する治療薬として、rivaroxaban、calcium chloride dehydrate with magnesium chloride hexahydrate、potassium chloride、sodium acetate trihydrate、sodium chloride、sodium citrate dehydrate、losartan、bisoprolol、allopurinol が投与された。また、脂肪肝に対して timonacic 及び ornithine、電気的除細動時に diazepam が投与された。同日、症状の訴えなく、被験者は安定した状態で退院した。追加の治療薬として、atorvastatin が推奨された。 心房細動の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

バイタルサインの結果を下表に示した。

日付/来院	血圧 (mmHg)	脈拍数 (bpm)
06 Aug 2019/PS0014 Baseline	126/79	77
05 Sep 2019/Week 4	138/81	71
01 Oct 2019/Week 8	142/70	82
02 Dec 2019/Week 16	137/72	85
27 Jan 2020/Week 24	140/76	75
17 Mar 2020/Week 32	138/76	79
18 May 2020/Week 40	129/71	70

Listing 9.1a

心電図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)	判定
06 Aug 2019/ PS0014 Baseline	75	805	164	83	395	441	425	Normal

Listing 9.2.1a、Listing 9.2.2.1a

肝酵素及び血中グルコースの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)	Glucose (4.1-7.74 mmol/L)
06 Aug 2019/ PS0014 Baseline	22	24	63	48	5.45
05 Sep 2019/Week 4	42	23	70	41	5.32
01 Oct 2019/Week 8	27	23	55	41	5.59
02 Dec 2019/Week 16	74	30	62	89	7.26
27 Jan 2020/Week 24	44	24	66	39	5.07
17 Mar 2020/Week 32	36	24	64	36	5.56
18 May 2020/Week 40	29	21	62	46	5.58

Listing 8.1.1a

本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での脂肪肝の転帰は「軽快」であり、治験薬と関連なしと判断された。
被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-06198（実施国：日本、人種：日本人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：変形性関節症】

被験者番号：[redacted]-06198	性別：男性	年齢[a]：64 歳	罹病期間[a]：14.60 年
既往歴		合併症	
—		甲状腺機能亢進症、2 型糖尿病、乾癬性関節炎、筋骨格硬直、頚動脈硬化症、高血圧、毛包炎、白内障	
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
変形性股関節症（右）（変形性関節症）	92 日	BKZ 320mg Q8W	22 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）	
変形性関節症（重篤）、鼻咽頭炎、糖尿病、乾癬、錯感覚		metformin、cilnidipine、celecoxib、lansoprazole、prochlorperazine、glimepiride、loxoprofen、thiamazole、duloxetine	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

2018 年 7 月 24 日	PS0009 試験に参加。
2018 年 8 月 7 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 27 日	Week 16、BKZ 320mg Q4W の投与を継続した。
2019 年 7 月 1 日	非重篤な有害事象である変形性関節症が発現した。 右股関節痛が認められ、変形性関節症に対する治療薬として celecoxib、duloxetine、ketoprofen、loxoprofen、eperisone、prochlorperazine が投与された。

2019 年 7 月 16 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）最終投与。PS0009 試験を完了し、PS0014 試験に参加。
2019 年 8 月 6 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q8W 初回投与。
2019 年 10 月 29 日	X 線検査にて関節腔正常の股関節炎（右側）が確認された。新たに診断された右股関節炎（非重篤な有害事象）に対する治療薬として、loxoprofen が投与された。
2019 年 11 月 5 日	股関節炎（変形性関節症）が悪化し、被験者は入院した（変形性関節症、重篤）。治療薬として、loxoprofen tape に加えて celecoxib が投与された。
2019 年 11 月 6 日	変形性関節症に対して人工股関節全置換術が施行された。右股関節患部の組織病理学的検査の結果、良性かつ滑膜炎の所見が得られた。X 線検査の結果、異常は認められなかった。入院中、治療薬として recombinant insulin human、glycerol、Acelio bag for intravenous injection、rocuronium、desflurane、cefazolin、sevoflurane、propofol、tranexamic acid、tramadol、nicardipine、phenylephrine、prochlorperazine、sugammadex、remifentanil、fentanyl、duloxetine、paracetamol、vonoprazan、insulin glargine、teprenone、insulin lispro、heparinoid が投与された。
2019 年 11 月 13 日	股関節の X 線検査は異常なしであった。
2019 年 11 月 20 日	股関節の X 線検査は異常なしであった。
2019 年 11 月 26 日	治験薬の投与は一時的に中断された。同日、被験者は退院した。 変形性関節症の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2020 年 3 月 23 日	治験薬の投与を再開した。 被験者は試験継続中である（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-04856（実施国：カナダ、人種：アジア人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：遠隔転移を伴う結腸直腸癌】

被験者番号：[redacted]-04856	性別：女性	年齢[a]：71 歳	罹病期間[a]：2.61 年
既往歴		合併症	
—		薬物過敏症［ペニシリンアレルギー（蕁麻疹反応）］、卵巣障害、高血圧、耐糖能障害、喘息、過敏症［環境アレルギー（呼吸器）］、そう痒症、睡眠時無呼吸症候群、胃食道逆流性疾患、上気道咳症候群	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
転移性結腸直腸癌（遠隔転移を伴う結腸直腸癌）	+11 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）	
遠隔転移を伴う結腸直腸癌（重篤）、注射部位疼痛、高血糖、食欲減退、体重減少、無力症、浮動性めまい、低血圧、蛋白尿、トランスアミナーゼ上昇		hydrochlorothiazide、ramipril、budesonide、fluticasone with vilanterol	
a 先行試験のベースライン時 b 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、肝炎、脳血管疾患、冠動脈疾患、悪性腫瘍の既往歴はなかった。また、近親者（一親等以内）に結腸癌の家族歴はなかった。スクリーニング時、被験者は癌スクリーニング、マンモグラフィ、大腸内視鏡検査は受けなかった。		
2018 年 6 月 28 日	PS0008 試験に参加。		
2018 年 7 月 26 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。		
2018 年 11 月 13 日	Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。		
2019 年 6 月 24 日	治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0008 試験を完了。		
2019 年 8 月 20 日	PS0014 試験に参加。		
2019 年 8 月 26 日	PS0014 試験の BKZ 320mg Q8W 初回投与。		
2020 年 3 月 1 日	非重篤な有害事象である食欲減退及び体重減少が発現した。		
2020 年 3 月（日付不明）	腹部膨満感、食欲不振、体重減少がみられた。		

2020 年 3 月 9 日　全身脱力がみられた。直近の 3 ヵ月間に、被験者には軽度の息切れ、ぼんやりとした広範な腹部不快感、腹痛、悪心、食欲不振、体重減少（4.5kg）がみられた。排便回数には大きな変化はなかった。約 2 ヵ月前に数回の血便排泄があったが、経口又は経直腸の明らかな出血は認めなかった。鉛筆様便、黄疸、褐色尿、白色便、そう痒症は認められなかった。肝炎又は過敏症の徴候又は症状は認められなかった。初回の精密検査では、ヘモグロビンが 80（単位及び基準範囲未報告）であった。
同日、非重篤な有害事象である無力症が発現した。

2020 年 3 月 24 日　非重篤な有害事象である浮動性めまいが発現し、治療薬として betahistine が投与された。

2020 年 3 月 27 日　浮動性めまいの転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。

2020 年 4 月 7 日　非重篤な有害事象である低血圧が発現した。

2020 年 4 月 21 日　BKZ 320mg Q8W 最終投与。

2020 年 4 月 22 日　非重篤な有害事象であるトランスアミナーゼ上昇（肝酵素上昇）及び蛋白尿が発現した。

血圧の結果を下表に示した。

日付/来院	血圧 (mmHg)
20 Aug 2019/Baseline	131/83
20 Sep 2019/Week 4	125/85
17 Oct 2019/Week 8	132/87
04 Dec 2019/Week 16	136/87
11 Feb 2020/Week 24	122/79
21 Apr 2020/Week 32	89/73

Listing 9.1a

2020 年 5 月 2 日　重篤な有害事象である遠隔転移を伴う結腸直腸癌が発現した。
腹部超音波検査にて、多数の限局性病変（転移巣の可能性あり）を呈する肝腫大が確認された。精査のため、CT 検査が推奨された。被験者は、原発巣不明の転移性肝疾患の疑い（生命を脅かす）と診断された。

2020 年 5 月 4 日　最終来院（Week 40）。

2020 年 5 月 9 日　貧血の評価目的で行った超音波検査にて異常所見を認めたため、被験者は入院した。同日、コロナウイルス検査の結果は陰性であり、白血球数は 14、血小板数は 591（単位及び基準範囲未報告）であった。評価にて、顕著な腹部不快感のない軟便が確認され、軽度な右側腹痛があり、悪心又は嘔吐を伴わない体重減少があった。検査時、被験者には急迫症状はみられず、覚醒かつ意識清明であり、疲労はあったものの、悪液質にはみえなかった。メレナ／鮮紅色の直腸出血、発熱、咳嗽、感染症状はいずれも認められなかった。同日、肺、腹部及び骨盤の CT 血管造影検査にて複数の肺転移が明らかとなり、最大で右下葉に 13mm 径の病変を認めた。明確な肺塞栓症及び胸部リンパ節症は認められず、明確な胸水及び心嚢液貯留もなかった。CT 検査にて腸間膜血栓、腹水又は骨病変を伴わない肝転移が特定され、遠位下行結腸にアップルコアサインの疑い（原発性結腸癌の可能性あり）が認められた。診断名は、肝臓及び肺への転移を伴う転移性結腸直腸癌であった。

2020 年 5 月 11 日　大腸内視鏡検査の結果、非血栓性及び非出血性、重症度グレード 2 の内痔核、肛門縁から 22～26cm の S 状結腸に硬く外向発育型、固定した易出血性の 5cm 径の閉塞／腫瘤、横行結腸に 3 個の 5～6mm 径の無茎性ポリープ（コールドスネア・ポリペクトミーで切除）が認められた。

2020 年 5 月 13 日　folinic acid、fluorouracil、irinotecan による化学療法レジメンが提案された。

2020 年 5 月 14 日　組織病理学的検査の結果、結腸腺癌及び多発性管状腺腫が明らかとなった。

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
20 Sep 2019	Alanine aminotransferase	12	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	18	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	85	U/L	40-150
	Gamma-glutamyltransferase	30	U/L	9-36
21 Apr 2020	Alanine aminotransferase	46	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	145	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	415	U/L	40-150
	Gamma-glutamyltransferase	402	U/L	9-36
28 Apr 2020	Alanine aminotransferase	72	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	172	U/L	5-34
	Blood albumin	32	g/L	34-48
	Blood alkaline phosphatase	441	U/L	40-150
	Blood bilirubin	22	µmol/L	≤20.5
	Blood creatine phosphokinase	532	U/L	29-168
	Blood lactate dehydrogenase	1399	U/L	125-220
	Blood sodium	131	mmol/L	136-145
	Gamma-glutamyltransferase	408	U/L	9-36
28 Apr 2020	Lymphocyte	14	%	19-48
	Neutrophil	80.8	%	40-74
	Platelet count	726	billion/L	150-400
	White blood cell count	13.05	billion/L	3.5-11.1
	Urine nitrite	Negative	NAV	Negative
	Urine protein	30	mg/dL	Negative
09 May 2020	Platelet count	591	billion/L	150-400
	White blood cell count	14	billion/L	3.5-11.1
13 May 2020	Alanine aminotransferase	37	U/L	≤55
	Blood alkaline phosphatase	381	U/L	40-150
	Blood bilirubin	21	µmol/L	≤20.5
	Carcinoembryonic antigen	8956	NAV	NAV
	Hemoglobin	83	NAV	NAV
	Serum ferritin	1159	NAV	NAV
	Vitamin B12	1439	NAV	NAV

NAV：該当せず
CIOMS# 2020018450

本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での食欲減退、体重減少、無力症、低血圧、蛋白尿、及びトランスアミナーゼ上昇の転帰は「不明」であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
本報告時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での遠隔転移を伴う結腸直腸癌の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
被験者は遠隔転移を伴う結腸直腸癌のため、本試験を中止した。

【被験者番号：[redacted]-04861（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群】

被験者番号：[redacted]-04861	性別：男性	年齢[a]：63 歳	罹病期間[a]：11.53 年
既往歴		合併症	
アデノイド咽頭炎、扁桃炎、虫垂炎、狭心症、大腿骨骨折（左）、腓骨骨折（左）、橈骨骨折（左）、脛骨骨折（左）、骨盤骨折（左）、腱断裂（左アキレス腱断裂）、尺骨骨折（左）、上室性頻脈		季節性アレルギー、副鼻腔炎に伴う頭痛、背部痛、坐骨神経痛、うっ血性心不全、冠動脈疾患、高脂血症、高血圧、外傷後疼痛、2 型糖尿病、肥満、爪真菌症、冠動脈の動脈硬化症、高コレステロール血症、心室内伝導障害、左室肥大、禁欲に伴う精神性的機能不全、ニコチン依存	
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
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群）	281 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	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）	
爪真菌症、夜間頻尿、上気道感染、結節性変形性関節症、食道閉塞症、食道潰瘍、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（重篤）		paracetamol、acetylsalicylic acid、carvedilol、biotin、fish oil、glimepiride、hydrochlorothiazide、ketoconazole、lisinopril、meloxicam、metformin、nitroglycerin、omeprazole、oxybutynin、pioglitazone、simvastatin、sucralfate、ascorbic acid with beta carotene and biotin、vitamin B complex、vitamin D、trospium	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過

	被験者には心臓のリスク因子［BMI 43.4kg/m^2、喫煙歴（20 年）、肥満、うっ血性心不全、冠動脈疾患、高脂血症、高血圧、上室性頻脈、狭心症、2 型糖尿病、心室内伝導障害］があった。
2018 年 6 月 11 日	心エコー図では、駆出率は 58.4%と基準範囲内であり、左右の心室及び心房の大きさも正常であった。
2018 年 6 月 12 日	Lexiscan を用いた心筋灌流負荷試験の結果、中等度の虚血が認められたが所見は正常であった。
2018 年 6 月 13 日	血管造影検査の結果、軽度の非閉塞性冠動脈疾患、右冠動脈優位、及び左室拡張末期圧の上昇が認められた。
2018 年 6 月 28 日	PS0008 試験に参加。
2018 年 7 月 13 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 11 月 1 日	Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。
2019 年 6 月 14 日	治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0008 試験を完了。
2019 年 8 月 8 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。 同日の心電図検査の結果、ST 低下、非特異的心室内伝導遅延、及び左室肥大の異常所見が認められた。
2020 年 5 月 14 日	重篤な有害事象であるウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群が発現した。 右手の第 2 指遠位部に生じたヘバーデン結節の除去に対する術前評価のため外来受診した。評価中、被験者に不整脈が発現し、心電図検査にてウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群が明らかとなった。
2020 年 5 月 19 日	心電図のフォローアップ検査では、左伝導経路（左後外側と思われる）を示唆する早期興奮を伴う正常洞調律が確認された。被験者には続いて、電気生理学的検査及びアブレーション治療が予定された。
2020 年 5 月 21 日	ヘバーデン結節の除去術が施行された。
2020 年 6 月 10 日	早期興奮経路の有無を評価する電気生理学的検査を行うため、再入院（予定入院）した。医療記録によると、被験者には動悸、足腫脹、息切れがみられた。電気生理学的検査では左前外側伝導経路が明らかとなり、アブレーションを行ったところ成功し、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群は解消された。同日の臨床検査の結果は、グルコース 107mg/dL（基準範囲：70～99mg/dL）、血中尿素 28mg/dL（基準範囲：6～20mg/dL）、クレアチニン 1.82mg/dL（基準範囲：0.8～1.3mg/dL）であった。治療薬として、sodium chloride、cefazolin、naloxone、adenosine、rivaroxaban が投与された。以降、頻脈はみられなかった。

2020 年 6 月 11 日　被験者は退院した。
2020 年 7 月 6 日　心臓科医をフォローアップ受診中、持続性の心電図所見がウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群の病態と一致していたため、アブレーションの成功可否が判断できなかった。
2020 年 7 月 29 日　被験者は電気生理学的検査の再検査を受けるため再入院した。検査の結果、右中隔伝導経路に沿った順行伝導が確認されたが、誘導性上室性頻脈は認められず、有効不応期は 400ms 超であった。以前アブレーションを行った左側伝導経路は認められなかったため、アブレーションの成功が示された。治験責任医師は、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群には別の伝導経路が影響しており、アブレーションは成功していたと述べた。手術記録には更に、左側伝導経路のアブレーションが成功し、右中隔伝導経路が持続しているものの悪性ではなく、誘導による上室性頻脈がみられないため、これ以上のアブレーションは必要ないと記載されていた。
2020 年 7 月 30 日　ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群の転帰は「回復（後遺症あり）」であり、これ以上の予防的措置は不要と判断された。被験者は 2～4 週間後に心臓科医のフォローアップを受けるように指示された。本事象は治験薬と関連なしと判断された。

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)
08 Aug 2019/Baseline	106/60	76
03 Sep 2019/Week 4	110/68	72
03 Oct 2019/Week 8	120/76	60
21 Nov 2019/Week 16	110/72	68
23 Jan 2020/Week 24	120/82	76
19 Mar 2020/Week 32	118/80	72
14 May 2020/Week 40	118/72	72

Listing 9.1a

一部の心電図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)	判定
08 Aug 2019/ Baseline	73	825	134	124	381	420	407	Left ventricular hypertrophy, nonspecific intraventricular conduction delay, and ST depression

Listing 9.2.1a、Listing 9.2.2.1a

被験者は試験継続中である（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-06256（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：外傷性気胸】

被験者番号：[redacted]-06256	性別：男性	年齢[a]：49 歳	罹病期間[a]：12.64 年
既往歴		合併症	
憩室炎		—	
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
外傷性気胸（外傷性気胸）	37 日	BKZ 320mg Q8W	2 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
高度	変更なし	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、肋骨骨折、外傷性気胸、肺腫瘤、血胸、外傷性気胸（重篤）、角膜擦過傷		amlodipine、lisinopril	
a 先行試験のベースライン時			
処置及び経過			
2018 年 7 月 30 日　PS0009 試験に参加。			

2018 年 8 月 22 日	ウステキヌマブ群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた（ウステキヌマブ 45mg をベースライン及び Week 4 に投与）。
2018 年 12 月 18 日	Week 16、ウステキヌマブ 45mg Q12W に切り替えた。
2019 年 5 月 29 日	治験薬（ウステキヌマブ 45mg Q12W）最終投与。PS0009 試験を完了。
2019 年 8 月 26 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。
2019 年 9 月 5 日	非重篤な有害事象である高血圧が発現し、治療薬として amlodipine 及び lisinopril が投与された。
2019 年 9 月 29 日	被験者はハシゴから転落し、左脇腹に疼痛を認めた。
2019 年 9 月 30 日	非重篤な有害事象である肋骨骨折及び外傷性気胸（1 回目）が発現した。肋骨骨折及び外傷性気胸（1 回目）に対する治療薬として、morphine が投与された。
2019 年 10 月 1 日	外傷性気胸（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。 同日、被験者は入院し、外傷性気胸（2 回目、重篤）と診断された。治療薬として、morphine、ondansetron、sodium chloride が投与された。治験責任医師は、脇腹の痛みは肋骨骨折によるものであり、気胸は小さいため、胸部チューブを留置する必要はないとの見解を示した。 同日、非重篤な有害事象である肺腫瘤（肺結節）及び血胸が発現した。
2019 年 10 月 2 日	被験者は退院した。 外傷性気胸（2 回目）及び血胸の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での高血圧、肋骨骨折、肺腫瘤の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-07025（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：出血性腸憩室】

被験者番号：[redacted]-07025	性別：男性	年齢[a]：46 歳	罹病期間[a]：2.21 年
既往歴		合併症	
乾癬性関節炎		右眼結膜炎、アルコール乱用、軽度色覚異常	
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
憩室出血を伴う憩室症（出血性腸憩室）	80 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	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）	
出血性腸憩室（重篤）、結膜炎		erythromycin	

a 先行試験のベースライン時

処置及び経過	
2018 年 3 月 5 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 3 月 19 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 7 月 9 日	Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。
2019 年 3 月 18 日	治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 4 月 15 日	PS0014 試験に参加。BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。
2019 年 7 月 1 日以降	便に血が混ざっているのに気づいていたが、軽度の色覚異常のため、便の血が鮮紅色か暗赤色か判別できなかった。

2019 年 7 月 3 日	重篤な有害事象である出血性腸憩室が発現した。 被験者は血性下痢及び失神を訴えて救急救命室を受診した。直近の 3 日間で 7 回の血便排泄がみられた。 評価来院日、被験者は排尿のために立ち上がったときに失神し、おそらく転倒時に頭を打った。そのため救急救命室を受診し、無痛性の直腸出血（血便）を訴えた。同日、被験者は入院した。バイタルサイン（体温 36.7 度、血圧 117/80mmHg、脈拍数 109bpm、呼吸数 18bpm）は安定し、酸素飽和度は 98%であった。被験者は直腸の外傷又は痔核の既往歴、便秘、発熱、最近の旅行、通常と異なる食事摂取について否定し、頭部ふらふら感、疲労、悪寒、寝汗、悪心（嘔吐なし）、軽度の腹部不快感を訴えた。被験者はこの他、炎症性腸疾患の既往歴も否定した。報告者によると、被験者が最後にかかりつけ医に受診したのは 2 年前であり、これまでに大腸内視鏡検査を受けたことはなかった。身体検査にて、下腹部の圧痛（右側より左側が強い）を認めた。直腸検査では外部腫瘤又は触知可能な内部腫瘤は認められなかったが、肉眼的に出血を認めた（便潜血検査は陽性）。臨床検査の結果、ヘモグロビン 10.2g/dL（基準範囲：13.5～17.5g/dL）、ヘマトクリット 30.4%（基準範囲：41%～53%）、赤血球数 3.32×10^{12}/L（基準範囲：4.5～6×10^{12}/L）で貧血（下部消化管の急性出血による急性失血性貧血）が指摘され、白血球数は 9.9×10^{9}/L（基準範囲：3.9～10.6×10^{9}/L）であった。びらん性胃炎の可能性もあったが、これらの所見は急性下部消化管出血の病態と最も一致しており、感染性の病因が考えられた。同日、腹部及び骨盤の造影 CT 検査が行われたが、新たな所見は得られず（肝嚢胞の可能性、脂肪肝、脾臓は正常）、結腸周囲に炎症も認められなかった。大腸内視鏡検査の結果、3 個の無茎性ポリープ（S 状結腸及び横行結腸に確認され、切除された）、内痔核、及び憩室出血と一致する結腸に出血を呈した憩室症が認められた。被験者は、出血性腸憩室と診断された。 同日、非重篤な有害事象である結膜炎が発現し、治療薬として polymyxin B with trimethoprim 及び erythromycin が投与された。
2019 年 7 月 4 日	臨床検査の結果は、ヘモグロビンが 8g/dL、ヘマトクリットが 23.2%及び 23.4%、赤血球数が 2.57×10^{12}/L、白血球数が 6.5×10^{9}/L であった。
2019 年 7 月 5 日	24 時間出血がみられず、ヘモグロビン及びヘマトクリットは安定した（ヘモグロビン 8.3g/dL、ヘマトクリット 23.9%、白血球数 6.4×10^{9}/L、赤血球数 2.6×10^{12}/L）。被験者は状態が安定し、退院した。治療薬として、ferrous sulfate 及び pantoprazole が投与された。報告者によると、これ以上の治療は不要とのことであった。 出血性腸憩室の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 8 月 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。 被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-07038（実施国：アメリカ、人種：白人）、投与群：BKZ 320mg Q8W/Q8W 群、有害事象名：遠隔転移を伴う結腸癌、深部静脈血栓症】

被験者番号：[redacted]-07038	性別：女性	年齢[a]：57 歳	罹病期間[a]：44.24 年
既往歴		合併症	
—		閉経後	
有害事象名（基本語）	発現までの日数[b]	発現時の投与	持続期間
転移性結腸癌（遠隔転移を伴う結腸癌） 深部静脈血栓症（深部静脈血栓症）	遠隔転移を伴う結腸癌：+34 日 深部静脈血栓症：+34 日	遠隔転移を伴う結腸癌：BKZ 320mg Q8W 深部静脈血栓症：BKZ 320mg Q8W	遠隔転移を伴う結腸癌：継続中 深部静脈血栓症：15 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
遠隔転移を伴う結腸癌：高度 深部静脈血栓症：高度	遠隔転移を伴う結腸癌：投与中止 深部静脈血栓症：該当せず	遠隔転移を伴う結腸癌：未回復 深部静脈血栓症：回復（後遺症あり）	遠隔転移を伴う結腸癌：関連なし 深部静脈血栓症：関連なし
被験者に発現したすべての有害事象		併用薬（有害事象発現時に使用されていた薬剤）	
末梢性ニューロパチー、耐糖能障害、尋常性白斑、遠隔転移を伴う結腸癌（重篤）、深部静脈血栓症（重篤）		estradiol、gabapentin、hydrocodone with paracetamol、cyanocobalamin、iron、colecalciferol	
a 先行試験のベースライン時 b 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 14 日	PS0013 試験に参加。
2018 年 3 月 28 日	BKZ 320mg Q4W 群に無作為化され、治験薬の初回投与を受けた。
2018 年 7 月 18 日	Week 16 に BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。
2019 年 2 月 27 日	治験薬（BKZ 320mg Q8W）最終投与。PS0013 試験を完了。
2019 年 3 月 27 日	PS0014 試験に参加。
2019 年 4 月 29 日	BKZ 320mg Q8W の初回投与を受けた。
2019 年 7 月 11 日	中等度の非重篤な有害事象である末梢性ニューロパチーが発現し、治療薬として gabapentin 及び hydrocodone with paracetamol が投与された。
2019 年 10 月 15 日	BKZ 320mg Q8W 最終投与。
2019 年 11 月 18 日	重篤な有害事象である遠隔転移を伴う結腸癌及び深部静脈血栓症が発現した。 両下肢に痛み及びしびれ感が発現した。被験者は救急救命室で診察を受け、両下肢に 8 箇所の深部静脈血栓が確認された。同日、画像検査（不特定）にて、結腸、膵臓、脾臓、肝臓に転移性の癌が確認された。被験者はこれ以上の治療を拒否し、帰宅した。
2019 年 11 月 21 日	被験者は持続する足の痛みのために救急救命室を再受診し、血栓を除去する緊急血管手術を受けるため入院した。入院中、被験者は過去に検査を受け、生検にて結腸癌が判明していたと述べた。癌はステージ 4 であり、被験者は治療を受けないことを選択した。
2019 年 12 月 2 日	深部静脈血栓症は後遺症があるものの消失し、被験者は退院した。癌のリスク因子は長期の喫煙歴であり、深部静脈血栓症のリスク因子は癌、estradiol 投与、及び喫煙であった。深部静脈血栓症は治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 12 月 10 日	最終来院。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での末梢性ニューロパチーの転帰は「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）での遠隔転移を伴う結腸癌の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。 被験者は遠隔転移を伴う結腸癌及び深部静脈血栓症のため、本試験を中止した。

7.2.2.9　日本人集団の結果

本試験は日本も参加した国際共同試験であり、コホート A の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

本試験のコホート A を開始した被験者 1286 例のうち、88 例が日本人であった。すべての日本人被験者は PS0009 試験から移行しており、PS0009 試験では BKZ 又はウステキヌマブの投与を受けていた（PS0014 Interim CSR Table 1.2.2a.2）。

全体集団及び日本人集団の被験者の内訳を表 7.2-18（Week 0～24、CA-SS）及び表 7.2-19（Week 24～48、CA-SS）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 88 例についてスクリーニングを実施し、すべての被験者が BKZ 320mg Q8W 群（13 例）又は BKZ 320mg Q4W 群（75 例）に割り付けられた（PS0014 Interim CSR Table 1.1.2a.2）。

データカットオフ時点で Week 24 を完了した被験者は、85 例（96.6%）であり、投与群別の割合も高く、BKZ 320mg Q4W 群（96.0%）、BKZ 320mg Q8W 群（100%）であった。BKZ 320mg Q4W 群の 4 例（5.3%）が Week 24 までに試験を中止した。Week 0～24 の全被験者で報告された中止理由は、有害事象（2/88 例、2.3%）、効果不十分（1/88 例、1.1%）及び同意撤回（1/88 例、1.1%）であった（PS0014 Interim CSR Table 1.2.1.1a.2）。

BKZ 320mg Q4W 群で Week 24 に PASI90 改善を達成した被験者は、BKZ 320mg Q8W 投与に変更できることとした。合計で 15 例の被験者が、Week 24 に BKZ 320mg Q4W 投与から Q8W 投与に変更した。

Week 24 以降も試験を継続した被験者は 84 例（95.5%）で、データカットオフ時点で Week 48 を完了した被験者は 55 例（62.5%）であった。投与群別の割合は、BKZ 320mg Q8W/Q8W 群 69.2%（9/13 例）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 66.7%（10/15 例）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 60.0%（36/60 例）であった。Week 24～48 の試験を継続中の被験者は、BKZ 320mg Q8W/Q8W 群 30.8%（4/13 例）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 33.3%（5/15 例）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 33.3%（20/60 例）であり、Week 24～48 に試験を中止した被験者はなかった。

表 7.2-18　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（Week 0～24）−CA-SS

	BKZ 320mg Q8W 群	BKZ 320mg Q4W 群	コホート A 全被験者
	n (%)		
全体集団			
試験開始例	383 (100)	903 (100)	1286 (100)
Week 24 完了例	370 (96.6)	875 (96.9)	1245 (96.8)
Week 0～24 継続中	1 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)
Week 24～48 移行例	366 (95.6)	871 (96.5)	1237 (96.2)
Week 0～24 中止例	15 (3.9)	30 (3.3)	45 (3.5)
日本人集団			
試験開始例	13 (100)	75 (100)	88 (100)
Week 24 完了例	13 (100)	72 (96.0)	85 (96.6)
Week 0～24 継続中	0	0	0
Week 24～48 移行例	13 (100)	71 (94.7)	84 (95.5)
Week 0～24 中止例	0	4 (5.3)	4 (4.5)

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 安全性解析対象集団

Note: Subjects were summarized according to randomized treatment at PS0014 Baseline.

Note: A subject was considered to have completed Week 24 if they have either completed the Week 24 visit or received study medication from Week 24 onwards.

Note: 2 subjects in the total study population, still ongoing in the study, completed Week 24 Visit but did not receive injections on Week 24 or onwards, and therefore did not start the Week 24 to Week 48 period.

PS0014 Interim CSR Table 1.2.1.1a、Table 1.2.1.1a.2

表 7.2-19　全体集団及び日本人集団の被験者の内訳（Week 24～48）−CA-SS

	BKZ 320mg Q8W/Q8W 群	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群	コホート A 全被験者
	n (%)			
全体集団	N=383	N=131	N=772	N=1286
Week 24～48 移行例	366 (95.6)	131 (100)	740 (95.9)	1237 (96.2)
Week 48 完了例	90 (23.5)	40 (30.5)	256 (33.2)	386 (30.0)
Week 24～48 継続中	271 (70.8)	88 (67.2)	469 (60.8)	828 (64.4)
Week 48～144 移行例	90 (23.5)	40 (30.5)	254 (32.9)	384 (29.9)
Week 24～48 中止例	5 (1.3)	3 (2.3)	15 (1.9)	23 (1.8)
日本人集団	N=13	N=15	N=60	N=88
Week 24～48 移行例	13 (100)	15 (100)	56 (93.3)	84 (95.5)
Week 48 完了例	9 (69.2)	10 (66.7)	36 (60.0)	55 (62.5)
Week 24～48 継続中	4 (30.8)	5 (33.3)	20 (33.3)	29 (33.0)
Week 48～144 移行例	9 (69.2)	10 (66.7)	36 (60.0)	55 (62.5)
Week 24～48 中止例	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 安全性解析対象集団
Note: Subjects who switched from BKZ Q4W to Q8W at Week 24 were summarized in the Q4W/Q8Wgroup.
Note: A subject was considered to have completed the Week 48 if they had either completed the Week 48 visit or received study medication from Week 48 onwards.
Note: A subject was considered to start the Week 24 to Week 48 period if the first injection in the period on or after Week 24 visit was performed.
Note: 2 subjects in the total study population, still ongoing in the study, completed the Week 48 Visit but did not receive injections on Week 48 or onwards, and therefore did not start the Week 48 to Week 144 period.
PS0014 Interim CSR Table 1.2.1.2a、Table 1.2.1.2a.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（CA-SS）を表 7.2-20 に示した。

日本人集団全体 88 例の平均年齢は 51.8 歳、性別は男性が 72 例（81.8%）、平均体重は 73.78kg 及び平均 BMI は 25.89kg/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 22.09、病変 BSA（平均値）は 31.1%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 超であった被験者の割合は、全体集団で 28.8%であったのに対し、日本人集団では 9.1%であった。また、日本人集団では、平均罹病期間（12.331 年）が全体集団（18.399 年）と比較して短かった。

乾癬治療薬としての生物学的製剤及び腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬の使用経験を有する被験者の割合（20.5%及び 6.8%）が、全体集団（39.6%及び 14.2%）より小さかった。

表 7.2-20　全体集団及び日本人集団の主な被験者背景−CA-SS

	BKZ 320mg Q8W 群	BKZ 320mg Q4W 群	コホート A 全被験者
全体集団	N=383	N=903	N=1286
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	45.2(13.8)	45.5 (13.2)	45.4 (13.4)
性別 (男性)、n (%)	265 (69.2)	658 (72.9)	923 (71.8)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	87.57 (21.11)	90.55 (21.55)	89.66 (21.45)
体重カテゴリー (100kg 超)、n (%)	95 (24.8)	276 (30.6)	371 (28.8)
BMI (kg/m^2)、平均値 (標準偏差)	29.24 (6.29)	30.08 (6.63)	29.83 (6.54)
罹病期間 (年)、n	383	903	1286
平均値 (標準偏差)	18.714 (12.307)	18.265 (12.620)	18.399 (12.525)
過去の薬剤使用、n (%)			
生物学的製剤	150 (39.2)	359 (39.8)	509 (39.6)
TNF 阻害薬	50 (13.1)	132 (14.6)	182 (14.2)
PASI スコア、n	383	902	1285
平均値 (標準偏差)	20.74 (7.37)	20.64 (7.49)	20.67 (7.46)
病変 BSA (%)、n	383	902	1285
平均値 (標準偏差)	25.7 (14.0)	26.7 (16.4)	26.4 (15.7)
IGA スコア、n (%)			
2 (軽度)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
3 (中等度)	266 (69.5)	584 (64.7)	850 (66.1)
4 (重度)	117 (30.5)	317 (35.1)	434 (33.7)
日本人集団	N=13	N=75	N=88
年齢 (歳)、平均値 (標準偏差)	52.6 (10.9)	51.6 (13.0)	51.8 (12.6)
性別 (男性)、n (%)	9 (69.2)	63 (84.0)	72 (81.8)
体重 (kg)、平均値 (標準偏差)	61.27 (10.37)	75.95 (17.77)	73.78 (17.63)
体重カテゴリー (100kg 超)、n (%)	0	8 (10.7)	8 (9.1)
BMI (kg/m^2)、平均値 (標準偏差)	22.67 (2.74)	26.45 (5.58)	25.89 (5.42)
罹病期間 (年)、n	13	75	88
平均値 (標準偏差)	12.759 (10.993)	12.257 (8.307)	12.331 (8.683)
過去の薬剤使用、n (%)			
生物学的製剤	2 (15.4)	16 (21.3)	18 (20.5)
TNF 阻害薬	0	6 (8.0)	6 (6.8)
PASI スコア、n	13	75	88
平均値 (標準偏差)	22.30 (11.63)	22.05 (8.49)	22.09 (8.94)
病変 BSA (%)、n	13	75	88
平均値 (標準偏差)	28.9 (18.2)	31.5 (19.7)	31.1 (19.4)
IGA スコア、n (%)			
2 (軽度)	0	0	0
3 (中等度)	8 (61.5)	44 (58.7)	52 (59.1)
4 (重度)	5 (38.5)	31 (41.3)	36 (40.9)

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 安全性解析対象集団
Note: All subjects enrolled in PS0014 are older than 18 years at the time of enrollment.
Note: Duration of disease (years)=(Date of randomization−date of onset of plaque psoriasis)/365.25
Note: Prior medications include any medications that started prior to the start date of study medication in PS0014. Prior medications relative to PS0014 Baseline may have been taken while on feeder study treatment.
PS0014 Interim CSR Table 3.1.1a、Table 3.1.1.a.2、Table 3.2.1a、Table 3.2.1a.2、Table 4.2a、Table 4.2a.2

（3）　安全性

全体集団及び日本人集団の有害事象発現例数の概要（CA-SS）を表 7.2-21 に示した。

日本人集団では、すべての有害事象、重篤な有害事象及び治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率が BKZ 320mg Q8W 群（19 例 67.9%、1 例 3.6%及び 4 例 14.3%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（65 例 86.7%、7 例 9.3%及び 22 例 29.3%）で高かった。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発現率は、BKZ 320mg Q8W 群（いずれも 0 例）と比較して BKZ

320mg Q4W 群（いずれも 2 例 2.7%）でわずかに高かった。データカットオフ時点で死亡の報告はなかった。

日本人集団で認められた重篤な有害事象は、コホート A 全被験者で狭心症、小腸炎、副鼻腔炎、封入体筋炎、変形性関節症、結腸癌、脊椎炎性脊髄症、喉頭潰瘍、咽頭潰瘍、肺塞栓症及び深部静脈血栓症が各 1/88 例（1.1%）であった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.3.1a.2）。重篤な有害事象の詳細は 7.2.2.8 項に示した。

表 7.2-21　全体集団及び日本人集団の有害事象発現例数の概要–CA-SS

	BKZ 320mg Q8W 群 n (%) [#]	BKZ 320mg Q4W 群 n (%) [#]	コホート A 全被験者 n (%) [#]
全体集団	N=514	N=903	N=1286
すべての有害事象	304 (59.1) [804]	641 (71.0) [1937]	906 (70.5) [2741]
重篤な有害事象	19 (3.7) [23]	47 (5.2) [65]	66 (5.1) [88]
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (1.9) [10]	15 (1.7) [16]	25 (1.9) [26]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	100 (19.5) [164]	251 (27.8) [494]	336 (26.1) [658]
高度の有害事象	14 (2.7) [18]	37 (4.1) [56]	51 (4.0) [74]
死亡	2 (0.4) [2]	1 (0.1) [1]	3 (0.2) [3]
死亡に至った有害事象	2 (0.4) [2]	1 (0.1) [1]	3 (0.2) [3]
日本人集団	N=28	N=75	N=88
すべての有害事象	19 (67.9) [53]	65 (86.7) [221]	79 (89.8) [274]
重篤な有害事象	1 (3.6) [1]	7 (9.3) [10]	8 (9.1) [11]
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	2 (2.7) [2]	2 (2.3) [2]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	4 (14.3) [4]	22 (29.3) [54]	26 (29.5) [58]
高度の有害事象	0	2 (2.7) [3]	2 (2.3) [3]
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、CA-SS：コホート A 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 who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: TEAEs with a missing relationship to study drug were counted as 'Related.' TEAEs with a missing intensity were counted as 'Severe.'
Note: Events summarized by actual treatment group at the date of onset.
Note: Subjects who switched from Q4W to Q8W at Week 24 appear in both columns.
PS0015 Interim CSR Table 8.1.1.1a、Table 8.1.1.1a.2

日本人集団で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%以上の有害事象を表 7.2-22（CA-SS）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」の発現率は日本人集団で 46.6%（41/88 例）で、BKZ 320mg Q8W 群で 35.7%（10/28 例）及び BKZ 320mg Q4W 群で 42.7%（32/75 例）であった。全体集団では 15.1%（194/1286 例）で、BKZ 320mg Q8W 群で 12.3%（63/514 例）及び BKZ 320mg Q4W 群で 15.0%（135/903 例）であった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.1a）。

「皮膚および皮下組織障害」のうち、日本人集団で最もよくみられた有害事象（PT）は湿疹［10/88 例（11.4%）］で、内訳は BKZ 320mg Q8W 群で 1/28 例（3.6%）及び BKZ 320mg Q4W 群で 9/75 例（12.0%）であった。全体集団では、湿疹は 17/1286 例（1.3%）に認められ、内訳は BKZ 320mg Q8W 群で 4/514 例（0.8%）及び BKZ 320mg Q4W 群で 14/903 例（1.6%）であった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.1a）。

また、臨床検査値及びその他の安全性評価項目では、尋常性乾癬を有する日本人集団の結果は、全体集団の結果と一致していた（PS0014 Interim CSR Table 9.1.1.1a.2、Table 9.1.1.2a.2、Table 9.1.1.3a.2、Table 9.2.1a.2、Table 9.3.2a.2）。

表 7.2-22　日本人集団の有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）−CA-SS

SOC PT	BKZ 320mg Q8W 群 N=28 100 人年=0.18	BKZ 320mg Q4W 群 N=75 100 人年=0.58	コホート A 全被験者 N=88 100 人年=0.76
	n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)		
すべての有害事象	19 (67.9) [53] 254.95 (153.50, 398.14)	65 (86.7) [221] 299.57 (231.20, 381.83)	79 (89.8) [274] 300.70 (238.06, 374.76)
感染症および寄生虫症	12 (42.9) [23] 105.21 (54.36, 183.78)	43 (57.3) [76] 118.05 (85.44, 159.02)	53 (60.2) [99] 116.34 (87.14, 152.17)
口腔カンジダ症	1 (3.6) [1] 5.72 (0.14, 31.87)	10 (13.3) [14] 18.96 (9.09, 34.87)	11 (12.5) [15] 15.58 (7.78, 27.88)
鼻咽頭炎	7 (25.0) [10] 48.40 (19.46, 99.71)	21 (28.0) [27] 43.91 (27.18, 67.13)	28 (31.8) [37] 45.75 (30.40, 66.12)
咽頭炎	0	4 (5.3) [5] 7.11 (1.94, 18.20)	4 (4.5) [5] 5.40 (1.47, 13.82)
皮膚および皮下組織障害	10 (35.7) [12] 73.08 (35.04, 134.40)	32 (42.7) [43] 73.22 (50.09, 103.37)	41 (46.6) [55] 73.38 (52.66, 99.55)
湿疹	1 (3.6) [1] 5.64 (0.14, 31.44)	9 (12.0) [9] 16.50 (7.55, 31.32)	10 (11.4) [10] 13.79 (6.61, 25.37)
接触性皮膚炎	1 (3.6) [1] 5.84 (0.15, 32.51)	4 (5.3) [4] 7.11 (1.94, 18.21)	5 (5.7) [5] 6.84 (2.22, 15.97)
皮脂欠乏性湿疹	1 (3.6) [1] 5.67 (0.14, 31.58)	4 (5.3) [4] 7.02 (1.91, 17.98)	5 (5.7) [5] 6.70 (2.17, 15.63)
乾癬	2 (7.1) [2] 11.53 (1.40, 41.67)	4 (5.3) [4] 6.96 (1.90, 17.83)	6 (6.8) [6] 8.05 (2.95, 17.51)

BKZ：ビメキズマブ、CA-SS：コホート A 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: Based on subject-years at risk in PS0014 only.
Note: Events summarized by actual treatment group at the date of onset. Subjects who switch from Q4W to Q8W at Week 24 will appear in both columns.
PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.1a.2

（4）　有効性

日本人被験者 88 例（BKZ 320mg Q8W 群 13 例、BKZ 320mg Q4W 群 75 例）がコホート A に登録した。本試験のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、コホート B と比較して被験者の登録完了が遅かったコホート A では、ほとんどの被験者が試験を実施中であり、データカットオフまでに Week 24～48 の評価を完了していなかった。

1）　PASI90 改善率

全体集団及び日本人集団の PASI90 改善率（CA-FAS-NRI 及び OC）を表 7.2-23 に、日本人集団における先行試験と本試験の投与群別の PASI90 改善率の推移（CA-FAS-NRI）を図 7.2-11 に示した。

PASI90 改善率に関して、日本人集団の結果は全体集団の結果と一致していた。

全体集団の結果と同様に、日本人集団でも本試験のベースラインに PASI90 改善を達成（先行試験のベースラインから PASI スコアが 90%以上改善）していた被験者の割合は、BKZ 320mg Q8W

群（100%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（81.3%）で小さかった。PASI90 改善率は、BKZ 320mg Q8W 群ではベースラインの高い改善率が Week 12（92.3%）及び Week 24（100%）まで持続し、BKZ 320mg Q4W 群ではベースラインから Week 12（92.0%）にかけて上昇し、高い改善率のまま Week 24（90.7%）まで持続した。

表 7.2-23　全体集団及び日本人集団の PASI90 改善率–CA-FAS（NRI 及び OC）

	BKZ 320mg Q8W 群	BKZ 320mg Q4W 群	コホート A 全被験者
全体集団	N=383	N=902	N=1285
PS0014 Baseline			
n (%)	380 (99.2)	776 (86.0)	1156 (90.0)
n/Nsub (%)	380/383 (99.2)	776/902 (86.0)	1156/1285 (90.0)
Week 4			
n (%)	370 (96.6)	807 (89.5)	1177 (91.6)
n/Nsub (%)	370/375 (98.7)	807/874 (92.3)	1177/1249 (94.2)
Week 12			
n (%)	350 (91.4)	823 (91.2)	1173 (91.3)
n/Nsub (%)	350/363 (96.4)	823/867 (94.9)	1173/1230 (95.4)
Week 24			
n (%)	345 (90.1)	805 (89.2)	1150 (89.5)
n/Nsub (%)	345/356 (96.9)	805/856 (94.0)	1150/1212 (94.9)
Week 48			
n/Nsub (%)	87/90 (96.7)	274/289 (94.8)	361/379 (95.3)
日本人集団	N=13	N=75	N=88
PS0014 Baseline			
n (%)	13 (100)	61 (81.3)	74 (84.1)
n/Nsub (%)	13/13 (100)	61/75 (81.3)	74/88 (84.1)
Week 4			
n (%)	13 (100)	69 (92.0)	82 (93.2)
n/Nsub (%)	13/13 (100)	69/75 (92.0)	82/88 (93.2)
Week 12			
n (%)	12 (92.3)	69 (92.0)	81 (92.0)
n/Nsub (%)	12/13 (92.3)	69/74 (93.2)	81/87 (93.1)
Week 24			
n (%)	13 (100)	68 (90.7)	81 (92.0)
n/Nsub (%)	13/13 (100)	68/71 (95.8)	81/84 (96.4)
Week 48			
n/Nsub (%)	9/9 (100)	43/46 (93.5)	52/55 (94.5)

BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Subjects with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%) row.

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

Note: PASI90 was defined as an improvement (reduction) of at least 90% in the PASI score compared with Feeder Study Baseline.

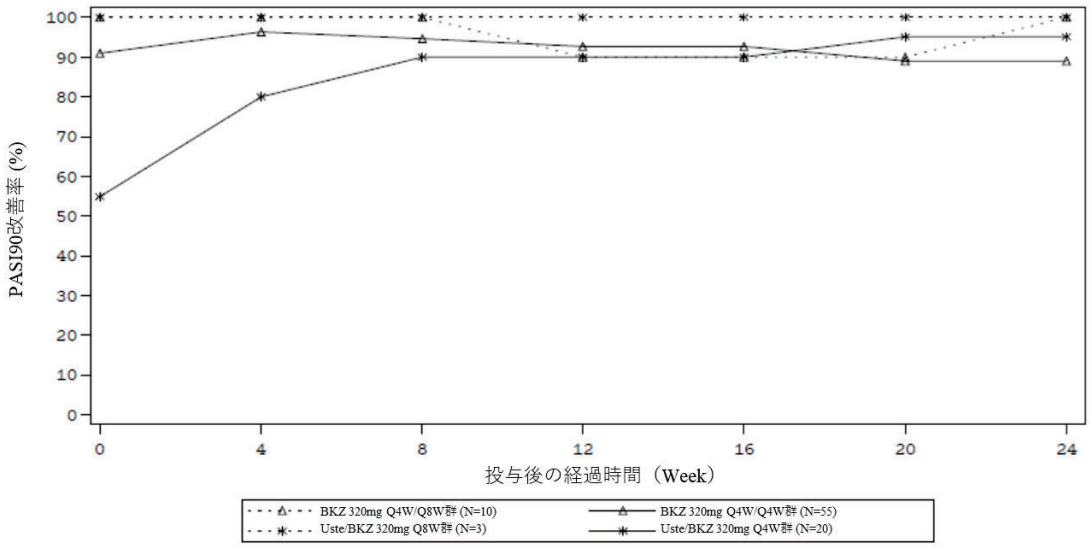
Note: Feeder Study Baseline was defined as the last valid measurement before study medication administration in the Feeder Study.

Note: Since the majority of subjects in Cohort A did not finish Week 48 at the time this interim report was written, Week 48 results calculated with NRI are only presented in Table 6.1.2a and 6.1.2a.2.

Note: Subjects who started with BKZ 320mg Q4W and who achieved PASI90 at Week 24 could be switched to BKZ 320mg Q8W.

PS0014 Interim CSR Table 6.1.2a、Table 6.1.2a.2

図 7.2-11　日本人集団における先行試験と本試験の投与群別の PASI90 改善率の推移–CA-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、Uste：ウステキヌマブ
Note: PASI90 is defined as an improvement (reduction) of at least 90% in the PASI score compared to Feeder Study Baseline.
PS0014 Interim CSR Figure 1.1.1a.2

2）　IGA 0/1 改善率

全体集団及び日本人集団の IGA 0/1 改善率（CA-FAS-NRI 及び OC）を表 7.2-24 に、日本人集団における先行試験と本試験の投与群別の IGA 0/1 改善率の推移（CA-FAS-NRI）を図 7.2-12 に示した。

IGA 0/1 改善率に関して、日本人集団の結果は全体集団の結果と一致していた。

全体集団の結果と同様に、日本人集団でも本試験のベースラインに IGA 0/1 改善を達成（先行試験のベースラインから IGA スコアが 2 以上改善し、評価時点でスコア 0 又は 1）していた被験者の割合は、BKZ 320mg Q8W 群（84.6%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（77.3%）で小さかった。IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q8W 群ではベースラインの高い改善率が Week 12（100%）及び Week 24（100%）まで持続し、BKZ 320mg Q4W 群ではベースラインから Week 12（92.0%）にかけて上昇し、高い改善率のまま Week 24（84.0%）まで持続した。

表 7.2-24　全体集団及び日本人集団の IGA 0/1 改善率−CA-FAS（NRI 及び OC）

	BKZ 320mg Q8W 群	BKZ 320mg Q4W 群	コホート A 全被験者
全体集団	N=383	N=902	N=1285
PS0014 Baseline			
n (%)	371 (96.9)	789 (87.5)	1160 (90.3)
n/Nsub (%)	371/383 (96.9)	789/902 (87.5)	1160/1285 (90.3)
Week 4			
n (%)	360 (94.0)	797 (88.4)	1157 (90.0)
n/Nsub (%)	360/375 (96.0)	797/874 (91.2)	1157/1249 (92.6)
Week 12			
n (%)	347 (90.6)	804 (89.1)	1151 (89.6)
n/Nsub (%)	347/362 (95.9)	804/865 (92.9)	1151/1227 (93.8)
Week 24			
n (%)	338 (88.3)	789 (87.5)	1127 (87.7)
n/Nsub (%)	337/355 (94.9)	789/855 (92.3)	1127/1211 (93.1)
Week 48			
n/Nsub (%)	86/90 (95.6)	266/289 (92.0)	352/379 (92.9)
日本人集団	N=13	N=75	N=88
PS0014 Baseline			
n (%)	11 (84.6)	58 (77.3)	69 (78.4)
n/Nsub (%)	11/13 (84.6)	58/75 (77.3)	69/88 (78.4)
Week 4			
n (%)	13 (100)	64 (85.3)	77 (87.5)
n/Nsub (%)	13/13 (100)	64/75 (85.3)	77/88 (87.5)
Week 12			
n (%)	13 (100)	69 (92.0)	82 (93.2)
n/Nsub (%)	13/13 (100)	69/74 (93.2)	82/87 (94.3)
Week 24			
n (%)	13 (100)	63 (84.0)	76 (86.4)
n/Nsub (%)	13/13 (100)	63/71 (88.7)	76/84 (90.5)
Week 48			
n/Nsub (%)	9/9 (100)	39/46 (84.8)	48/55 (87.3)

BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Subjects with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%) row.

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

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 Feeder Study Baseline at visit time point. Only subjects with an IGA of 2 or greater at Feeder Study Baseline were included.

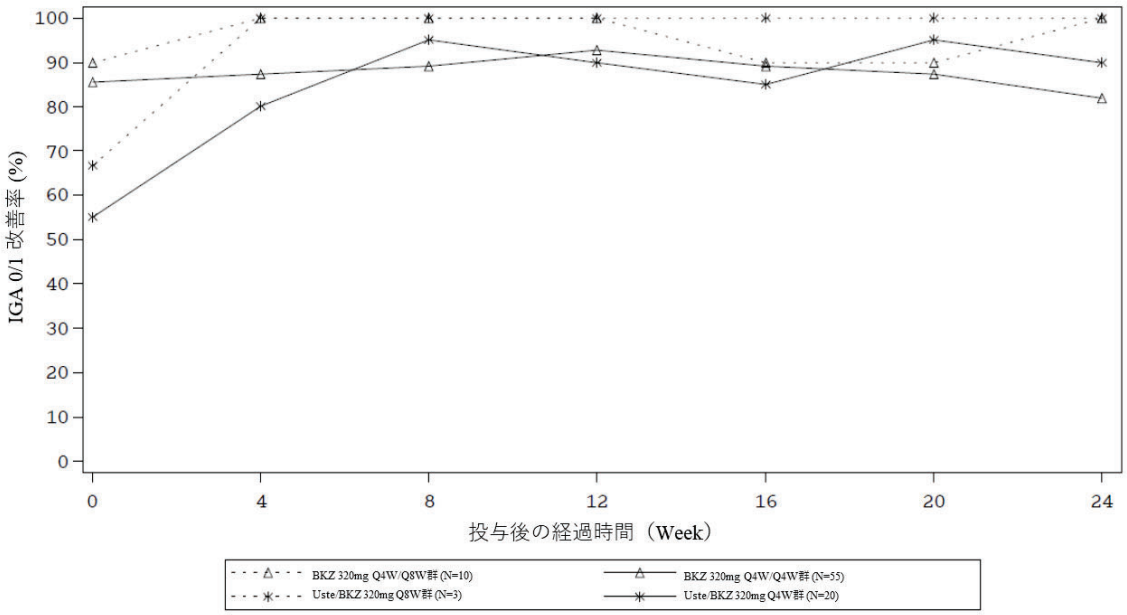
Note: Feeder Study Baseline was defined as the last valid measurement before study medication administration in the Feeder Study.

Note: Since the majority of participants in Cohort A did not finish Week 48 at the time this interim report was written, Week 48 results calculated with NRI are only presented in Table 6.6.2a and 6.6.2a.2.

Note: Subjects who started with BKZ 320mg Q4W and who achieved PASI90 at Week 24 could be switched to BKZ 320mg Q8W.

PS0014 Interim CSR Table 6.6.2a、Table 6.6.2a.2

図 7.2-12　日本人集団における先行試験と本試験の投与群別の IGA 0/1 改善率の推移–CA-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、Uste：ウステキヌマブ
Note: IGA response (Clear or Almost Clear) is defined when IGA score is zero or one with at least two category improvement relative to Feeder Study Baseline.
Note: Only subjects with an IGA of 2 or greater at Feeder Study Baseline are included.
PS0014 Interim CSR Figure 1.3.2a.2

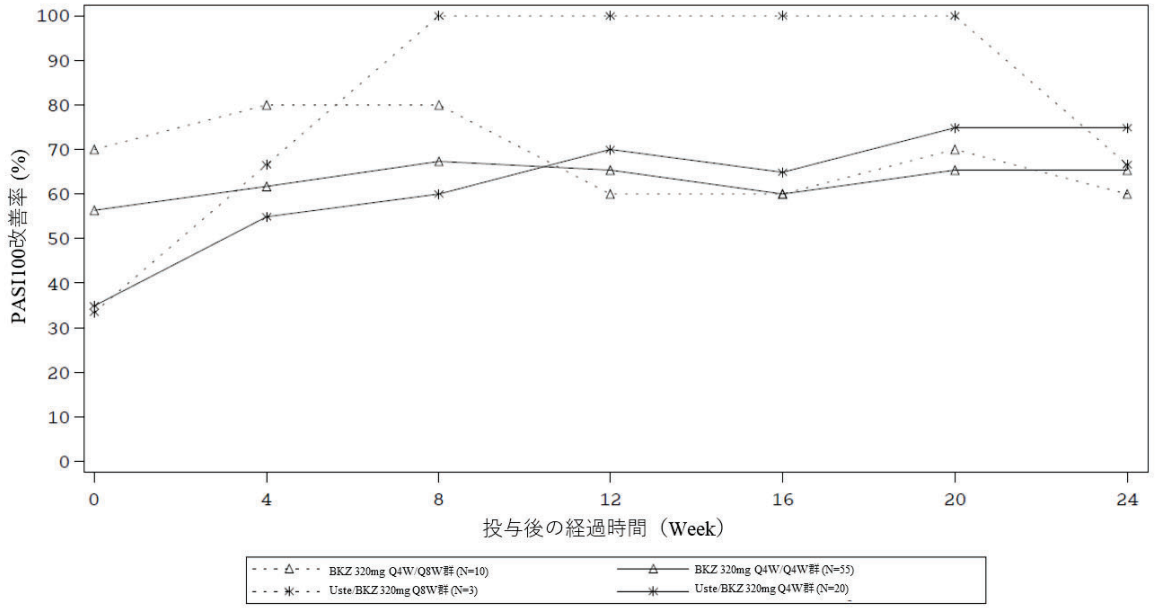
3）　PASI100 改善率

日本人集団における先行試験と本試験の投与群別の PASI100 改善率の推移（CA-FAS-NRI）を図 7.2-13 に示した。

PASI100 改善率に関して、日本人集団の結果は全体集団の結果と一致していた。

全体集団の結果と同様に、日本人集団でも本試験のベースラインに PASI100 改善を達成（先行試験のベースラインから PASI スコアが 100%改善）していた被験者の割合は、BKZ 320mg Q8W 群（61.5%）と比較して BKZ 320mg Q4W 群（50.7%）で小さかった。PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q8W 群ではベースラインの高い改善率が Week 12（69.2%）及び Week 24（61.5%）まで持続し、BKZ 320mg Q4W 群ではベースラインの高い改善率から Week 12（66.7%）に上昇し、Week 24（68.0%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.3.2a.2）。

図 7.2-13　日本人集団における先行試験と本試験の投与群別の PASI100 改善率の推移–CA-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CA-FAS：コホート A 最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、Uste：ウステキヌマブ
Note: PASI100 is defined as an improvement (reduction) of 100% in the PASI score compared to Feeder Study Baseline.
PS0014 Interim CSR Figure 1.1.2a.2

4）　その他の評価項目

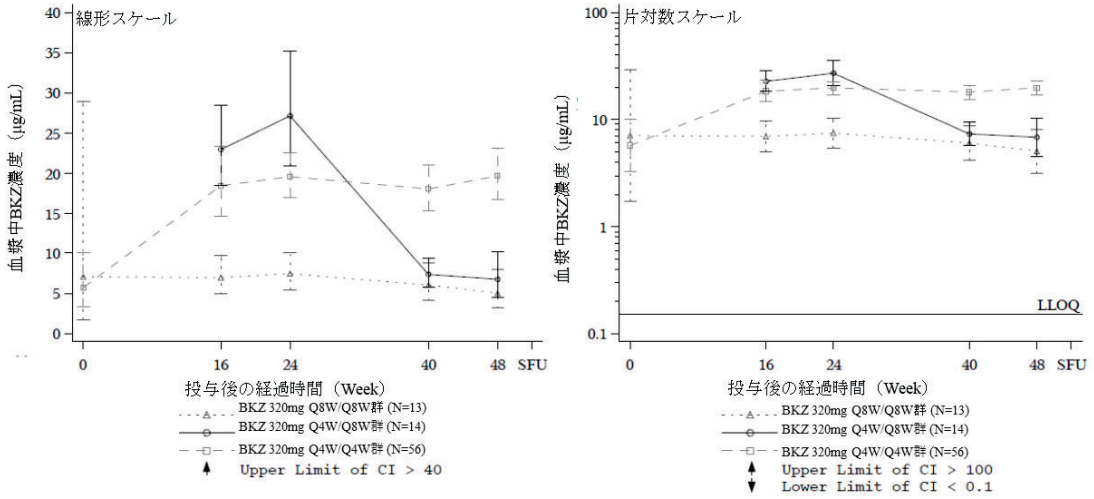
全体集団の結果と同様に、日本人集団における医師及び患者の評価による乾癬の徴候、症状及び重症度に関する有効性の評価項目（PASI、IGA、scalp-IGA、病変 BSA、pp-IGA、mNAPSI 及び DLQI）で、BKZ 320mg Q4W 及び Q8W 投与のいずれでも、本試験のベースラインに臨床的に意義のある改善が認められ、その改善は Week 24 まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.4.1a.2、Table 6.6.2a.2、Table 6.7.1a.2、Table 6.9.2a.2、Table 6.11.3a.2、Listing 6.5.1a、Listing 6.10a）。

（5）　薬物動態

日本人集団における幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（CAPK-PPS）を図 7.2-14 に示した。

日本人集団の血漿中 BKZ 濃度は、全体集団（図 7.2-10）と同様の傾向が認められた。日本人集団の幾何平均血漿中 BKZ 濃度も線形の PK と一致し、概ね各評価時点で予測された濃度範囲内であり、BKZ 320mg Q4W から Q8W へ投与間隔を変更した被験者を除き、血漿中 BKZ 濃度は Week48 まで定常状態が持続された。

図 7.2-14　日本人集団における幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−CAPK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CAPK-PPS：コホート A 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、SFU：安全性追跡調査
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/ml in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Subjects may have switched from bimekizumab Q4W to bimekizumab Q8W at Week 24.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective time point.
PS0014 Interim CSR Figure 2.1a.2

（6）　免疫原性

免疫原性に関して、日本人集団の結果に全体集団の結果と同様の傾向が認められた。

日本人集団で本試験のベースラインから Week 48 までに抗 BKZ 抗体陽性が認められた被験者は 28/88 例（31.8%）で、投与群別では BKZ 320mg Q8W/Q8W 群で 5/13 例（38.5%）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で 8/15 例（53.3%）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 15/60 例（25.0%）であった（PS0014 Interim CSR Table 10.1a.2）。

日本人集団で抗 BKZ 抗体陽性が認められた被験者 28 例のうち、10 例（35.7%）に中和抗体陽性が認められた。投与群別では BKZ 320mg Q8W/Q8W 群で 2/5 例（40.0%）、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群で 3/8 例（37.5%）及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群で 5/15 例（33.3%）であった（PS0014 Interim CSR Table 11.1a.2）。

日本人集団で中和抗体陽性が認められた被験者は、抗 BKZ 抗体陽性が認められた被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度がわずかに低く、抗 BKZ 抗体陽性が認められた被験者は、抗 BKZ 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（PS0014 Interim CSR Table 11.2a.2、Table 11.3a.2）。

（7）　まとめ

本試験のコホート A 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同様であった。安全性に関しては、SOC「皮膚および皮下組織障害」の有害事象発現率を除き、全体集団と同様であった。有効性、PK 及び免疫原性に関しては、全体集団の結果と同様の傾向が認められた。

7.2.3　コホート B の結果

本項では、コホート B の Week 48 までの結果を示した。

7.2.3.1　被験者の構成

7.2.3.1.1　被験者の内訳

Week 0～16 及び Week 16～48 の被験者の内訳をそれぞれ表 7.2-25（CB-SS）及び表 7.2-26（CB-W16SS）に示した。

試験参加の文書同意が得られた 75 例についてスクリーニングを実施した。このうち、スクリーニング脱落となった 9 例を除く 66 例（尋常性乾癬を有する被験者 45 例、膿疱性乾癬を有する被験者 10 例及び乾癬性紅皮症を有する被験者 11 例）が組み入れられ、全被験者が Week 16 まで BKZ 320mg Q4W の投与を受けた（PS0014 Interim CSR Table 1.1.1b）。

66 例のうち Week 0～16 を完了した被験者の割合は大きく、全体で 98.5%（65/66 例）であった。Week 16 以前に尋常性乾癬を有する被験者の 1 例（2.2%）が同意撤回のため試験を中止し、Week 16 に尋常性乾癬を有する被験者の 1 例（2.2%）が有害事象のため試験を中止した。

Week 16 以降は、尋常性乾癬を有する被験者は BKZ 320mg Q8W 投与を、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者は Week 16 の IGA 0/1 改善に基づき、BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W 投与を受けた。Week 16～48 に移行した 64 例のうち Week 16～48 を完了した被験者の割合は、BKZ 320mg Q8W 群及び Q4W 群のいずれでも大きく、全体で 93.8%（60/64 例）であった。Week 16～48 を完了した被験者の割合は、尋常性乾癬を有する被験者で 95.3%（41/43 例）、膿疱性乾癬を有する被験者で 90.0%（9/10 例）及び乾癬性紅皮症を有する被験者で 90.9%（10/11 例）であった。Week 16～48 の間に試験を中止した被験者の割合は小さく、全体で 6.3%（4/64 例）であった。最も多く報告された中止理由は有害事象（4.7%、3/64 例）で、次いで効果不十分（1.6%、1/64 例）であった。

表 7.2-25　Week 0～16 の被験者の内訳–CB-SS

	PSO 被験者 N=45 n (%)	GPP 被験者 N=10 n (%)	EP 被験者 N=11 n (%)	コホート B 全被験者 N=66 n (%)
試験開始例	45 (100)	10 (100)	11 (100)	66 (100)
Week 16 完了例	44 (97.8)	10 (100)	11 (100)	65 (98.5)
Week 0～16 中止例	2 (4.4)	0	0	2 (3.0)
Week 16～48 移行例	43 (95.6)	10 (100)	11 (100)	64 (97.0)
中止理由				
有害事象	1 (2.2)	0	0	1 (1.5)
効果不十分	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0
被験者による同意撤回	1 (2.2)	0	0	1 (1.5)
その他	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CB-SS：コホート B 安全性解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、PSO：尋常性乾癬
Note: All subjects received BKZ 320mg Q4W through Week 16.
Note: A subject was considered to have completed the Week 16 if they had either completed the Week 16 visit or received study medication from Week 16 onwards.
PS0014 Interim CSR Table 1.3.1b

表 7.2-26　Week 16～48 の被験者の内訳−CB-W16SS

	PSO 被験者	GPP 被験者			EP 被験者			コホート B 全被験者 N=64 n (%)
	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=43 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=6 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=4 n (%)	全 BKZ 群 N=10 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群 N=1 n (%)	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群 N=10 n (%)	全 BKZ 群 N=11 n (%)	
Week 16～48 移行例	43 (100)	6 (100)	4 (100)	10 (100)	1 (100)	10 (100)	11 (100)	64 (100)
Week 48 完了例	41 (95.3)	5 (83.3)	4 (100)	9 (90.0)	1 (100)	9 (90.0)	10 (90.9)	60 (93.8)
Week 16～48 中止例	2 (4.7)	1 (16.7)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (9.1)	4 (6.3)
中止理由								
有害事象	1 (2.3)	1 (16.7)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (4.7)
効果不十分	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0	0	0
被験者による同意撤回	0	0	0	0	0	0	0	0
保護者による同意撤回	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0

BKZ：ビメキズマブ、CB-W16SS：コホート B Week 16 安全性解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、PSO：尋常性乾癬

Note: All subjects started with BKZ 320mg Q4W. PSO subjects received BKZ 320mg Q8W after Week 16. GPP and EP subjects who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP and EP subjects who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.

Note: A subject was considered to have completed the Week 48 if they have either completed the Week 48 visit or received study medication from Week 48 onwards.

Note: A subject was considered to start the Week 16 to Week 48 period if the first injection in the period on or after Week 16 visit was performed.

PS0014 Interim CSR Table 1.3.2b

7.2.3.2 被験者背景

7.2.3.2.1 人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（CB-SS）を表 7.2-27 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の平均年齢は 48.8 歳（範囲：21～78 歳）、被験者の多くが男性（80.0%）、全被験者がアジア人（日本人、100%）、体重の平均値は 75.95kg、BMI の平均値は 27.07kg/m^2 であった。

膿疱性乾癬を有する被験者の平均年齢は 46.0 歳（範囲：21～61 歳）、被験者の多くが男性（60.0%）、全被験者がアジア人（日本人、100%）、体重の平均値は 68.04kg、BMI の平均値は 24.25kg/m^2 であった。

乾癬性紅皮症を有する被験者の平均年齢は 55.3 歳（範囲：27～74 歳）、全被験者が男性（100%）、全被験者がアジア人（日本人、100%）、体重の平均値は 76.66kg、BMI の平均値は 27.80kg/m^2 であった。

表 7.2-27　人口統計学的特性−CB-SS

		PSO 被験者 N=45	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	48.8 (11.5) 49.0 21, 78	46.0 (12.5) 49.0 21, 61	55.3 (11.9) 58.0 27, 74
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18～65 歳未満 65～85 歳未満 85 歳以上	42 (93.3) 3 (6.7) 0	10 (100) 0 0	10 (90.9) 1 (9.1) 0
年齢カテゴリー[b]、n (%)	18 歳以下 19～65 歳未満 65 歳以上	0 42 (93.3) 3 (6.7)	0 10 (100) 0	0 10 (90.9) 1 (9.1)
性別、n (%)	男性 女性	36 (80.0) 9 (20.0)	6 (60.0) 4 (40.0)	11 (100) 0
体重 (kg)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	75.95 (14.29) 74.65 45.5, 112.0	68.04 (18.00) 63.45 51.2, 112.5	76.66 (17.16) 72.30 57.1, 104.1
体重カテゴリー、n (%)	100kg 以下 100kg 超	42 (93.3) 3 (6.7)	9 (90.0) 1 (10.0)	9 (81.8) 2 (18.2)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	167.54 (8.16) 169.00 145.3, 184.1	166.42 (11.92) 164.50 148.5, 191.0	166.55 (6.01) 164.50 158.6, 178.5
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	27.07 (4.76) 26.97 16.3, 37.4	24.25 (3.43) 23.58 19.9, 30.8	27.80 (6.89) 25.15 19.2, 40.1
人種、n (%)	アジア人 (日本人)	45 (100)	10 (100)	11 (100)
民族、n (%)	非ヒスパニック又は非ラテン系	45 (100)	10 (100)	11 (100)

BKZ：ビメキズマブ、CB-SS：コホート B 安全性解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、EudraCT：European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials、GPP：膿疱性乾癬、PSO：尋常性乾癬
Note: Age was summarized from the age at the time of PS0014 study entry.
a EudraCT age categories
b clinicaltrials.gov age categories
PS0014 Interim CSR Table 3.1.1b

7.2.3.2.2 疾患特性

本試験のベースラインの疾患特性（CB-SS）を表 7.2-28 に示した。

ベースラインの疾患特性は、それぞれ中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の特性を反映しており、選択基準の要件に合致していた。

尋常性乾癬を有する被験者の病変 BSA 及び PASI スコアの平均値はそれぞれ 36.0%及び 23.10 であった。IGA スコアは、すべての被験者で 3 以上であった。

膿疱性乾癬を有する被験者の病変 BSA 及び PASI スコアの平均値はそれぞれ 28.0%及び 16.47 であった。IGA スコアは、10 例中 7 例の被験者で 3 以上、JDA 重症度分類スコアの平均値は 3.3 であった。IGA スコア及び PASI スコアが 0 の被験者が 1 例組み入れられた。

乾癬性紅皮症を有する被験者の病変 BSA 及び PASI スコアの平均値はそれぞれ 86.1%及び 45.35 であった。IGA スコアは、すべての被験者で 4 であった。

表 7.2-28 ベースラインの疾患特性–CB-SS

	PSO 被験者 N=45	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
病変 BSA (%)			
n	45	10	11
平均値 (標準偏差)	36.0 (18.1)	28.0 (28.4)	86.1 (2.7)
中央値	35.0	17.5	85.0
最小値，最大値	10, 80	0, 90	83, 90
PASI スコア			
n	45	10	11
平均値 (標準偏差)	23.10 (8.60)	16.47 (13.91)	45.35 (13.58)
中央値	20.80	10.30	46.00
最小値，最大値	12.4, 48.4	0, 34.8	27.8, 67.2
mNAPSI スコア [a]			
n	35	7	10
平均値 (標準偏差)	19.0 (18.6)	28.9 (17.0)	28.5 (23.1)
中央値	15.0	29.0	26.0
最小値，最大値	1, 74	9, 56	3, 70
PGADA スコア [b]			
n	45	10	11
平均値 (標準偏差)	17.4 (28.5)	13.3 (22.8)	22.5 (28.7)
中央値	1.0	0.5	19.0
最小値，最大値	0, 89	0, 59	0, 94
JDA 重症度分類スコア [c]			
n	—	10	—
平均値 (標準偏差)	—	3.3 (2.0)	—
中央値	—	3.0	—
最小値，最大値	—	0, 6	—
DLQI スコア			
n	45	10	11
平均値 (標準偏差)	6.8 (5.4)	6.1 (6.2)	7.1 (6.1)
中央値	5.0	4.0	5.0
最小値，最大値	1, 20	0, 17	1, 20
罹病期間 (年)			
n	45	10	11
平均値 (標準偏差)	14.225 (8.829)	9.361 (10.307)	19.674 (12.101)
中央値	11.180	3.840	20.600
最小値，最大値	0.61, 32.06	0.17, 26.03	2.81, 41.75

表 7.2-28 ベースラインの疾患特性−CB-SS（続き）

	PSO 被験者 N=45	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
罹病期間、n (%)			
中央値 (11.32 年) 未満	24 (53.3)	6 (60.0)	3 (27.3)
中央値 (11.32 年) 以上	21 (46.7)	4 (40.0)	8 (72.7)
IGA スコア、n (%)			
0 (消失)	0	1 (10.0)	0
1 (ほぼ消失)	0	1 (10.0)	0
2 (軽度)	0	1 (10.0)	0
3 (中等度)	29 (64.4)	5 (50.0)	0
4 (重度)	16 (35.6)	2 (20.0)	11 (100)
PASI スコアカテゴリー、n (%)			
20 未満	20 (44.4)	6 (60.0)	0
20 以上	25 (55.6)	4 (40.0)	11 (100)
爪病変、n (%)			
あり	35 (77.8)	7 (70.0)	10 (90.9)
なし	10 (22.2)	3 (30.0)	1 (9.1)
頭皮病変、n (%)			
あり	43 (95.6)	7 (70.0)	11 (100)
なし	2 (4.4)	3 (30.0)	0
掌蹠病変、n (%)			
あり	22 (48.9)	5 (50.0)	9 (81.8)
なし	23 (51.1)	5 (50.0)	2 (18.2)
過去の生物学的製剤の使用、n (%)			
あり	19 (42.2)	7 (70.0)	4 (36.4)
なし	26 (57.8)	3 (30.0)	7 (63.6)
過去の TNF 阻害薬の使用、n (%)			
あり	11 (24.4)	3 (30.0)	3 (27.3)
なし	34 (75.6)	7 (70.0)	8 (72.7)
過去の生物学的製剤の一次無効、n (%)			
あり	0	0	0
なし	45 (100)	10 (100)	11 (100)
光線療法又は化学療法の経験、n (%)			
あり	16 (35.6)	5 (50.0)	5 (45.5)
なし	29 (64.4)	5 (50.0)	6 (54.5)
乾癬に対する全身療法の経験、n (%)			
あり	36 (80.0)	10 (100)	10 (90.9)
なし	9 (20.0)	0	1 (9.1)

BKZ：ビメキズマブ、CB-SS：コホート B 安全性解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、PSO：尋常性乾癬
Note: Duration of disease (years)=(Date of randomization−date of onset of plaque psoriasis)/365.25
a mNAPSI total score for subjects with nail involvement (ie, mNAPSI>0)
b PGADA for arthritis VAS score
c JDA was only assessed in participants with GPP at Baseline.
PS0014 Interim CSR Table 3.2.1b

7.2.3.3 安全性

7.2.3.3.1 曝露状況

Week 48 までの治験薬の曝露状況（CBPSO-SS、CBGPP-SS 及び CBEP-SS）を表 7.2-29 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者における Week 48 までの治験薬曝露期間の中央値は 335.0 日、リスク曝露期間は 40.7 人年であった。

膿疱性乾癬を有する被験者における Week 48 までの治験薬曝露期間の中央値は 336.0 日、リスク曝露期間は 9.0 人年であった。

乾癬性紅皮症を有する被験者における Week 48 までの治験薬曝露期間の中央値は 336.0 日、リスク曝露期間は 10.0 人年であった。

表 7.2-29　Week 48 までの治験薬の曝露状況−CBPSO-SS、CBGPP-SS 及び CBEP-SS

解析対象集団	CBPSO-SS	CBGPP-SS	CBEP-SS
	PSO 全 BKZ 群 N=45	GPP 全 BKZ 群 N=10	EP 全 BKZ 群 N=11
治験薬の曝露期間 (日)、n 平均値 (標準偏差) 中央値 最小値，最大値	45 318.3 (52.0) 335.0 84, 342	10 317.5 (55.0) 336.0 161, 337	11 316.0 (58.9) 336.0 140, 341
総曝露期間 (人年)	39.2	8.7	9.5
リスク曝露期間 (人年)	40.7	9.0	10.0

BKZ：ビメキズマブ、CBEP-SS：コホート B 乾癬性紅皮症安全性解析対象集団、CBGPP-SS：コホート B 膿疱性乾癬安全性解析対象集団、CBPSO-SS：コホート B 尋常性乾癬安全性解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、PSO：尋常性乾癬

Note: Study medication duration was defined as Date of last dose of BKZ on or before Week 48−Date of first dose+28 for Q4W dosing interval. Study medication duration was defined as Date of last dose of BKZ on or before Week 48−Date of Week 16 dose+56 for Q8W dosing interval. Total study medication duration was a subset of total time at risk excluding nontreated periods.

Note: Subjects with PSO received BKZ 320mg Q8W after Week 16. Subjects with GPP and EP who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other subjects with GPP and EP who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.

PS0014 Interim CSR Table 5.1.2.3b、Table 5.1.3.3b、Table 5.1.4.3b

7.2.3.3.2　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（CBPSO-SS、CBGPP-SS 及び CBEP-SS）については、M 2.7.4.7 項に示した。

7.2.3.3.2.1　有害事象発現例数の概要

Week 48 までの有害事象発現例数の概要（CBPSO-SS、CBGPP-SS 及び CBEP-SS）を表 7.2-30 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者では、有害事象は 41/45 例（91.1%）に発現した。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、それぞれ 2.2%（1/45 例）及び 4.4%（2/45 例）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、25/45 例（55.6%）に認められた。Week 48 までに、高度の有害事象、死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

膿疱性乾癬を有する被験者では、有害事象は 9/10 例（90.0%）に発現した。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は、各 1/10 例（各 10.0%）に認められた。治験薬と関連ありと判断された有害事象は、3/10 例（30.0%）に認められた。Week 48 までに、死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

乾癬性紅皮症を有する被験者では、有害事象は 10/11 例（90.9%）に発現した。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、それぞれ 27.3%（3/11 例）、9.1%（1/11 例）及び 27.3%（3/11 例）であった。治験薬と関連ありと判断された有害事象

は、6/11 例（54.5%）に認められた。Week 48 までに、死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 7.2-30　Week48 までの有害事象発現例数の概要– CBPSO-SS、CBGPP-SS 及び CBEP-SS

解析対象集団	CBPSO-SS	CBGPP-SS	CBEP-SS
	PSO 全 BKZ 群 N=45 n (%) [#]	GPP 全 BKZ 群 N=10 n (%) [#]	EP 全 BKZ 群 N=11 n (%) [#]
すべての有害事象	41 (91.1) [172]	9 (90.0) [26]	10 (90.9) [55]
重篤な有害事象	1 (2.2) [1]	1 (10.0) [2]	3 (27.3) [5]
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (4.4) [2]	1 (10.0) [1]	1 (9.1) [1]
治験薬と関連ありと判断された有害事象	25 (55.6) [47]	3 (30.0) [7]	6 (54.5) [17]
高度の有害事象	0	1 (10.0) [1]	3 (27.3) [5]
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、CBEP-SS：コホート B 乾癬性紅皮症安全性解析対象集団、CBGPP-SS：コホート B 膿疱性乾癬安全性解析対象集団、CBPSO-SS：コホート B 尋常性乾癬安全性解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、PSO：尋常性乾癬、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of subjects who reported at least 1 TEAE in the category.
Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: TEAEs with a missing relationship to study drug were counted as 'Related.' TEAEs with a missing intensity were counted as 'Severe.'
Note: Events were summarized by actual treatment group at the time of TEAE onset date.
PS0014 Interim CSR Table 8.1.1.3b、Table 8.1.1.4b、Table 8.1.1.5b

7.2.3.3.2.2　比較的よくみられる有害事象

Week 48 までに認められた有害事象のうち、尋常性乾癬を有する被験者で PT 別の発現率が 5%以上の有害事象、並びに膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者のいずれかで PT 別に 2 例以上に発現した有害事象を、それぞれ表 7.2-31（CBPSO-SS）及び表 7.2-32（CBGPP-SS 及び CBEP-SS）に示した。

尋常性乾癬を有する被験者では、曝露期間で補正した 100 人年あたりのすべての有害事象発現率は、307.18/100 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」（77.8%、35/45 例）で、次いで「皮膚および皮下組織障害」（40.0%、18/45 例）、「胃腸障害」（28.9%、13/45 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（17.8%、8/45 例）であった。最もよく見られた PT は鼻咽頭炎（33.3%、15/45 例）であり、次いで湿疹（22.2%、10/45 例）、口腔カンジダ症（20.0%、9/45 例）であった。

膿疱性乾癬を有する被験者では、曝露期間で補正した 100 人年あたりのすべての有害事象発現率は、329.38/100 人年であった。最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」（いずれも 50.0%、各 5/10 例）であった。最もよくみられた PT は、口腔カンジダ症及びざ瘡（いずれも 20.0%、各 2/10 例）であった。

乾癬性紅皮症を有する被験者では、曝露期間で補正した 100 人年あたりのすべての有害事象発現率は、372.70/100 人年であった。最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」（81.8%、9/11 例）で、次いで「皮膚および皮下組織障害」（45.5%、5/11 例）であった。最もよくみられた PT は鼻咽頭炎（54.5%、6/11 例）であり、次いで口腔カンジダ症（27.3%、3/11 例）であった。

表 7.2-31　尋常性乾癬を有する被験者の Week 48 までの有害事象（発現率 5%以上）−CBPSO-SS

解析対象集団	CBPSO-SS
SOC PT	PSO 全 BKZ 群 N=45 100 人年=0.41 n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
すべての有害事象	41 (91.1) [172] 307.18 (220.44, 416.73)
胃腸障害	13 (28.9) [24] 39.65 (21.11, 67.80)
下痢	3 (6.7) [3] 7.64 (1.58, 22.32)
舌炎	4 (8.9) [6] 10.37 (2.83, 26.55)
感染症および寄生虫症	35 (77.8) [61] 161.35 (112.39, 224.40)
口腔カンジダ症	9 (20.0) [10] 25.23 (11.54, 47.89)
インフルエンザ	4 (8.9) [4] 10.09 (2.75, 25.83)
毛包炎	4 (8.9) [5] 10.33 (2.82, 26.46)
足部白癬	3 (6.7) [3] 7.74 (1.60, 22.62)
鼻咽頭炎	15 (33.3) [20] 43.34 (24.26, 71.49)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (17.8) [9] 21.85 (9.44, 43.06)
口腔咽頭痛	3 (6.7) [3] 7.69 (1.59, 22.47)
皮膚および皮下組織障害	18 (40.0) [31] 58.14 (34.46, 91.89)
湿疹	10 (22.2) [15] 28.32 (13.58, 52.08)
接触性皮膚炎	4 (8.9) [5] 10.43 (2.84, 26.72)

BKZ：ビメキズマブ、CBPSO-SS：コホート B 尋常性乾癬安全性解析対象集団、PSO：尋常性乾癬、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: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.3b

表 7.2-32　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者のいずれかで 2 例以上に発現した Week 48 までの有害事象−CBGPP-SS 及び CBEP-SS

解析対象集団	CBGPP-SS	CBEP-SS
SOC PT	GPP 全 BKZ 群 N=10 100 人年=0.09 n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)	EP 全 BKZ 群 N=11 100 人年=0.10 n (%) [#] 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間)
すべての有害事象	9 (90.0) [26] 329.38 (150.62, 625.27)	10 (90.9) [55] 372.70 (178.73, 685.42)
耳および迷路障害	0	2 (18.2) [2] 20.75 (2.51, 74.95)
回転性めまい	0	2 (18.2) [2] 20.75 (2.51, 74.95)
感染症および寄生虫症	5 (50.0) [7] 97.35 (31.61, 227.18)	9 (81.8) [20] 238.90 (109.24, 453.50)
蜂巣炎	0	2 (18.2) [2] 23.45 (2.84, 84.71)
口腔カンジダ症	2 (20.0) [2] 26.11 (3.16, 94.31)	3 (27.3) [3] 35.87 (7.40, 104.82)
鼻咽頭炎	1 (10.0) [1] 12.17 (0.31, 67.79)	6 (54.5) [7] 85.14 (31.24, 185.31)
皮膚および皮下組織障害	5 (50.0) [7] 76.28 (24.77, 178.02)	5 (45.5) [7] 60.13 (19.53, 140.33)
ざ瘡	2 (20.0) [2] 22.73 (2.75, 82.10)	0
湿疹	0	2 (18.2) [2] 21.66 (2.62, 78.23)

BKZ：ビメキズマブ、CBEP-SS：コホート B 乾癬性紅皮症安全性解析対象集団、CBGPP-SS：コホート B 膿疱性乾癬安全性解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、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: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.4b、Table 8.1.2.5b

7.2.3.3.2.3　重症度別の有害事象

Week 48 までに認められた有害事象のうち、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）で重症度が高度の有害事象はなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.9.3b）。

膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP-SS）では、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群の 1/6 例（16.7%）に重症度が高度の有害事象（自己免疫性肝炎）が発現した（PS0014 Interim CSR Table 8.1.9.5b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-SS）では、3/11 例（27.3%）に 5 件の重症度が高度の有害事象（心室性頻脈、細菌性肺炎、胸膜炎、筋力低下、筋炎）が発現した（PS0014 Interim CSR Table 8.1.9.4b）。

7.2.3.3.2.4　治験薬と関連ありと判断された有害事象

Week 48 までに認められた有害事象のうち、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）では、25/45 例（55.6%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。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（PT）は口腔カンジダ症（17.8%、8/45 例）であり、次いで湿疹（11.1%、5/45 例）、鼻咽頭炎（8.9%、4/45 例）であった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.16.3b）。

膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP-SS）では、3/10 例（30.0%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。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（PT）はなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.16.5b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-SS）では、6/11 例（54.5%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。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（PT）は口腔カンジダ症（27.3%、3/11 例）で、その他に 2 例以上に認められた事象はなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.16.4b）。

7.2.3.3.2.5 死亡

いずれの乾癬病型を有する被験者でも、Week 48 までに死亡は報告されなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.5.1b）。

7.2.3.3.2.6 重篤な有害事象

Week 48 までに認められた重篤な有害事象一覧（CB-SS）を表 7.2-33 に示した。重篤な有害事象の詳細は 7.2.3.8 項に示した。

Week 48 までに認められた有害事象のうち、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）では、1/45 例（2.2%）に重篤な有害事象（薬物性肝障害）が発現した（PS0014 Interim CSR Table 8.1.3.3b）。本事象の重症度は中等度、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至った。本事象の転帰は回復であった。

膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP-SS）では、1/10 例（10.0%、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群）に 2 件の重篤な有害事象（薬物性肝障害及び自己免疫性肝炎）が発現した（PS0014 Interim CSR Table 8.1.3.5b）。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断され、薬物性肝障害により試験中止に至った。いずれの事象も転帰は回復であった。

乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-SS）では、3/11 例（27.3%）に 5 件の重篤な有害事象（心室性頻脈、末梢性浮腫、細菌性肺炎、筋力低下及び胸膜炎）が発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.3.4b）。5 件の重篤な有害事象のうち、心室性頻脈を除くすべての事象が治験薬と関連ありと判断され、末梢性浮腫を除くすべての事象の重症度は高度であった。筋力低下を発現した被験者は、当該事象により試験中止に至った。Week 48 時点で筋力低下の転帰は軽快であり、その他の事象は回復であった。

表 7.2-33　重篤な有害事象一覧−CB-SS

被験者番号	性別[a]/年齢 (歳)/人種[b]/体重 (kg)	投与群	基本語	発現時期 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
尋常性乾癬を有する被験者								
[redacted]-09136	M/34/A/112	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群	薬物性肝障害	+30	中等度	投与中止	回復	関連あり
膿疱性乾癬を有する被験者								
[redacted]-09127	F/38/A/57.1	BKZ 320mg Q4W/Q8W 群	薬物性肝障害	+35	中等度	投与中止	回復	関連あり
			自己免疫性肝炎	+84	高度	該当せず	回復	関連あり
乾癬性紅皮症を有する被験者								
[redacted]-09109	M/27/A/102.7	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群	細菌性肺炎	103	高度	変更なし	回復	関連あり
			胸膜炎	103	高度	変更なし	回復	関連あり
[redacted]-09103	M/62/A/81.2	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群	心室性頻脈	284	高度	変更なし	回復	関連なし
[redacted]-09114	M/74/A/65.85	BKZ 320mg Q4W/Q4W 群	筋力低下	23	高度	投与中止	軽快	関連あり
			末梢性浮腫	+15	中等度	変更なし	回復	関連あり

BKZ：ビメキズマブ、CBEP-SS：コホート B 乾癬性紅皮症安全性解析対象集団、CBGPP-SS：コホート B 膿疱性乾癬安全性解析対象集団、CBPSO-SS：コホート B 尋常性乾癬安全性解析対象集団
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: Rel.Day=Relative Day: numbers with no prefix are days after first dose +1, '-' prefixed numbers are days before first dose, '+' prefixed numbers are days after last dose.
a M：男性、F：女性
b A：アジア人（日本人）
PS0014 Interim CSR Listing 7.6b

7.2.3.3.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

Week 48 までに認められた有害事象のうち、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）では、2/45 例（4.4%）がそれぞれ下痢及び薬物性肝障害により治験薬の投与中止に至った（PS0014 Interim CSR Table 8.1.4.3b）。

膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP-SS）では、1/10 例（10.0%）が薬物性肝障害により治験薬の投与中止に至った（PS0014 Interim CSR Table 8.1.4.5b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-SS）では、1/11 例（9.1%）が筋力低下により治験薬の投与中止に至った（PS0014 Interim CSR Table 8.1.4.4b）。

7.2.3.3.2.8　その他の注目すべき有害事象

（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 抗体陽性判定前に有害事象が発現した被験者［有害事象発現率 72.0%（18/25 例）、曝露期間で補正した有害事象発現率 422.80/100 人年、以下同順］と比較して、抗 BKZ 抗体陽性判定以降に有害事象が発現した被験者［56.7%（17/30 例）、220.42/100 人年］では、曝露期間で補正した有害事象発現率が低かった。抗 BKZ 抗体陰性の被験者では、33/36 例（91.7%、310.65/100 人年）が有害事象を発現した（PS0014 Interim CSR Table 8.1.19.1b）。

（2） 感染症

1） 重篤な感染症

Week 48 までに、尋常性乾癬を有する被験者及び膿疱性乾癬を有する被験者では、重篤な感染症の有害事象は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.3.3b、Table 8.1.3.5b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-SS）では、BKZ 320mg Q4W 群の 1 例（9.1%）に細菌性肺炎が認められた。本事象の重症度は高度、治験薬と関連ありと判断され、試験中止には至らなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.3.4b、Listing 7.5.1b）。

2） 日和見感染症（結核を含む）

Week 48 までに、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）で認められた日和見感染症の有害事象発現率は 2.2%（1/45 例）で低かった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症（食道カンジダ症）が発現した。本事象は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連ありと判断され、試験中止には至らなかった。活動性結核の報告はなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.2.3b、Listing 7.5.1b）。

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者では、日和見感染症及び活動性結核の報告はなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.2.4b、Table 8.2.2.5b）。

3） 真菌感染症

Week 48 までに、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）では、12/45 例（26.7%）に真菌感染症の有害事象が認められた。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（9/45 例、20.0%）で、次いで足部白癬（3/45 例、6.7%）であった。真菌感染症は限局性の粘膜真菌症で、主に口腔真菌症であった。全身性の真菌感染症、重篤な真菌感染症及び試験中止に至った事象は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.1.3b、Listing 7.5.1b）。

膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP-SS）では、2/10 例（10.0%）に 3 件の真菌感染症の有害事象が認められた。3 件の内訳は、口腔カンジダ症が 2 件及び性器カンジダ症が 1 件で、いずれも BKZ 320mg Q4W 群の被験者に発現した。いずれの事象も非重篤、重症度は軽度又は中等度で、試験中止には至らず、転帰は回復であった。3 件のうち、口腔カンジダ症 1 件は治験薬と関連なしと判断され、残りの 2 件は治験薬と関連ありと判断された（PS0014 Interim CSR Table 8.2.1.5b、Listing 7.5.1b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-SS）では、4/11 例（36.4%）に 4 件の真菌感染症の有害事象が認められた。4 件の内訳は、口腔カンジダ症が 3 件及び足部白癬が 1 件で、いずれも BKZ 320mg Q4W 群の被験者に発現した。いずれの事象も非重篤、重症度は軽度又は中等度、治験薬と関連ありと判断され、試験中止には至らなかった。Week 48 時点で、口腔カンジダ症 1 件の転帰は回復であり、残りの 3 件は未回復であった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.1.4b、Listing 7.5.1b）。

（3） 悪性腫瘍（詳細不明の腫瘍を含む）

いずれの乾癬病型を有する被験者でも、Week 48 までに悪性腫瘍は報告されなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.3.1b）。

（4） 重大な心血管系事象

いずれの乾癬病型を有する被験者でも、Week 48 までに重大な心血管系事象は報告されなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.5.1.1b）。

（5） 好中球減少症

Week 48 までに、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）で認められた好中球減少症の有害事象発現率は 2.2%（1/45 例）で低かった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例に、一過性の好中球減少症が発現した。本事象は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復であった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.6.3b、Listing 7.5.1b、Figure 4.1b）。

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者では、好中球減少症の報告はなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.6.4b、Table 8.2.6.5b）。

（6） 炎症性腸疾患

いずれの乾癬病型を有する被験者でも、Week 48 までに炎症性腸疾患は報告されなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.8.1b）。

（7） 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

いずれの乾癬病型を有する被験者でも、Week 48 までにアナフィラキシー反応は報告されなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.9.1.1b）。

2） 過敏症反応

Week 48 までに、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）では、14/45 例（31.1%）に過敏症反応の有害事象が認められた。すべての過敏症反応の有害事象は、SOC「皮膚および皮下組織障害」の事象で、最もよくみられた過敏症反応の有害事象（PT）は湿疹（10/45 例、22.2%）であった。重篤な事象、高度の事象及び試験中止に至った事象は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.9.2.3b、Listing 7.5.1b）。

膿疱性乾癬を有する被験者では、過敏症反応の報告はなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.9.2.5b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-SS）では、3/11 例（27.3%）に過敏症反応の有害事象が認められた。3 例中、BKZ 320mg Q8W 群の 1 例に湿疹、BKZ 320mg Q4W 群の 2 例にそれぞれアレルギー性結膜炎及び湿疹が認められた。重篤な事象、高度の事象及び試験中止に至った事象は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.9.2.4b、Listing 7.5.1b）。

3） 注射部位反応

Week 48 までに、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）では、1/45 例（2.2%）に注射部位反応の有害事象が認められた。本事象は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連ありと判断され、試験中止には至らず、転帰は回復であった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.3b、Listing 7.5.1b）。

膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症では、注射部位反応の報告はなかった（PS0014 Interim CSR Table 8.1.2.4b、Table 8.1.2.5b）。

（8） 肝臓系事象

Week 48 までに、尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）で認められた肝臓系事象の有害事象発現率は 4.4%（2/45 例）で低かった。肝臓系事象の有害事象を発現した 2 例中、BKZ 320mg Q8W 群の 1 例は、薬物性肝障害により試験を中止した。肝臓系事象の有害事象を発現したいずれの被験者も、交絡因子を有しており、BKZ 投与以外の要因に起因する可能性が考えられた（PS0014 Interim CSR Table 8.2.10.3b、Listing 2.5.2b、Listing 2.11.2.b、Listing 7.5.1b、Listing 8.1.1b、Listing 8.2b）。

膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP-SS）では、2/10 例（20.0%）に肝臓系事象の有害事象が認められた。このうち、BKZ 320mg Q8W 群の 1 例では、薬物性肝障害及び自己免疫性肝炎が認められ、ALT が基準範囲上限の 20 倍超、AST が基準範囲上限の 10 倍超及び総ビリルビンが基準範囲上限の 2 倍超に上昇し、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。当該被験者は薬物性肝障害により試験を中止したが、治験薬投与に関連しない肝機能検査値異常の原因が報告された。BKZ 320mg Q8W 群の別の 1 例では、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の有害事象が認められた。本事象は非重篤、重症度は軽度、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。本事象の転帰は Week 48 時点で未回復であった（PS0014 Interim CSR Table 8.2.10.5b、Listing 2.5.2b、Listing 2.11.2.b、Listing 7.5.1b、Listing 8.1.1b、Listing 8.2b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-SS）では、1/11 例（9.1%）に肝臓系事象の有害事象（肝機能異常）が認められた。本事象は非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断され、試験中止には至らず、転帰は回復であった（PS0014 Interim CSR 8.2.10.4b、Listing 7.5.1b）。

7.2.3.3.2.9 臨床検査値

（1） 血液学的検査

いずれの乾癬病型を有する被験者でも、Week 48 まで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（PS0014 Interim CSR Table 9.1.1.1.2b、Table 9.1.1.1.3b、Table 9.1.1.1.4b）。

血液学的検査のいずれの項目でも、ベースラインからベースライン後（最小／最大値）に変動した被験者の割合（CB-SS）に臨床的な意味は認められず、ほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 への変動であった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.3.1.1b、Table 9.1.4.1.1b）。

尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）の 2/45 例（4.4%）に、好中球数減少の顕著な異常値が認められた。いずれの事象も CTCAE グレード 3、一過性で試験中止に至らず、重篤な感染症を伴っていなかった。この他に、血液学的検査に関する顕著な異常値は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.2.1.2b、Listing 7.5.1b、Figure 4.1b）。

膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP-SS）の 1/10 例（10.0%）に、好中球数減少及び白血球数減少の顕著な異常値が認められた。いずれの事象も CTCAE グレード 3、一過性で試験中止に至らず、重篤な感染症を伴っていなかった。この他に、血液学的検査に関する顕著な異常値は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.2.1.4b、Listing 7.5.1b、Listing 8.1.1b、Figure 4.1b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-SS）の 1/11 例（9.1%）に、リンパ球数減少の顕著な異常値が認められた。この他に、血液学的検査に関する顕著な異常値は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.2.1.3b）。

（2） 血液生化学検査

いずれの乾癬病型を有する被験者でも、Week 48 までに血液生化学検査及び肝機能検査で臨床的に重要な変化は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.1.2.1b、Table 9.1.1.3.1b）。

血液生化学検査のいずれの項目でも、ベースラインからベースライン後（最小／最大値）に変動した被験者の割合（CB-SS）に臨床的な意味は認められず、ほとんどが CTCAE グレード 1 又は 2 への変動であった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.3.2.1b、Table 9.1.4.2.1b）。

尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-SS）では、肝機能検査値が異常であった被験者の割合は小さく、Hy's Law の基準に該当した被験者は認められなかった。肝機能検査値の上昇により、1 例が試験を中止した（7.2.3.3.2.8（8）項参照）。また、3 例にグルコース高値、1 例にカリウム高値が認められた（PS0014 Interim CSR Table 9.1.2.2.2b、Table 9.1.2.3.2b、Listing 7.5.1b）。

膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP-SS）では、1/10 例（10.0%）で AST が基準値上限の 10 倍超、ALT が基準値上限の 20 倍超及び総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超となり、Hy's Law 基準に該当した（7.2.3.3.2.8（8）項参照）。また、4/10 例（40.0%）で総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超となった。その他に、血液生化学検査の異常値は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.2.2.4b、Table 9.1.2.3.4b、Listing 8.1.1b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-SS）では、Hy's Law の基準に該当した被験者は認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 9.1.2.2.3b）。AST が基準値上限の 3 倍超及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超となった被験者が、それぞれ 1/11 例（9.1%）認められたが、いずれも非重篤な有害事象で試験中止に至らなかった。また、1 例にグルコース高値が認められた（PS0014 Interim CSR Table 9.1.2.3.3b、Listing 7.5.1b）。

7.2.3.3.2.10 バイタルサイン

いずれの乾癬病型を有する被験者でも、Week 48 まで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（PS0014 Interim CSR Table 9.2.2.2b、Table 9.2.2.3b、Table 9.2.2.4b）。

7.2.3.3.2.11 12 誘導心電図

いずれの乾癬病型を有する被験者でも、Week 48 まで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（PS0014 Interim CSR Table 9.3.1.1b、Table 9.3.2.1b、Table 9.3.3.1b）。

7.2.3.3.2.12 自殺評価

いずれの乾癬病型を有する被験者でも、Week 48 までに eC-SSRS で自殺傾向を示す異常スコア及びうつ病を示す PHQ-9 スコアはほとんど認められなかった（PS0014 Interim CSR Table 9.4.2.1b、Table 9.5.1b）。

7.2.3.4 有効性

コホート B では、全被験者が Week 16 まで BKZ 320mg Q4W の投与を受けた。Week 16 以降は、尋常性乾癬を有する被験者は BKZ 320mg Q8W 投与を、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者は Week 16 の IGA 0/1 改善に基づき、BKZ 320mg Q4W 又は BKZ 320mg Q8W 投与を受けた。

7.2.3.4.1 PASI90 改善率

PASI90 改善率（CBPSO-FAS-NRI 及び CB-FAS-OC）を表 7.2-34 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の PASI90 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 51.1%（Week 4）となり、Week 16 に 91.1%に上昇し、Week 48（75.6%）までおおむね持続した。

膿疱性乾癬を有する被験者の PASI90 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 44.4%（Week 4、4/9 例）となり、Week 16 に 77.8%（7/9 例）に上昇した。投与群別の PASI90 改善率（CB-FAS-OC）は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では、Week 16（80.0%、4/5 例）から Week 48（60.0%、3/5 例）まで持続した。BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では、Week 16（75.0%、3/4 例）から Week 48（75.0%、3/4 例）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.2.2b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の PASI90 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 27.3%（Week 4、3/11 例）となり、Week 16 に 72.7%（8/11 例）に上昇した。その後、Week 48 に 100%（10/10 例）となり、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W/Q4W 群共に、PASI90 改善率は持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.2.2b）。

表 7.2-34 PASI90 改善率–CBPSO-FAS（NRI）及び CB-FAS（OC）

	PSO 被験者 N=45	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 4 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 23 (51.1) 23/45 (51.1)	 — 4/9 (44.4)	 — 3/11 (27.3)
Week 8 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 36 (80.0) 36/45 (80.0)	 — 6/9 (66.7)	 — 5/11 (45.5)
Week 12 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 40 (88.9) 40/44 (90.9)	 — 5/9 (55.6)	 — 7/11 (63.6)
Week 16 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 41 (91.1) 41/44 (93.2)	 — 7/9 (77.8)	 — 8/11 (72.7)
Week 24 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 39 (86.7) 39/43 (90.7)	 — 7/9 (77.8)	 — 9/10 (90.0)
Week 32 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 39 (86.7) 39/42 (92.9)	 — 8/9 (88.9)	 — 9/10 (90.0)

表 7.2-34　PASI90 改善率−CBPSO-FAS（NRI）及び CB-FAS（OC）（続き）

	PSO 被験者 N=45	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 40			
n (%) (NRI)	39 (86.7)	—	—
n/Nsub (%) (OC)	39/42 (92.9)	8/9 (88.9)	10/10 (100)
Week 48			
n (%) (NRI)	34 (75.6)	—	—
n/Nsub (%) (OC)	34/41 (82.9)	6/9 (66.7)	10/10 (100)

BKZ：ビメキズマブ、CB-FAS：コホート B 最大の解析対象集団、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PSO：尋常性乾癬

Note: Subjects with missing data at a given week were counted as nonresponders.

Note: Nsub represented the number of subjects with a nonmissing measurement for PASI at the given week, and percentages were calculated accordingly (OC).

Note: PASI90 was defined as an improvement (reduction) of at least 90% in the PASI score compared to Baseline.

Note: All subjects started with BKZ 320mg Q4W. PSO subjects received BKZ 320mg Q8W after Week 16. GPP and EP subjects who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP and EP subjects who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W. Two PSO subjects discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.

Note: Only subjects with PASI score > 0 at Baseline were included. One GPP subject had a PASI score of 0 at Baseline and therefore a response cannot be calculated.

PS0014 Interim CSR Table 6.2.1b、Table 6.2.2b

7.2.3.4.2　IGA 0/1 改善率

IGA 0/1 改善率（CBPSO-FAS-NRI 及び CB-FAS-OC）を表 7.2-35 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 37.8%（Week 4）となり、Week 16（82.2%）にかけて上昇し、Week 48（71.1%）まで持続した。

膿疱性乾癬を有する被験者の IGA 0/1 改善率は、Week 4 に 60.0%（6/10 例）で、Week 16（60.0%、6/10 例）まで同様であった。投与群別の IGA 0/1 改善率（CBGPP-FAS-OC）は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16（100%、6/6 例）から Week 48（60.0%、3/5 例）にかけて低下し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 に 0%（0/4 例）、Week 48 に 25.0%（1/4 例）であった（PS0014 Interim CSR Table 6.6.5b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の IGA 0/1 改善率は、Week 4 及び 16 共に 9.1%（1/11 例）であった。投与群別の IGA 0/1 改善率（CBEP-FAS-OC）は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 に 100%（1/1 例）で、Week 48（100%、1/1 例）まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 は 0%（0/10 例）で、Week 48 に 66.7%（6/9 例）に上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.6.4b）。

表 7.2-35　IGA 0/1 改善率−CBPSO-FAS（NRI）及び CB-FAS（OC）

	PSO 被験者 N=45	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 4			
n (%) (NRI)	17 (37.8)	—	—
n/Nsub (%) (OC)	17/45 (37.8)	6/10 (60.0)	1/11 (9.1)
Week 8			
n (%) (NRI)	30 (66.7)	—	—
n/Nsub (%) (OC)	30/45 (66.7)	6/10 (60.0)	3/11 (27.3)
Week 12			
n (%) (NRI)	34 (75.6)	—	—
n/Nsub (%) (OC)	34/44 (77.3)	6/10 (60.0)	4/11 (36.4)
Week 16			
n (%) (NRI)	37 (82.2)	—	—
n/Nsub (%) (OC)	37/44 (84.1)	6/10 (60.0)	1/11 (9.1)

表 7.2-35　IGA 0/1 改善率−CBPSO-FAS（NRI）及び CB-FAS（OC）（続き）

	PSO 被験者 N=45	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 24 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 35 (77.8) 35/43 (81.4)	 — 7/9 (77.8)	 — 4/10 (40.0)
Week 32 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 34 (75.6) 34/42 (81.0)	 — 7/9 (77.8)	 — 6/10 (60.0)
Week 40 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 34 (75.6) 34/42 (81.0)	 — 7/9 (77.8)	 — 8/10 (80.0)
Week 48 n (%) (NRI) n/Nsub (%) (OC)	 32 (71.1) 32/41 (78.0)	 — 4/9 (44.4)	 — 7/10 (70.0)

BKZ：ビメキズマブ、CB-FAS：コホート B 最大の解析対象集団、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PSO：尋常性乾癬

Note: Subjectts with missing data at a given week were counted as nonresponders in the n (%) row.
Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represented the number of subjects with a nonmissing measurement at the given week, and percentages were calculated accordingly.
Note: In the PSO group, IGA 0/1 response was defined as an IGA score of Clear [0] or Almost Clear [1] with at least a 2-category improvement from Baseline.
Note: In the PSO group, only subjects with an IGA of 2 or greater at Baseline were included.
Note: All subjects started with BKZ 320mg Q4W. PSO subjects received BKZ 320mg Q8W after Week 16.
Note: Two PSO subjects discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
Note: All GPP and EP subjects started with BKZ 320mg Q4W. GPP and EP subjects who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP and EP subjects who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.
PS0014 Interim CSR Table 6.6.1b、Table 6.6.2b、Table 6.6.4b、Table 6.6.5b

7.2.3.4.3　IGA 0 改善率

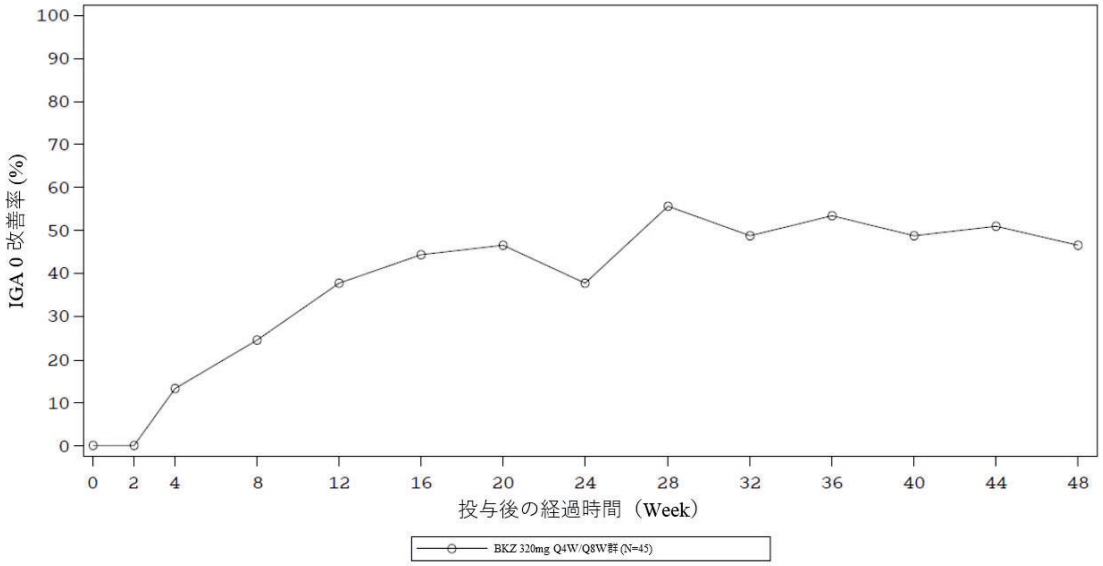
尋常性乾癬を有する被験者の IGA 0 改善率の推移（CBPSO-FAS-NRI）を図 7.2-15 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の IGA 0 改善率（CBPSO-FAS-NRI）は、BKZ 320mg を 1 回投与した後 Week 4 に 13.3%となり、Week 16（44.4%）にかけて上昇し、Week 48（46.7%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.5.1b）。

膿疱性乾癬を有する被験者の IGA 0 改善率（CBGPP-FAS-OC）は、Week 4 に 20.0%（2/10 例）で、Week 16（50.0%、5/10 例）にかけて上昇した。投与群別の IGA 0 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16（83.3%、5/6 例）から Week 48（60.0%、3/5 例）までおおむね持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 及び 48 共に 0%（0/4 例）であった（PS0014 Interim CSR Table 6.5.5b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の IGA 0 改善率（CBEP-FAS-OC）は、Week 4 及び 16 共に 0%（0/11 例）であった。投与群別の IGA 0 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 及び 48 共に 0%（0/1 例）で、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 は 0%（0/10 例）で、Week 48 に 33.3%（3/9 例）に上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.5.4b）。

図 7.2-15 尋常性乾癬を有する被験者の IGA 0 改善率の推移–CBPSO-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PSO：尋常性乾癬
Note: IGA response (Clear) is defined as IGA score of clear [0] with at least 2 category improvement relative to Baseline.
Note: Only subjects with PSO were included. All subjects started with BKZ 320mg Q4W and switched to BKZ 320mg Q8W after Week 16. Two PSO subjects discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
PS0014 Interim CSR Figure 1.3.1b

7.2.3.4.4 PASI

7.2.3.4.4.1 PASI100 改善率

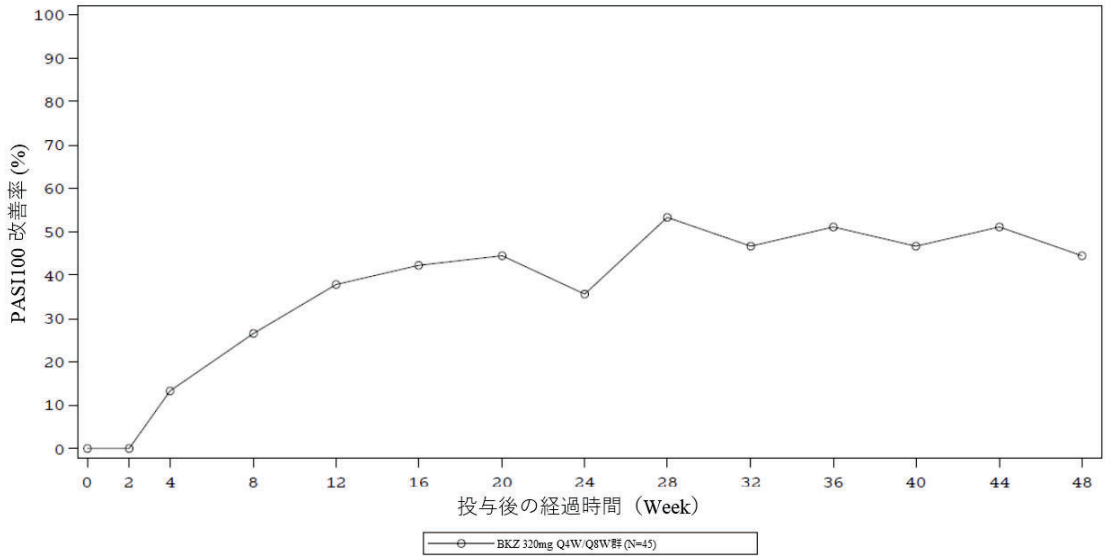
尋常性乾癬を有する被験者の PASI100 改善率の推移（CBPSO-FAS-NRI）を図 7.2-16 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の PASI100 改善率（CBPSO-FAS-NRI）は、BKZ 320mg を 1 回投与した後 Week 4 に 13.3%となり、Week 16（42.2%）にかけて上昇し、Week 48（44.4%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.3.1b）。

膿疱性乾癬を有する被験者の PASI100 改善率（CB-FAS-OC）は、Week 4 に 11.1%（1/9 例）で、Week 16（44.4%、4/9 例）にかけて上昇した。投与群別の PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16（80.0%、4/5 例）から Week 48（60.0%、3/5 例）まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 及び 48 共に 0%（0/4 例）であった（PS0014 Interim CSR Table 6.3.2b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の PASI100 改善率（CB-FAS-OC）は、Week 4 及び 16 共に 0%（0/11 例）であった。投与群別の PASI100 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 及び 48 共に 0%（0/1 例）で、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 は 0%（0/10 例）で、Week 48 に 33.3%（3/9 例）に上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.3.2b）。

図 7.2-16　尋常性乾癬を有する被験者の PASI100 改善率の推移–CBPSO-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PSO：尋常性乾癬
Note: Only subjects with PSO were included. All subjects started with BKZ 320mg Q4W and switched to BKZ 320mg Q8W after Week 16.
Note: Two PSO subjects discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
PS0014 Interim CSR Figure 1.1.4b

7.2.3.4.4.2　PASI75 改善率

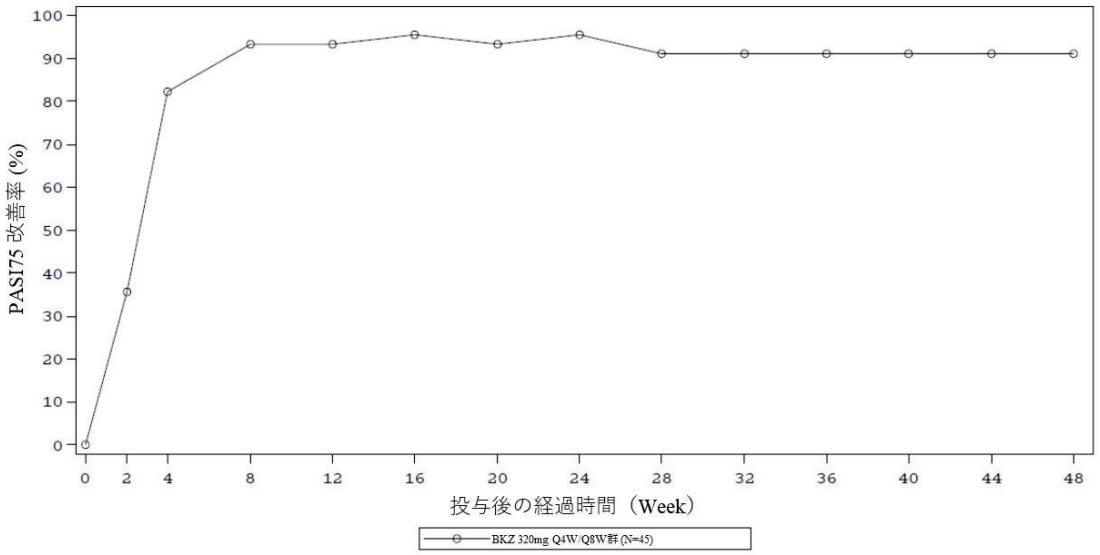
尋常性乾癬を有する被験者の PASI75 改善率の推移（CBPSO-FAS-NRI）を図 7.2-17 に示した。

尋常性乾癬を有する被験者の PASI75 改善率（CBPSO-FAS-NRI）は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 82.2%（Week 4）となり、Week 16（95.6%）にかけて上昇し、Week 48（91.1%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.1.1b）。

膿疱性乾癬を有する被験者の PASI75 改善率（CB-FAS-OC）は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 44.4%（Week 4、4/9 例）となり、Week 16（88.9%、8/9 例）にかけて上昇した。投与群別の PASI75 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 に 100%（5/5 例）で、Week 48（80.0%、4/5 例）まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 に 75.0%（3/4 例）で、Week 48（100%、4/4 例）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.1.2b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の PASI75 改善率（CB-FAS-OC）は、BKZ 320mg を 1 回投与した後速やかに 63.6%（Week 4、7/11 例）となり、Week 16（100%、11/11 例）にかけて上昇した。投与群別の PASI75 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 及び 48 共に 100%（1/1 例）で、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 に 100%（10/10 例）で、Week 48（100%、9/9 例）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.1.2b）。

図 7.2-17　尋常性乾癬を有する被験者の PASI75 改善率の推移–CBPSO-FAS（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CBPSO-FAS：コホート B 尋常性乾癬最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation、PSO：尋常性乾癬
Note: Only subjects with PSO were included. All subjects started with BKZ 320mg Q4W and switched to BKZ 320mg Q8W after Week 16.
Note: Two PSO subjects discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
PS0014 Interim CSR Figure 1.1.7b

7.2.3.4.5　DLQI

尋常性乾癬を有する被験者の DLQI 改善率（CBPSO-FAS-NRI）は、BKZ 320mg を 1 回投与した後、ベースライン（13.3%）から Week 4（60.0%）にかけて速やかに上昇し、Week 16（66.7%）及び Week 48（64.4%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.11.4b）。

膿疱性乾癬を有する被験者の DLQI 改善率（CB-FAS-OC）は、BKZ 320mg を 1 回投与した後、ベースライン（30.0%、3/10 例）から Week 4（70.0%、7/10 例）にかけて速やかに上昇し、Week 16（90.0%、9/10 例）まで持続した。投与群別の DLQI 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 に 83.3%（5/6 例）で、Week 48（80.0%、4/5 例）まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 に 100%（4/4 例）で、Week 48（75.0%、3/4 例）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.11.5b）。

乾癬性紅皮症を有する被験者の DLQI 改善率（CB-FAS-OC）は、BKZ 320mg を 1 回投与した後、ベースライン（18.2%、2/11 例）から Week 4（63.6%、7/11 例）にかけて速やかに上昇し、Week 16（72.7%、8/11 例）まで持続した。投与群別の DLQI 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 に 100%（1/1 例）で、Week 48（100%、1/1 例）まで持続し、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 に 70.0%（7/10 例）で、Week 48（88.9%、8/9 例）にかけて更に上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.11.5b）。

7.2.3.4.6　scalp-IGA 0/1 改善率

ベースラインに scalp-IGA スコアが 2 以上であった尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-FAS-NRI）42 例のうち、25 例（59.5%）が投与開始早期である Week 4 に scalp-IGA 0/1 改善を達成した。scalp-IGA 0/1 改善率は、Week 16（76.8%）まで上昇し、Week 48（69.0%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.7.1b）。

ベースラインに scalp-IGA スコアが 1 以上であった膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP-FAS-OC）7 例のうち、5 例（71.4%）が Week 4 及び 16 に scalp-IGA 0/1 改善を達成した。投与群別の scalp-IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 に 100%（4/4 例）及び Week 48 に 50.0%（2/4 例）で、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 及び 48 共に 33.3%（1/3 例）であった（PS0014 Interim CSR Table 6.7.4b）。

ベースラインに scalp-IGA スコアが 1 以上であった乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-FAS-OC）11 例のうち、2 例（18.2%）が Week 4 に、4 例（36.4%）が Week 16 に scalp-IGA 0/1 改善を達成した。投与群別の scalp-IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 及び Week 48 共に 0%（0/1 例）で、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 に 40.0%（4/10 例）で、Week 48（77.8%、7/9 例）にかけて上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.7.3b）。

7.2.3.4.7 pp-IGA 0/1 改善率

ベースラインに pp-IGA スコアが 2 以上であった尋常性乾癬を有する被験者（CBPSO-FAS-NRI）14 例のうち、11 例（78.6%）が投与開始早期である Week 4 に pp-IGA 0/1 改善を達成した。pp-IGA 0/1 改善率は、Week 16（78.6%）及び Week 48（92.9%）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.8.1b）。

ベースラインに pp-IGA スコアが 1 以上であった膿疱性乾癬を有する被験者（CBGPP-FAS-OC）5 例のうち、3 例（60.0%）が Week 4 に、4 例（80.0%）が Week 16 に pp-IGA 0/1 改善を達成した。投与群別の pp-IGA 0/1 改善率は、BKZ 320mg Q4W/Q8W 群では Week 16 及び 48 共に 75.0%（3/4 例）、BKZ 320mg Q4W/Q4W 群では Week 16 及び 48 共に 100%（1/1 例）で、いずれの投与群でも Week 48 まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.8.4b）。

ベースラインに pp-IGA スコアが 1 以上であった乾癬性紅皮症を有する被験者（CBEP-FAS-OC）9 例（いずれも BKZ 320mg Q4W/Q4W 群の被験者）のうち、7 例（77.8%）が Week 4 に pp-IGA 0/1 改善を達成し、Week 16（88.9%、8/9 例）及び Week 48（100%、8/8 例）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.8.3b）。

7.2.3.4.8 mNAPSI

7.2.3.4.8.1 mNAPSI 改善率

ベースラインに mNAPSI スコアが 0 超であった尋常性乾癬を有する被験者 35 例の mNAPSI75、90 及び 100 改善率（CBPSO-FAS-NRI）は、Week 16 にそれぞれ 40.0%、20.0%及び 14.3%で、Week 48 にそれぞれ 60.0%、45.7%及び 37.1%に上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.12.4b、Table 6.12.6b、Table 6.12.8b）。

ベースラインに mNAPSI スコアが 0 超であった膿疱性乾癬を有する被験者 7 例の mNAPSI75、90 及び 100 改善率（CB-FAS-OC）は、Week 16 にそれぞれ 28.6%（2/7 例）、14.3%（1/7 例）及び 14.3%（1/7 例）で、Week 48 にそれぞれ 83.3%（5/6 例）、66.7%（4/6 例）及び 33.3%（2/6 例）に上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.12.5b、Table 6.12.7b、Table 6.12.9b）。

ベースラインに mNAPSI スコアが 0 超であった乾癬性紅皮症を有する被験者 10 例の mNAPSI75、90 及び 100 改善率（CB-FAS-OC）は、Week 16 にそれぞれ 30.0%（3/10 例）、30.0%（3/10 例）及び 20.0%（2/10 例）で、Week 48 にそれぞれ 77.8%（7/9 例）、66.7%（6/9 例）及び 55.6%（5/9 例）に上昇した（PS0014 Interim CSR Table 6.12.5b、Table 6.12.7b、Table 6.12.9b）。

7.2.3.4.8.2 mNAPSI スコア

ベースラインに爪病変が認められた尋常性乾癬を有する被験者、膿疱性乾癬を有する被験者及び乾癬性紅皮症を有する被験者におけるベースラインの mNAPSI スコアの平均値（CBPSO-FAS-MI、CBGPP-FAS-OC 及び CBEP-FAS-OC）は、それぞれ 19.0、28.9 及び 28.5 であった。ベースラインからの mNAPSI スコアの平均変化量は、Week 16 に尋常性乾癬を有する被験者で−11.2、膿疱性乾癬を有する被験者で−17.1 及び乾癬性紅皮症を有する被験者で−16.9 で改善が認められ、Week 48（尋常性乾癬を有する被験者−15.6、膿疱性乾癬を有する被験者−12.5 及び乾癬性紅皮症を有する被験者−24.6）まで持続した（PS0014 Interim CSR Table 6.12.1b、Table 6.12.2b、Table 6.12.3b）。

7.2.3.4.9 CGI-I

膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の CGI-I（CBGPP-FAS-OC 及び CBEP-FAS-OC）を表 7.2-36 に示した。

膿疱性乾癬を有する被験者の CGI-I は、ほとんどの被験者が Week 36 まで改善又は寛解を報告し、その後すべての被験者が Week 48 まで改善又は寛解を報告した。CGI-I の悪化は、Week 12 に 1 例のみ報告された。

乾癬性紅皮症を有する被験者の CGI-I は、すべての被験者が Week 8～48 に改善又は寛解を報告した。Week 48 まで CGI-I が悪化した被験者は認められなかった。

表 7.2-36 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の CGI-I−CBGPP-FAS（OC）及び CBEP-FAS（OC）

	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 4, n	9	11
寛解	1 (11.1)	1 (9.1)
改善	7 (77.8)	9 (81.8)
変化なし	1 (11.1)	1 (9.1)
Week 8, n	9	11
寛解	4 (44.4)	1 (9.1)
改善	4 (44.4)	10 (90.9)
変化なし	1 (11.1)	0
Week 12, n	10	11
寛解	4 (40.0)	0
改善	5 (50.0)	11 (100)
悪化	1 (10.0)	0
Week 16, n	10	11
寛解	5 (50.0)	0
改善	4 (40.0)	11 (100)
変化なし	1 (10.0)	0
Week 24, n	9	10
寛解	4 (44.4)	1 (10.0)
改善	4 (44.4)	9 (90.0)
変化なし	1 (11.1)	0

表 7.2-36　膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者の評価時点別の CGI-I−CBGPP-FAS（OC）及び CBEP-FAS（OC）（続き）

	GPP 被験者 N=10	EP 被験者 N=11
Week 48, n	9	10
寛解	3 (33.3)	1 (10.0)
改善	6 (66.7)	9 (90.0)

BKZ：ビメキズマブ、CBEP-FAS：コホート B 乾癬性紅皮症最大の解析対象集団、CBGPP-FAS：コホート B 膿疱性乾癬最大の解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、OC：欠測値の補完を行わないデータ
Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W. EP and GPP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other EP and GPP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W
Note: Rows with no participants in a given category were not included in this table.
PS0014 Interim CSR Table 6.20.1b、Table 6.20.2b

7.2.3.4.10　JDA 重症度分類スコア

膿疱性乾癬を有する被験者における JDA 重症度分類スコアのベースラインからの平均変化量（CBGPP-FAS-OC）を表 7.2-37 に、全般的改善度（CBGPP-FAS-OC）を表 7.2-38 に示した。

膿疱性乾癬を有する被験者におけるベースラインの JDA 重症度分類スコアの平均値は 3.3 であった。JDA 重症度分類スコアのベースラインからの平均変化量は、Week 16 に−2.2 で改善が認められ、Week 48 に−2.7 と更に改善した。

膿疱性乾癬を有する被験者における全般的改善度では、Week 16 に「著明改善」が 3/10 例（30.0%）、「中等度改善」が 5/10 例（50.0%）及び「不変」が 2/10 例（20.0%）で、Week 48 には「著明改善」が 6/9 例（66.7%）及び「中等度改善」が 3/9 例（33.3%）であった。

表 7.2-37　膿疱性乾癬を有する被験者における JDA 重症度分類スコアの評価時点別の平均値及びベースラインからの平均変化量−CBGPP-FAS（OC）

	GPP 被験者 N=10
ベースライン, n	10
平均値 (標準偏差)	3.3 (2.0)
Week 4, n	10
平均値 (標準偏差)	1.6 (1.5)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	−1.7 (2.1)
Week 8, n	10
平均値 (標準偏差)	1.0 (1.2)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	−2.3 (2.2)
Week 12, n	10
平均値 (標準偏差)	1.3 (1.3)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	−2.0 (2.5)
Week 16, n	10
平均値 (標準偏差)	1.1 (0.7)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	−2.2 (1.9)
Week 24, n	9
平均値 (標準偏差)	1.2 (1.2)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	−2.4 (2.1)
Week 32, n	9
平均値 (標準偏差)	0.4 (0.5)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	−3.2 (1.6)
Week 40, n	9
平均値 (標準偏差)	0.6 (0.5)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	−3.1 (1.8)

表 7.2-37　膿疱性乾癬を有する被験者における JDA 重症度分類スコアの評価時点別の平均値及びベースラインからの平均変化量−CBGPP-FAS（OC）（続き）

	GPP 被験者 N=10
Week 48, n	9
平均値 (標準偏差)	1.0 (1.3)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	−2.7 (2.3)

BKZ：ビメキズマブ、CBGPP-FAS：コホート B 膿疱性乾癬最大の解析対象集団、GPP：膿疱性乾癬、JDA：日本皮膚科学会、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Only participants with GPP were included. All participants started with BKZ 320mg Q4W. GPP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.

Note: Baseline was defined as the last valid measurement before study medication administration.

PS0014 Interim CSR Table 6.21.1b

表 7.2-38　全般的改善度−CBGPP-FAS（OC）

	GPP 被験者 N=10
Week 4, n	10
著明改善	1 (10.0)
中等度改善	5 (50.0)
軽度改善	1 (10.0)
不変	3 (30.0)
悪化	0
Week 8, n	10
著明改善	3 (30.0)
中等度改善	4 (40.0)
軽度改善	1 (10.0)
不変	2 (20.0)
悪化	0
Week 16, n	10
著明改善	3 (30.0)
中等度改善	5 (50.0)
軽度改善	0
不変	2 (20.0)
悪化	0
Week 24, n	10
著明改善	4 (40.0)
中等度改善	4 (40.0)
軽度改善	0
不変	2 (20.0)
悪化	0
Week 48, n	9
著明改善	6 (66.7)
中等度改善	3 (33.3)
軽度改善	0
不変	0
悪化	0

BKZ：ビメキズマブ、CBGPP-FAS：コホート B 膿疱性乾癬最大の解析対象集団、GPP：膿疱性乾癬、OC：欠測値の補完を行わないデータ

Note: Only participants with GPP were included. All participants started with BKZ 320mg Q4W. GPP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP participants who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.

PS0014 Interim CSR Table 6.22.1b

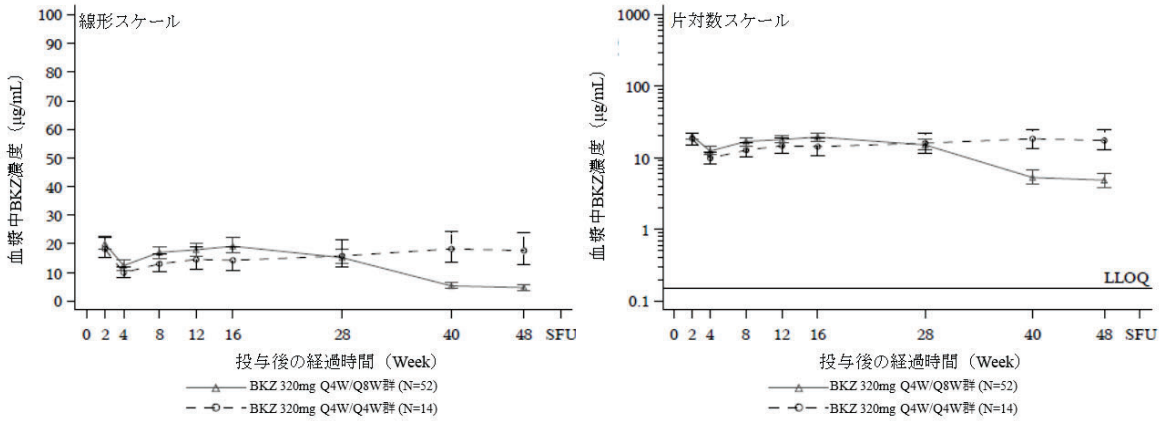
7.2.3.5　薬物動態

7.2.3.5.1　血漿中 BKZ 濃度

幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（CBPK-PPS）を図 7.2-18 に示した。

幾何平均血漿中 BKZ 濃度は線形の PK と一致し、各評価時点で予測された濃度範囲内であった。幾何平均血漿中 BKZ 濃度は Week 12～16 に定常状態のトラフ濃度に到達し、BKZ 320mg Q4W から BKZ 320mg Q8W に投与間隔を変更した被験者を除いて Week 48 まで定常状態を維持した。

図 7.2-18　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–CBPK-PPS



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CBPK-PPS：コホート B 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、CI：信頼区間、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、LLOQ：定量限界下限値、PSO：尋常性乾癬、SFU：安全性追跡調査
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/ml in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective timepoint.
Note: All subjects started with BKZ 320mg Q4W. PSO subjects received BKZ 320mg Q8W after Week 16. GPP and EP participants who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP and EP subjects who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.
Note: Two PSO subjects discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.
PS0014 Interim CSR Figure 2.1.1b

7.2.3.6　免疫原性

抗 BKZ 抗体の発現状況（CB-SS）を表 7.2-39 に示した。

ベースラインから Week 48 までに、30 例（45.5%）の被験者で抗 BKZ 抗体陽性が確認された。ベースラインに抗 BKZ 抗体陽性が確認された被験者数は 5 例（7.6%）で、このうち 3 例（4.5%）は抗体価が変化しなかったが、残りの 2 例（3.0%）は抗体価がベースラインの 2.07 倍超に上昇した。ベースラインに抗 BKZ 抗体陰性で、Week 48 までにいずれかの評価時点で抗 BKZ 抗体陽性となった被験者は、25 例（37.9%）であった。

抗 BKZ 抗体陽性が確認された 30 例のうち、16 例（53.3%）が中和抗体陽性であった（PS0014 Interim CSR Table 11.1b）。

抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性の被験者では、血漿中 BKZ 濃度がわずかに低かった。抗 BKZ 抗体陽性の被験者のうち、中和抗体陽性の被験者では、中和抗体陰性の被験者と比較して血漿中 BKZ 濃度が低かった（PS0014 Interim CSR Table 11.2b、Table 11.3b、Figure 2.2.1b、Figure 3.6b）。

表 7.2-39 抗 BKZ 抗体の発現状況−CB-SS

	全 BKZ 投与 N=66 n (%)
投与期間 [a]	
抗体陽性	30 (45.5)
抗体陰性	36 (54.5)
合計	66 (100)
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	36 (54.5)
2. 投与前陰性/投与後いずれかの評価時点で陽性	25 (37.9)
3. 投与前陽性/投与後の全評価時点で陰性	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)	3 (4.5)
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)	2 (3.0)
6. 投与前陽性/投与後欠測又は陰性	0
7. 投与後陽性合計 (カテゴリー2 及び 5)	27 (40.9)
8. 投与前陽性合計 (カテゴリー3、4 及び 5)	5 (7.6)

BKZ：ビメキズマブ、CB-SS：コホート B 安全性解析対象集団、EP：乾癬性紅皮症、GPP：膿疱性乾癬、PSO：尋常性乾癬、SFU：安全性追跡調査

Note: The threshold that was determined to distinguish between unaffected antibody positive and antibody boosted positive was a 2.07 fold difference.

Note: All subjects started with BKZ 320mg Q4W. PSO subjects received BKZ 320mg Q8W after Week 16. GPP and EP subjects who achieved an IGA score of 0/1 at Week 16 received BKZ 320mg Q8W. Other GPP and EP subjects who did not achieve an IGA score of 0 or 1 at Week 16 continued BKZ 320mg Q4W.

Note: Two PSO participants discontinued the treatment before receiving BKZ 320mg Q8W.

Note: All participants started with BKZ 320mg Q4W.

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.

PS0014 Interim CSR Table 10.1b、Table 10.3b

7.2.3.7 結論

中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を有する被験者を対象に、BKZ 320mg を Q4W 又は Q4W/Q8W で最長 48 週間投与した時の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は全体的に低かった。

安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び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、真菌感染症及び湿疹を除いていずれの投与群でも低かった。真菌感染症は BKZ の作用機序に合致する事象であり、いずれも限局性の粘膜真菌症で主に口腔真菌症であった。すべての真菌感染症の重症度は軽度又は中等度であり、試験中止に至った事象は認められなかった。全身性又は重篤な真菌感染症は認められなかった。湿疹では、重篤な事象、高度の事象及び試験中止に至った事象は認められず、ほとんどの事象が治験薬と関連なしと判断された。

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

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

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

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 抗体陽性及び中和抗体陽性の被験者では、血漿中 BKZ 濃度がわずかに低下したが、抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性による BKZ の安全性への明らかな影響は認められなかった。

中等度～重度の尋常性乾癬、膿疱性感染及び乾癬性紅皮症を有する被験者を対象に BKZ の安全性及び有効性を評価した結果、BKZ 320mg を 48 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。

7.2.3.8　コホート B における重篤な有害事象の詳細

7.2.3.8.1　死亡及び死亡に至った有害事象の詳細

該当なし

7.2.3.8.2　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]-09109（実施国：日本、人種：日本人）、乾癬病型：乾癬性紅皮症、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：胸膜炎、細菌性肺炎】

被験者番号：[redacted]-09109	性別：男性	年齢：27 歳	罹病期間：2.81 年
既往歴		合併症	
痛風、皮膚乳頭腫		高尿酸血症、齲歯、高脂血症、非アルコール性脂肪肝	
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
胸膜炎（胸膜炎） 細菌性肺炎（細菌性肺炎）	胸膜炎：103 日 細菌性肺炎：103 日	胸膜炎：BKZ 320mg Q4W 細菌性肺炎：BKZ 320mg Q4W	胸膜炎：18 日 細菌性肺炎：18 日

重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
胸膜炎：高度 細菌性肺炎：高度	胸膜炎：変更なし 細菌性肺炎：変更なし	胸膜炎：回復 細菌性肺炎：回復	胸膜炎：関連あり 細菌性肺炎：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）	
鼻咽頭炎、細菌性肺炎（重篤）、胸膜炎（重篤）、毛包炎		betamethasone、maxacalcitol、外用薬療法	

処置及び経過

日付不明（試験参加前）	胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の結果、肺には陰影を認めず、異常所見は何も認められなかった。
2018 年 10 月 24 日	PS0014 試験に直接参加。
2018 年 11 月 28 日	BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 3 月 10 日	重篤な有害事象である胸膜炎及び細菌性肺炎が発現した。 被験者は左胸痛を認め、咳嗽及び発熱がみられた。胸痛は心臓の異常とは関連がなかった。 被験者には呼吸器感染の既往歴はなく、直近に呼吸器疾患の発現もなかった。また、事象発現に関連して、アルコール摂取又は中毒による誤嚥の心配もなかった。
2019 年 3 月 12 日	被験者はかかりつけ医を受診し、胸部 X 線検査を受けた（結果は未入手）。被験者は、その後、病院の救急救命室に紹介され、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査を受けた。その結果、細菌性肺炎及び膿瘍が明らかとなり、更に胸膜炎と診断された。
2019 年 3 月 13 日	被験者は皮膚科医及び呼吸器科医の診察を受けた。膿瘍が確認されたが膿胸ではなかったため、胸腔チューブの留置は不要であった。報告者によると、膿瘍の発現は肺炎に起因するものであった。
2019 年 3 月 14 日	肺感染症や疲労の程度により外来での治療は難しかったため、被験者は入院した。治療薬として paracetamol、levofloxacin、ceftriaxone が投与され、酸素療法は必要としなかった。
2019 年 3 月 18 日	被験者は退院した。同日、治験薬の投与は中断された。
2019 年 3 月 27 日	フォローアップの胸部 X 線検査の結果、肺炎の徴候は認められなかった。 胸膜炎及び細菌性肺炎の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2019 年 4 月 17 日	治験薬の投与を再開した。

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
13 Mar 2019	C-reactive protein	19.34	mg/dL	0-0.14
	Monocyte count	0.82	$10^3/\mu L$	0.11-0.60
	Neutrophil count	9.86	$10^3/\mu L$	1.62-6.54
	Neutrophil count	79.3	%	38.5-80.5
	White blood cell count	12.4	$10^3/\mu L$	3.3-8.6
15 Mar 2019	C-reactive protein	1.43	mg/dL	0-0.14
	Monocyte count	0.3	$10^3/\mu L$	0.11-0.60
	Neutrophil count	5.41	$10^3/\mu L$	1.62-6.54
	Neutrophil count	67.9	%	38.5-80.5
	White blood cell count	8	$10^3/\mu L$	3.3-8.6

CIOMS# 2019011253

被験者は試験継続中である（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

【被験者番号：[redacted]-09103（実施国：日本、人種：日本人）、乾癬病型：乾癬性紅皮症、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：心室性頻脈】

被験者番号：[redacted]-09103	性別：男性	年齢：62 歳	罹病期間：35.16 年
既往歴		合併症	
心筋梗塞、経皮的血管形成術、経皮的冠インターベンション、湿疹、白内障、眼内レンズ挿入		狭心症、心筋梗塞（心筋梗塞後）、2 型糖尿病、心房細動、高血圧、緑内障、背部痛	
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
心室性頻脈（心室性頻脈）	284 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
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、心肥大、頻脈性不整脈、湿疹、口腔カンジダ症、心室性頻脈（重篤）	isosorbide、amlodipine、ticlopidine、rivaroxaban、atenolol、candesartan、calcipotriol with betamethasone、fluorometholone、latanoprost、levofloxacin、betamethasone、heparinoid、rabeprazole、Zenol、epinastine、miconazole、insulin glargine、voglibose、metformin

処置及び経過

2018 年 9 月 28 日　PS0014 試験に直接参加。

2018 年 10 月 17 日　BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。

2019 年 4 月 3 日　非重篤な有害事象である心肥大が発現した。

2019 年 4 月 6 日　非重篤な有害事象である頻脈性不整脈が発現した。同日、心電図にて心房細動が確認され、心拍数は 79bpm（QRS 間隔 84msec、QT 間隔 424msec、QTcB 486msec、QTcF 464msec、RR 間隔 762msec）であった。治療薬として、amiodarone が投与された。

2019 年 7 月 27 日　重篤な有害事象である心室性頻脈が発現した。
胸部痛が発現し、被験者は救急車で病院に搬送された。心電図検査が行われた（結果は未報告）。被験者は心室性頻脈と診断され、入院した。治療薬として、isosorbide、acetylsalicylic acid、eplerenone、rabeprazole、amiodarone、glucose が投与された。

2019 年 8 月 2 日　心室性頻脈の転帰は「回復」であり、被験者は退院した。心室性頻脈は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	結果	単位	基準範囲
28 Jul 2019	Blood calcium	9.1	mg/dL	8.5-10.4
	Blood potassium	3.7	mEq/L	3.6-4.9
	Blood sodium	141	mEq/L	138-146
	Hemoglobin	11.5	g/dL	13.5-17.6
	Red blood cell count	369	$10^4/\mu L$	427-570
	White blood cell count	62.7	$10^2/\mu L$	40-80
01 Aug 2019	Blood calcium	8.8	mg/dL	8.5-10.4
	Blood potassium	3.3	mEq/L	3.6-4.9
	Blood sodium	142	mEq/L	138-146
	Haemoglobin	11.8	g/dL	13.5-17.6
	Red blood cell count	371	$10^4/\mu L$	427-570
	White blood cell count	47	$10^2/\mu L$	40-80

CIOMS# 2019035320

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)
28 Sep 2018/Screening	168/107	71
17 Oct 2018/Baseline	169/106	71
14 Nov 2018/Week 4	167/111	73
06 Mar 2019/Week 20	149/93	70
03 Apr 2019/Week 24	152/96	87
08 May 2019/Week 28	149/93	73
05 Jun 2019/Week 32	155/90	68
03 Jul 2019/Week 36	134/88	76
24 Jul 2019/Week 40	149/86	76
17 Aug 2019/Week 44	160/90	69
11 Sep 2019/Week 48	149/91	63

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]

本報告時点（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での心肥大及び頻脈性不整脈の転帰は「未回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
被験者は試験継続中である。

【被験者番号：[redacted]-09114（実施国：日本、人種：日本人）、乾癬病型：乾癬性紅皮症、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q4W 群、有害事象名：筋力低下、末梢性浮腫】

被験者番号：[redacted]-09114	性別：男性	年齢：74 歳	罹病期間：8.03 年
既往歴		合併症	
胃潰瘍、ヘリコバクター・ピロリ除菌		脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、変形性関節症	
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
筋力低下（筋力低下） 四肢浮腫（末梢性浮腫）	筋力低下：23 日 末梢性浮腫：+15 日	筋力低下：BKZ 320mg Q4W 末梢性浮腫：BKZ 320mg Q4W	筋力低下：継続中 末梢性浮腫：254 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
筋力低下：高度 末梢性浮腫：中等度	筋力低下：投与中止 末梢性浮腫：変更なし	筋力低下：軽快 末梢性浮腫：回復	筋力低下：関連あり 末梢性浮腫：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）	
副腎機能不全、筋力低下（重篤）、骨挫傷、末梢性浮腫、蜂巣炎、末梢腫脹、挫傷、末梢性浮腫（重篤）、筋炎、皮膚潰瘍（3 回）、ブドウ球菌性創感染、結膜出血、滑液包炎、回転性めまい		筋力低下：famotidine、atorvastatin、ecabet、febuxostat、betamethasone、etretinate、irbesartan with amlodipine、indapamide、hydrocortisone 末梢性浮腫：atorvastatin、ecabet、febuxostat、betamethasone、etretinate、hydrocortisone、zinc oxide、loxoprofen、famotidine、irbesartan with amlodipine、eszopiclone、rebamipide	
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、内分泌、心臓又は腎臓障害の既往歴はなかった。
2018 年 11 月 5 日～ 2019 年 4 月 10 日	乾癬に対して外用薬の betamethasone butyrate propionate が投与され、乾癬症状の改善に伴いステロイドを減量した。
2018 年 11 月 12 日	PS0014 試験に直接参加。
2018 年 12 月 3 日	BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2018 年 12 月 25 日	疲労及び重篤な有害事象である筋力低下が発現した。 同日、非重篤な有害事象である副腎機能不全が発現した。また、被験者は膝をぶつけて骨挫傷（非重篤）を負った。骨挫傷に対する治療薬として loxoprofen が投与された。
2018 年 12 月 26 日	非重篤な有害事象である末梢性浮腫（1 回目）が発現した。 下腿浮腫が認められたため、規定外来院をした。末梢性浮腫に対する治療薬として zinc oxide が投与された。
2018 年 12 月 28 日	4 週時来院。2 回目の治験薬投与を予定していたが、症状の改善がみられないため投与をスキップした。
2019 年 1 月 4 日	副腎機能低下が疑われたため、ホルモン検査を行った。臨床検査の結果、副腎皮質刺激ホルモン及びコルチゾールの低下が認められた。被験者は副腎機能低下症と診断され、副腎皮質ホルモン補充療法を受けた。
2019 年 1 月 18 日	副腎皮質ホルモン補充療法の後、疲労及び筋力低下の改善が認められた。下腿浮腫が著明であったため、弾性包帯が巻かれた。治療薬として loxoprofen 及び Ilumix が投与された。
2019 年 3 月 25 日	治験薬（BKZ 320mg Q4W）の最終投与。 骨挫傷の転帰は「回復」であり、治験薬と関連なしと判断された。
2019 年 4 月 9 日	末梢性浮腫の悪化を認めた［末梢性浮腫（2 回目、重篤）の発現］。末梢性浮腫（1 回目）は治験薬と関連なしと判断された。 下腿浮腫及び筋力低下が悪化し、被験者は浮腫の診察及び治療のため入院した。臨床検査の結果（単位及び基準範囲未報告）、クレアチニンが 0.56（低値）、甲状腺刺激ホルモンが 1.95、クレアチニンキナーゼが 134、副腎皮質刺激ホルモンが 2.8（低値）であった。浮腫に対して弾性包帯、浮腫に関連する潰瘍に対してガーゼの包帯が巻かれた。報告によると、浮腫の原因として感染又は症状の悪化が疑われた。筋電図検査の結果は、原因不明のステロイド性ミオパチーの所見と一致していた。乾癬の治療薬として Lectisol 及び Dovobet が投与された。
2019 年 4 月 11 日	筋力低下と入院による廃用症候群の予防のためリハビリテーションが開始された。
2019 年 4 月 12 日	臨床検査の結果（単位及び基準範囲未報告）、ミオグロビンが 122 と高値であった。
2019 年 4 月 15 日	ステロイド性ミオパチーの疑いのため、Cortol の用量を 15mg/日から 10mg/日に減量した。

2019 年 4 月 18 日	臨床検査の結果、ミオグロビン 167（高値）、尿中ミオグロビン 14.2（高値）、クレアチニン 0.5（低値）であった。
2019 年 5 月 20 日	ミオグロビンは 113（高値）であった。
2019 年 5 月 21 日	筋力低下の改善が不良のため、神経科を受診した。
2019 年 6 月 22 日	臨床検査の結果、甲状腺刺激ホルモンが 5.91（高値）、クレアチニンキナーゼが 41（低値）であった。 治験責任医師は、被験者に投与した生理的量のステロイドがステロイド性ミオパチーの原因になるとは考えにくいが、筋電図検査の結果及び症状等からはステロイド性ミオパチーが疑われるとの見解を示した。また、得られた所見は非典型的で確定診断はできないが、筋力低下は明白であるとも述べた。免疫グロブリン静脈内投与が最善の治療選択肢と考えられたが、診断が確実ではなかったため有効かどうか不明であった。被験者はリハビリを継続した。治療薬として、Fiblast、Gentacin、Prostandin、Tazopipe、levofloxacin、Hepflush、loxoprofen、rebamipide、Calonal、Miya-BM、irbesartan、amlodipine を投与した。治験薬投与後に症状が発現し、投与中止後に改善したことから、本事象は治験薬に最も関連があると考えられると報告された。
2019 年 8 月 14 日	筋力低下は徐々に改善がみられていたが、まだ一人で立つことはできなかった。
2019 年 8 月 15 日	最終来院。
2019 年 12 月 18 日	末梢性浮腫（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。
2020 年 1 月 24 日	被験者は皮膚科医の定期診察を受け、杖を使用せずに部屋の中で歩くことができた。被験者は予定どおり 1 ヵ月間入院リハビリテーションを受け、外来リハビリテーションを通じて筋力低下からの更なる回復を目指した。 本報告時点（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での筋力低下及び副腎機能不全の転帰は「軽快」であり、筋力低下は治験薬と関連あり、副腎機能不全は治験薬と関連なしと判断された。 被験者は筋力低下のため、本試験を中止した。

（2） BKZ 320mg Q4W/Q8W 群

【被験者番号：[redacted]-09136（実施国：日本、人種：日本人）、乾癬病型：尋常性乾癬、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：薬物性肝障害】

被験者番号：[redacted]-09136	性別：男性	年齢：34 歳	罹病期間：0.79 年
既往歴		合併症	
潜伏結核		関節痛、背部痛、乾癬性関節症、外骨腫、高尿酸血症、脂肪肝	
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
薬物性肝障害（薬物性肝障害）	+30 日	BKZ 320mg Q8W	181 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）	
薬物性肝障害（重篤）		diclofenac、rebamipide、tramadol、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester	
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、肝臓、胆管、膵臓及びその他の腹部の悪性腫瘍の既往歴はなかった。胆汁性肝硬変、自己免疫性疾患、うっ血性心不全、ウィルソン病、α1-アンチトリプシン欠乏症、虚血性肝炎の既往もなかった。化学薬品への曝露歴もなかった。薬剤歴は、maxacalcitol、betamethasone、rifampicin であった。		
2018 年 10 月 17 日	PS0014 試験の初回スクリーニングを受けた。T-SPOT TB 検査の結果は陽性であった。臨床検査の結果、B 型肝炎コア抗体（HBcAb）、B 型肝炎表面抗体及び B 型肝炎表面抗原（HBsAg）は陰性であった。		
2018 年 10 月 26 日	呼吸器検査のため病院を受診し、潜伏結核と診断された。治療薬として isoniazid が投与された。		
日付不明	胸部 CT 検査及び胸部 X 線検査の結果、結核は陰性であった。		
2018 年 11 月 28 日	臨床検査の結果、肝機能検査値の増加が認められ、isoniazid の投与が中止された。被験者はスクリーニング不適格とされ、本試験を中止した。		
2018 年 12 月 19 日	肝機能検査値は改善した。被験者は結核予防のため、rifampicin の投与を開始した。		

2019 年 1 月 9 日	被験者は再スクリーニングを受け、PS0014 試験に参加。
2019 年 1 月 23 日	BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 5 月 15 日	Week 16、被験者は PASI 90 改善を達成し、BKZ 320mg Q8W の投与に切り替えた。
2019 年 5 月 20 日	肝機能検査の結果、ALT 増加が認められたが、治験責任医師は ALT 増加の原因が rifampicin 又は治験薬の投与によるものであるか判断できなかった。
2019 年 6 月 19 日	肝機能検査の結果、ALT が更に増加し、AST の増加も認められた。この結果を受けて、rifampicin の投与を中止した。
2019 年 7 月 10 日	BKZ 320mg Q8W の最終投与。
2019 年 8 月 9 日	重篤な有害事象である薬物性肝障害が発現した。 臨床検査の結果、肝酵素値の増加が認められた。被験者の状態は、過敏症を伴う薬物性肝障害の診断基準に合致した。
2019 年 8 月 12 日	被験者は入院し、薬物性肝障害の診断が確定した。
2019 年 9 月 4 日	追跡調査来院のため、治験実施医療機関に来院した。臨床検査の結果、抗核抗体は 1:40（基準範囲：1:40 以下）、抗核抗体染色パターンは斑紋型、サイトメガロウイルスは 8AU/mL 以下（基準範囲：29.9AU/mL 以下）、エプスタイン・バーウイルスは 10U/mL 以下（基準範囲：0～43.9U/mL）、自己抗体は 1.3 単位（基準範囲：0～20 単位）、抗アクチン抗体は 18 単位（基準範囲：19 単位以下）であった。腹部超音波検査の結果、肝内胆管拡張を伴わない脂肪肝が認められた。同日、A 型肝炎抗体、HBcAb、HBsAg、E 型肝炎抗体はいずれも陰性であった。C 型肝炎ウイルス（HCV）及びリボ核酸は検出されなかった。
2019 年 9 月 18 日	被験者は入院し、肝生検を受けた。組織学的所見は、中心静脈周囲に強い脂肪沈着及び線維症を伴う脂肪性肝疾患であった。
2019 年 9 月 19 日	被験者は退院した。
2019 年 10 月 2 日	被験者は消化器・肝臓内科に紹介され、ursodeoxycholic acid による治療を開始した。肝臓専門医によると、組織学的所見の結果、脂肪肝が確認されたが、被験者には過去に中毒性肝障害のエピソードがあった。肝臓専門医は、結核治療薬が薬物性肝障害の唯一の原因であることを確認できず、治験薬が本事象に関連している可能性があるとの見解を示した。治験責任医師は、治験薬の投与開始後から肝機能検査値の増加が認められ、rifampicin 中止後も増加し続け、更に治験薬の投与中止後に低下が認められたことから、薬物性肝障害の原因が治験薬である可能性があると考えた。
2020 年 2 月 5 日	薬物性肝障害の転帰は「回復」であり、治験薬と関連ありと判断された。
2020 年 3 月 4 日	最終来院（安全性追跡調査）。 被験者は薬物性肝障害のため、本試験を中止した（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

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
28 Nov 2018	Alanine aminotransferase	179	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	165	U/L	5-34
19 Dec 2018	Alanine aminotransferase	45	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	22	U/L	5-34
09 Jan 2019	Alanine aminotransferase	29	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	19	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	97	U/L	40-150
	Blood bilirubin	4.7	µmol/L	≤20.5
	Eosinophil count	5.1	%	≤7
	Gamma-glutamyltransferase	47	U/L	12-64
23 Jan 2019	Alanine aminotransferase	22	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	18	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	92	U/L	40-150
	Blood bilirubin	8.3	µmoL/L	≤20.5
	Gamma-glutamyltransferase	47	U/L	12-64
20 May 2019	Alanine aminotransferase	58	U/L	≤55
19 Jun 2019	Alanine aminotransferase	78	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	42	U/L	5-34
10 Jul 2019	Alanine aminotransferase	146	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	68	U/L	5-34
09 Aug 2019	Alanine aminotransferase	230	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	114	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	90	U/L	40-150
	Blood bilirubin	16.2	µmol/L	≤20.5
	Eosinophil count	6.1	%	≤7
	Gamma-glutamyltransferase	76	U/L	12-64
11 Sep 2019	Alanine aminotransferase	303	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	161	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	87	U/L	40-150
	Blood bilirubin	17.4	µmol/L	≤20.5
	Eosinophil count	3.8	%	≤7
	Gamma-glutamyltransferase	97	U/L	12-64
02 Oct 2019	Alanine aminotransferase	259	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	130	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	93	U/L	40-150
	Blood bilirubin	16.7	µmol/L	≤20.5
	Eosinophil count	2.5	%	≤7
	Gamma-glutamyltransferase	101	U/L	12-64
18 Dec 2019	Alanine aminotransferase	57	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	32	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	102	U/L	40-150
	Blood bilirubin	14.4	µmol/L	≤20.5
	Gamma-glutamyltransferase	31	U/L	12-64
15 Jan 2020	Alanine aminotransferase	22	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	17	U/L	5-34
	Blood alkaline phosphatase	109	U/L	40-150
	Blood bilirubin	8.8	µmol/L	≤20.5
	Eosinophil count	2.3	%	≤7
	Gamma-glutamyltransferase	31	U/L	12-64
05 Feb 2020	Alanine aminotransferase	27	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	21	U/L	5-34
	Gamma-glutamyltransferase	28	U/L	12-64
04 Mar 2020	Alanine aminotransferase	97	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	52	U/L	5-34
	Gamma-glutamyltransferase	47	U/L	12-64
21 Oct 2020	Alanine aminotransferase	187	U/L	≤55
	Aspartate aminotransferase	97	U/L	5-34
	Gamma-glutamyltransferase	76	U/L	12-64

CIOMS#: 2019039995

【被験者番号：[redacted]-09127（実施国：日本、人種：日本人）、乾癬病型：膿疱性乾癬、投与群：BKZ 320mg Q4W/Q8W 群、有害事象名：薬物性肝障害、自己免疫性肝炎】

被験者番号：[redacted]-09127	性別：女性	年齢：38 歳	罹病期間：3.76 年
既往歴		合併症	
結膜炎、正色素性正球性貧血		肝斑、子宮内膜症、子宮平滑筋腫、過角化、季節性アレルギー（花粉症）、接触性皮膚炎、皮膚乾燥、アレルギー性鼻炎、異汗性湿疹、毛包炎、小球性貧血、足底の魚の目、月経過多	
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
薬物性肝障害（薬物性肝障害） 自己免疫性肝炎の疑い（自己免疫性肝炎）	薬物性肝障害：+35 日 自己免疫性肝炎：+84 日	薬物性肝障害：BKZ 320mg Q4W 自己免疫性肝炎：BKZ 320mg Q4W	薬物性肝障害：106 日 自己免疫性肝炎：57 日
重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
薬物性肝障害：中等度 自己免疫性肝炎：高度	薬物性肝障害：投与中止 自己免疫性肝炎：該当せず	薬物性肝障害：回復 自己免疫性肝炎：回復	薬物性肝障害：関連あり 自己免疫性肝炎：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）	
性器カンジダ症、口腔カンジダ症、慢性胃炎、薬物性肝障害（重篤）、自己免疫性肝炎（重篤）、ざ瘡		betamethasone、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester、clindamycin、heparinoid、famotidine、dienogest	
a 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数			
処置及び経過			

	被験者にはアルコール摂取、胆嚢又は肝臓の疾患、肝臓、胆管、膵臓及びその他の腹部の悪性腫瘍、胆汁性肝硬変及び他の自己免疫性疾患、うっ血性心不全、ウィルソン病、α1-アンチトリプシン欠乏症、虚血性肝炎、輸血、又は有毒化学薬品への曝露歴等の肝炎のリスク因子はなかった。また、被験者は薬物性肝障害の既往歴を否定した。被験者には黄疸の臨床症状が認められた。
2018 年 12 月 12 日	PS0014 試験に直接参加。 試験組入れ時の薬物スクリーニングの結果、barbiturates、benzodiazepines、amphetamines/methamphetamines、ethanol は陰性であった。
2019 年 1 月 9 日	BKZ 320mg Q4W の初回投与を受けた。
2019 年 4 月 12 日	小球性貧血に対して dried ferrous sulphate 105mg（1 日 2 回、経口）、子宮内膜症に対して dienogest 1mg（1 日 2 回、経口）、及び胃炎予防のため famotidine 20mg（1 日 2 回、経口）の投与を開始した。
2019 年 4 月 24 日	BKZ 320mg Q4W 最終投与。
2019 年 5 月 10 日	dried ferrous sulphate の投与を中止した。
2019 年 5 月 29 日	重篤な有害事象である薬物性肝障害が発現した。 AST が 250U/L（基準範囲：13～30U/L）、ALT が 375U/L（基準範囲：7～23U/L）と突然の増加を認めた。最近、被験者に dienogest 及び famotidine が処方されたことから、治験責任医師は薬物性肝障害を疑った。BKZ、dienogest、及び famotidine を含むすべての投薬を中止した。その後、ALT 及び AST は徐々に低下した。
2019 年 6 月 14 日	薬剤スクリーニングを再度行ったが、前回同様に barbiturates、benzodiazepines、amphetamines/methamphetamines、及び ethanol は陰性であった。ウイルス性肝炎検査の結果も陰性（E 型肝炎抗体、HBsAg、HBcAb、A 型肝炎抗体の検査はいずれも陰性）であった。COBAS Ampliprep/TaqMan システムを用いた HCV RNA 検査の結果でも HCV RNA は陰性（検出せず）であった。同日、平滑筋アクチン抗体は 73 単位（基準範囲：19 未満）であった。
2019 年 7 月 17 日	重篤な有害事象である自己免疫性肝炎が発現した。
2019 年 7 月 25 日	肝生検のため、被験者は入院した。肝生検の結果、びまん性炎症性細胞浸潤、幹細胞壊死、末梢線維症を伴う急性肝炎が明らかとなった。鑑別診断として薬物性肝障害の疑い又は薬物性自己免疫性肝炎（平滑筋アクチン抗体：73 単位）が挙げられたが、それ以上の鑑別は不可能であった。腹部超音波検査の結果、胆嚢、肝内胆管、及び総胆管の異常所見は認められなかった。膵臓、脾臓、腎臓、膀胱、及び腹部大動脈の異常も認められなかった。
2019 年 7 月 26 日	自己免疫性肝炎の可能性に対して prednisolone の漸減投与を行い（2019 年 9 月 10 日まで）、肝酵素値は低下した。これ以上の鑑別診断は提案されず、追加の被疑薬も特定されなかった。
2019 年 8 月 5 日	被験者は退院した。

2019 年 9 月 11 日　治験責任医師は再検査を行い、その結果、自己免疫性肝炎及び薬物性肝障害からの回復を確認した。肝機能検査の結果は、GGT が 52U/L（基準範囲：9～36U/L）とわずかに増加したことを除き、いずれも基準範囲内であった。また、肝炎の再検査の結果はいずれも陰性であった（HCV RNA は検出せず、E 型肝炎 IgM 抗体、HBsAg、HBcAb、A 型肝炎 IgM 抗体はいずれも陰性）。
自己免疫性肝炎及び薬物性肝障害の転帰は「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 11 月 6 日　最終来院（安全性追跡調査来院）。
被験者は薬物性肝障害のため、本試験を中止した（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

一部の肝酵素検査の結果を下表に示した。

日付/来院	ALT (0-55U/L)	ALP (40-150U/L)	AST (5-34U/L)	GGT (9-36U/L)	Total Bilirubin (0-20.5μmol/L)	Lactate dehydrogenase (125-220U/L)	Albumin (35-50g/L)
12 Dec 2018/ Screening	32	85	28	26	3.3	NAV	41
09 Jan 2019/ Baseline	36	92	31	28	4.1	NAV	41
23 Jan 2019/ Week 2	19	73	18	22	3.8	NAV	43
06 Mar 2019/ Week 8	12	71	17	17	3.9	NAV	41
03 Apr 2019/ Week 12	11	76	13	15	2.7	NAV	42
24 Apr 2019/ Week 16	42	82	35	28	4.6	NAV	41
29 May 2019/ Week 20	375	99	250	82	5.3	NAV	40
14 Jun 2019/ Unscheduled Week 20.1	529	145	429	139	27.7	228	37
19 Jun 2019/ Unscheduled Week 20.2	397	145	366	116	24.1	212	37
26 Jun 2019/ Week 24	281	123	261	97	15.5	NAV	35
02 Jul 2019/ Unscheduled Week 24.1	157	114	140	93	11.7	NAV	39
05 Jul 2019/ Unscheduled Week 24.2	101	96	100	76	8.3	NAV	36
10 Jul 2019/ Unscheduled Week 24.3	88	103	93	76	8.2	NAV	39
12 Jul 2019/ Unscheduled Week 24.4	83	95	85	71	6.6	NAV	38
17 Jul 2019/ Unscheduled Week 24.5	106	99	120	74	6.5	NAV	39
19 Jul 2019/ Unscheduled Week 24.6	128	105	157	76	7.9	NAV	38
24 Jul 2019/ Week 28	460	145	608	129	15.1	NAV	39

日付/来院	ALT (0-55U/L)	ALP (40-150U/L)	AST (5-34U/L)	GGT (9-36U/L)	Total Bilirubin (0-20.5µmol/L)	Lactate dehydrogenase (125-220U/L)	Albumin (35-50g/L)
09 Aug 2019/ Unscheduled Week 28.1	209	102	145	153	75.1	NAV	33
13 Aug 2019/ Unscheduled Week 28.2	193	100	141	156	50.4	NAV	34
21 Aug 2019/ Week 32	181	88	128	141	22.8	138	35
23 Aug 2019/ Unscheduled Week 32.1	161	87	110	125	15.1	128	36
28 Aug 2019/ Unscheduled Week 32.2	87	69	49	98	14.2	134	36
30 Aug 2019/ Unscheduled Week 32.3	73	69	42	92	11.8	NAV	38
04 Sep 2019/ Week 36	35	59	21	74	11.6	NAV	40
06 Sep 2019/ Unscheduled Week 36.1	26	55	20	64	9.1	NAV	39
11 Sep 2019/ Unscheduled Week 36.2	16	55	16	52	9.1	115	41

NAV：該当せず

Clinical-cut date of [redacted] 20[redacted]、CIOMS# 2019031866

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
12 Dec 2018	Hemoglobin	8.5	g/dL	11.5 to 15.5
	White blood cell	4.90	billion per litre	3.5 to 11.1
	Blood bilirubin	0.19	mg/dL	less than 1.2
	C-reactive protein	0.71	mg/L	≤5
09 Jan 2019	Hemoglobin	8.9	g/dL	11.5 to 15.5
	C-reactive protein	0.68	mg/L	≤5
	White blood cell	4.37	billion per litre	3.5 to 11.1
	Blood bilirubin	0.24	mg/dL	less than 1.2
06 Feb 2019	Platelet count	405	million per litre	150 to 400
03 Apr 2019	Platelet count	454	million per litre	150 to 400
29 May 2019	Hemoglobin	12.1	g/dL	11.5 to 15.5
	C-reactive protein	0.58	mg/L	≤5
	White blood cell	3.77	billion per litre	3.5 to 11.1
	Blood bilirubin	0.31	mg/dL	less than 1.2
14 Jun 2019	Amylase	65	U/L	25 to 125
	Blood creatine phosphokinase	38	U/L	29 to 168
	Epstein-Barr capsid antigen IgM antibody	less than 10	µ/mL	0 to 43.9
	Cytomegalovirus IgM antibody	28.4	arbitrary unit per mL	0 to 29.9
	White blood cell	3.81	billion per litre	3.5 to 11.1
	Prothrombin time	15.1	seconds	11.4 to 14.9
	Hemoglobin	12.6	g/dL	11.5 to 15.5
	SM (Actin) Ab (smooth muscle actin antibody)	73	units	19 or less

日付	検査項目	結果	単位	基準範囲
19 Jun 2019	Amylase	71	U/L	25 to 125
	Blood creatine phosphokinase	26	U/L	29 to 168
	White blood cell	4.61	billion per litre	3.5 to 11.1
	Hemoglobin	12.5	g/dL	11.5 to 15.5
12 Jul 2019	C-reactive protein	0.62	mg/L	≤5
	White blood cell	3.16	billion per litre	3.5 to 11.1
	Blood bilirubin	0.39	mg/dL	less than 1.2
	Hemoglobin	10.9	g/dL	11.5 to 15.5
17 Jul 2019	C-reactive protein	0.92	mg/L	≤5
	White blood cell	4.12	billion per litre	3.5 to 11.1
	Blood bilirubin	0.38	mg/dL	less than 1.2
	Hemoglobin	11.1	g/dL	11.5 to 15.5
19 Jul 2019	C-reactive protein	0.75	mg/L	≤5
	White blood cell	3.15	billion per litre	3.5 to 11.1
	Blood bilirubin	0.46	mg/dL	less than 1.2
	Hemoglobin	11.1	g/dL	11.5 to 15.5
24 Jul 2019	White blood cell	3.56	billion per litre	3.5 to 11.1
	C-reactive protein	1.02	mg/L	≤5
	Blood bilirubin	0.88	mg/dL	less than 1.2
	Hemoglobin	11.7	g/dL	11.5 to 15.5
13 Aug 2019	Albumin	3.1	g/dL	NAV
	Albumin-globulin ratio	0.84	NAV	NAV
	Hemoglobin	10.8	g/dL	11.5 to 15.5
	Platelet count	235	thousand per microlitre	NAV
	Prothrombin time	87.8	%	80 to 127
	C-reactive protein	0.04	mg/L	≤5
11 Sep 2019	Epstein-Barr capsid antigen IgM antibody	Less than 10	μ/mL	0 to 43.9
	Cytomegalovirus IgM antibody	31	arbitrary unit per mL	0 to 29.9

NAV：該当せず
CIOMS# 2019031866

7.3　DV0002 試験［中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、ビメキズマブ注射液の自己皮下注射用の安全機能付シリンジ又はオートインジェクターを用いて安全かつ効果的に使用できるかを評価する多施設共同、非盲検、無作為化試験（北米における PS0014 試験のサブスタディ）］（5.3.5.2.3：参考資料）

7.3.1　試験方法

試験方法の概略を表 7.3-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 7.3-2 に示した。

表 7.3-1　試験方法の概略：DV0002 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、ビメキズマブ注射液の自己皮下注射用の安全機能付シリンジ又はオートインジェクターを用いて安全かつ効果的に使用できるかを評価する多施設共同、非盲検、無作為化試験
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）320mg を自己注射用製剤［安全機能付シリンジ[注 1)]1mL（SS-1mL）又はオートインジェクター1mL（AI-1mL）］を用いて、自己注射方法のトレーニング 8 週後（Week 8）に安全かつ効果的に自己注射することが可能であるかを評価する 副次目的： 中等度～重度の尋常性乾癬を有する外国人被験者を対象に、BKZ 320mg を自己注射用製剤（SS-1mL 又は AI-1mL）を用いて、自己注射方法のトレーニング直後（ベースライン）に安全かつ効果的に自己注射することが可能であるかを評価する その他の目的： · 視覚的アナログ尺度（VAS）による疼痛評価及び自己注射評価質問票（SIAQ）を用いた被験者の自己注射評価 · 自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いた自己注射、BKZ-[redacted] シリンジ（TN）製剤を用いた医療従事者による注射、投与部位（腹部又は大腿部）及び BMI 三分位カテゴリ別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値 · 自己注射後の BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の構造的及び機械的品質 · 自己注射の全般的な安全性及び忍容性
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化

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

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>試験デザインの概要を図 7.3-1 に示す。
本試験は、PS0014 試験のサブスタディである。
第 III 相先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験又は PS0013 試験）のいずれか 1 試験を完了した被験者は PS0014 試験に参加可能であった。PS0014 試験に参加する、適格と判断された被験者は、先行試験の最終来院日に最終来院評価及び PS0014 試験のベースライン評価を完了後、非盲検下で PS0014 試験の BKZ 初回投与を受けた。被験者は、先行試験の投与及び PASI 改善率に基づき、BKZ 320mg の投与を 4 週間隔（Q4W）又は 8 週間隔（Q8W）で受けた。
本試験には、PS0014 試験のベースラインから Week 16 までのすべての評価が含まれた。本試験に参加する被験者のみ、本試験のベースライン及び Week 8 に BKZ 320mg を自己注射した。本試験のベースラインに、各被験者は自己注射のトレーニングを受け、使用説明書及びその他のトレーニング資料を受け取った。
本試験に参加する、適格と判断された被験者は、いずれかの自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）に 1：1 の割合で無作為に割り付けられ、ベースライン（PS0014 試験のベースラインに相当）及び Week 8（PS0014 試験の Week 8 に相当）に割り付けられた製剤を用いて自己注射をした。本試験の投与スケジュールを下表に示す。

<table>
<tr><th>投与群</th><th>ベースライン</th><th>Week 4</th><th>Week 8</th><th>Week 12</th><th>Week 16</th></tr>
<tr><td>BKZ 320mg Q8W 群</td><td>S</td><td>NA</td><td>S</td><td>NA</td><td>SP</td></tr>
<tr><td>BKZ 320mg Q4W 群</td><td>S</td><td>SP</td><td>S</td><td>SP</td><td>SP</td></tr>
</table>
AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、NA：実施せず、Q4W：4 週間隔、Q8W：8 週間隔、S：BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた被験者による自己注射、SP：BKZ-TN を用いた医療従事者による注射、SS：安全機能付シリンジ、TN：[redacted] シリンジ
注：自己注射では、自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いて BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を投与した。医療従事者による注射では、BKZ-TN を用いて BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を投与した。注射は 2 本とも同じ投与方法（例：2 本とも自己注射又は 2 本とも医療従事者による注射）とするが、別々の部位に注射し、別部位に注射されたことを確認する。
注：DV0002 試験の来院は PS0014 試験の同じ来院に相当する（すなわち、DV0002 試験のベースライン来院は PS0014 試験のベースライン来院）。投与群はベースラインに割り付けられ、同じ双方向自動応答技術を両試験で使用する。

自己注射の評価以外に、本試験に特化した評価（例：医療従事者評価、SIAQ の回答、VAS による注射部位疼痛評価、PK 解析）をベースラインから Week 16 まで実施した。
最終自己注射 1 週後（Week 9）に電話による安全性追跡調査を実施した。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>中等度～重度の外国人尋常性乾癬患者</td></tr>
</table>

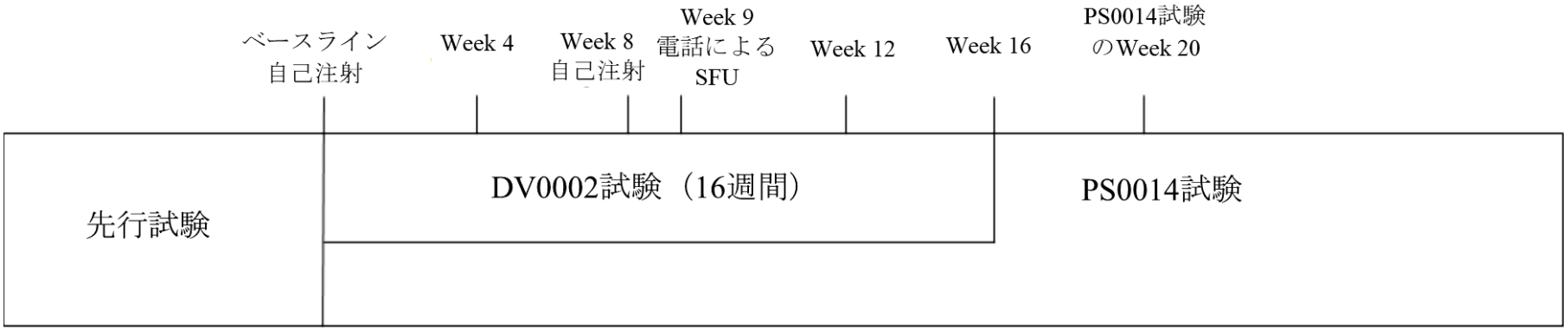
項目		内容
被験者数		血漿中 BKZ 濃度トラフ値の解析用の計画例数：100 例（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL 各 50 例） 登録解析対象集団（ES）：134 例（BKZ 320mg Q8W 群 41 例、BKZ 320mg Q4W 群 93 例） 無作為化割付け例数：BKZ-SS-1mL 66 例、BKZ-AI-1mL 68 例 BKZ-SS-1mL の安全性解析対象集団（SS-s）：65 例（BKZ 320mg Q8W 群 20 例、BKZ 320mg Q4W 群 45 例） BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団（FAS-s）：65 例（BKZ 320mg Q8W 群 20 例、BKZ 320mg Q4W 群 45 例） BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS-s）：49 例（BKZ 320mg Q8W 群 14 例、BKZ 320mg Q4W 群 35 例） BKZ-AI-1mL の安全性解析対象集団（SS-a）：68 例（BKZ 320mg Q8W 群 21 例、BKZ 320mg Q4W 群 47 例） BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団（FAS-a）：68 例（BKZ 320mg Q8W 群 21 例、BKZ 320mg Q4W 群 47 例） BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS-a）：43 例（BKZ 320mg Q8W 群 9 例、BKZ 320mg Q4W 群 34 例）
主な選択/除外基準		選択基準： 1)　PS0014 試験の選択基準をすべて満たしている者 2)　自己注射する意思がある者 3)　信頼でき、DV0002 試験の治験実施計画書を遵守することができる（例：質問票を理解して回答することが可能、使用説明書に従って治験薬を使用することが可能、来院スケジュールを遵守することが可能）と治験責任医師が判断する者 除外基準： 1)　PS0014 試験の除外基準のいずれかに該当する者
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： ベースライン及び Week 8 に、割り付けられた自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いて BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を全被験者が自己注射した。その他のすべての来院時には、BKZ-TN を用いて BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を医療従事者が注射した（PS0014 試験と同様の投与方法及び製剤）。 BKZ の自己注射後 30 分間、施設内で被験者の有害事象発現を観察した。
試験期間		最長試験期間 16 週間 最終自己注射 1 週後（Week 9）に電話による安全性追跡調査を実施した。 その後、PS0014 試験期間中は、PS0014 試験の治験薬投与を継続した。
評価項目	自己注射の評価	主要評価項目： ・　自己注射方法のトレーニング 8 週間後（Week 8）に、割り付けられた自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合

項目		内容
評価項目(続き)	自己注射の評価(続き)	副次評価項目： · 自己注射方法のトレーニング直後（ベースライン）に、割り付けられた自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合 その他の評価項目 · ベースラインの自己注射前の SIAQ の回答 · ベースライン及び Week 8 に割り付けられた自己注射用製剤を用いて自己注射した後の SIAQ の回答 · ベースライン及び Week 8 に割り付けられた自己注射用製剤を用いて自己注射した後の VAS による注射部位疼痛評価 · 自己注射後に構造的及び機械的品質に問題があったことが確認された自己注射用製剤の割合 本試験では、BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL のいずれかを用いて自己注射した。各自己注射が安全かつ効果的であったか否かは、本文書の統計解析方法（主要評価項目）に示した基準を用いて医療従事者が評価した。安全かつ効果的な自己注射の評価は、2 本とも安全かつ効果的に自己注射できたと判断された場合のみ、達成とした。
	有効性	本試験では、有効性評価は予定されなかった。
	薬物動態/薬力学	以下の区分別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値 · 自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いた自己注射又は BKZ-TN を用いた医療従事者による注射 · 投与部位（腹部又は大腿部） · BMI 三分位カテゴリ 血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、BKZ 320mg Q4W 群ではベースライン、Week 4、8 及び 12 に、BKZ 320mg Q8W 群ではベースライン、Week 8 及び 16 に評価した。 本試験では、薬力学的評価は予定されなかった。
	安全性	機器による有害作用の発現 その他の安全性及び忍容性評価は、PS0014 試験で収集した。
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：本試験参加の同意を取得した被験者 SS-s： BKZ-SS-1mL を用いて、治験薬を 1 回以上自己注射した被験者 SS-a： BKZ-AI-1mL を用いて、治験薬を 1 回以上自己注射した被験者 FAS-s：SS-s のうち、自己注射の評価がされた被験者 FAS-a：SS-a のうち、自己注射の評価がされた被験者 PK-PPS-s：本試験で、PS0014 の先行試験と同じ頻度及び投与量で BKZ-SS-1mL を用いて治験薬を注射した被験者のうち、PK 評価を 1 回以上実施し、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 PK-PPS-a：本試験で、PS0014 の先行試験と同じ頻度及び投与量で BKZ-AI-1mL を用いて治験薬を注射した被験者のうち、PK 評価を 1 回以上実施し、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者

項目	内容
統計解析方法 (続き)	解析方法： 本試験結果の概要は記述統計量を用いて要約した。連続変数については、評価可能な被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリカル変数については、被験者数及びその割合を用いて要約した。 ベースライン値は、Visit 1（ベースライン）の初回自己注射前の直近の測定値と定義した。なお、治験薬の初回投与日と同日にベースライン評価を実施する場合、治験薬投与より前に評価を実施することとした。 自己注射の評価： 自己注射の評価の主要、副次及びその他の評価項目については、すべての統計解析は記述的なものであり、推測統計は実施せず、欠測値の補完を行わないデータ（OC）を示した。統計解析はFAS-s及びFAS-aを対象に実施した。また、自己注射の評価の主要、副次及びその他の評価項目では、正確二項検定に基づく90%信頼区間を算出した。特に記載のない限り、割合を算出する場合の母数は各解析対象集団の被験者数とした。 主要評価項目： 安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者数は、Week 8に「BKZの全用量の自己注射を完了できましたか？（すなわち、投与後のシリンジ内が空になっていることが目視により明らかである）」の回答が「Yes」であり、かつ「自己注射の継続ができなくなるような機器による有害作用（すなわち、機器による重篤な有害作用及び／又は本試験の中止に至った機器による有害作用）がありましたか？」が「No」であった被験者を集計した。Week 8では2本の自己注射をし、1本につき1回前述の質問に回答した。1回の来院での2本の注射に対する質問の回答が異なる場合、悪い回答の方を当該来院時の評価とした。1回の来院で2本中1本のみしか注射に対する質問の回答がなかった場合、被験者をノンレスポンダーとして集計した。 自己注射未実施の被験者は、要約統計の対象とはしなかった。安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者数及び割合は、製剤別に集計し、各製剤の投与頻度別の集計も示した。また、正確二項検定に基づく90%信頼区間を算出した。 副次評価項目： 副次評価項目は、ベースラインの自己注射について、主要評価項目と同様に解析した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	薬物動態： PK データの統計解析は、製剤別の解析対象集団（PK-PPS-s 又は PK-PPS-a）を用いて記述的に要約した。投与方法別（自己注射又は医療従事者による注射）、投与部位別（腹部又は大腿部）及び BMI 三分位カテゴリ別に各自己注射用製剤のデータを解析した。BMI 三分位カテゴリは、ベースラインの BMI 値を用い、各製剤別の解析対象集団（PK-PPS-s 及び PK-PPS-a）の三分位値から定義した。 血漿中 BKZ 濃度については、幾何平均値、幾何変動係数、幾何平均値の 95%信頼区間、算術平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて記述統計量を算出した。すべての PK 評価項目は実測値に基づき要約し、欠測値の補完は行わなかった。 自己注射又は医療従事者による注射の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を解析するため、本試験期間を通して、注射前の PK 検体を採取した。BKZ 320mg Q4W 群では、ベースライン及び Week 8 の注射前に採取した PK 検体に基づいて医療従事者による注射時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を、Week 4 及び Week 12 の注射前に採取した PK 検体に基づいて自己注射による注射時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を算出した。BKZ 320mg Q8W 群では、ベースラインの注射前に採取した PK 検体に基づいて医療従事者による注射時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を、Week 8 及び Week 16 の注射前に採取した PK 検体に基づいて自己注射による注射時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を算出した。なお、ベースラインの PK 検体は、PS0014 試験の先行試験の最終来院時の PK 検体とした。 安全性： PS0014 試験及び DV0002 試験では、すべての有害事象（重篤な有害事象を含む）を共通のデータベースで報告したが、自己注射用製剤の使用との関連があると判断された有害事象（治験責任医師の判断に基づく）のみ本試験で評価した。 自己注射用製剤の使用との関連がないと判断されたすべての有害事象（重篤な有害事象を含む）は、PS0014 試験の安全性データと共に報告した。完全性のために、注射部位反応として分類された有害事象（MedDRA 高位語で「投与部位反応 NEC」又は「注射部位反応」に該当する有害事象）については、自己注射用製剤との関連の有無を一覧で示し、治験薬と関連ありと判断された有害事象の場合（治験責任医師の判断に基づく）、PS0014 試験の安全性データとしても報告した。 治験責任医師により自己注射用製剤と関連があると判断された有害事象は、機器による有害作用として集計した。すべての機器による有害作用データは一覧で示し、統計学的な検定は行わなかった。治験薬投与後に発現した機器による有害作用のみ、要約表に含めた。なお、治験薬投与後に発現した機器による有害作用は、本試験の治験薬の初回自己注射日以降、最終自己注射 7 日後までに発現した事象と定義した。
治験責任医師	35 名
治験実施医療機関	35 医療機関（米国、カナダ）
公表文献	なし
治験実施期間	2018 年 12 月～2019 年 11 月

図 7.3-1　試験デザインの概要



SFU：安全性追跡調査
Note: Phase 3 feeder studies included PS0008, PS0009, and PS0013.
Note: Study participants received bimekizumab 320mg either Q4W or Q8W. Bimekizumab was self-administered only at Baseline and at Week 8 (study personnel administered bimekizumab at other visits).
Note: For the 1mL device presentation cohort, study participants began the DV0002 substudy and the PS0014 study at the same time; therefore, Baseline for DV0002 corresponded to Baseline for PS0014.
DV0002 CSR In-text Figure 3-3

表 7.3-2　観察・検査実施スケジュール

来院 [a]/Week 実施項目	DV0002 試験治療期間					
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 3 [a] 電話連絡 (DV0002 試験 SFU)	Visit 4	Visit 5
	ベースライン/ 先行試験最終来院	Week 4	Week 8	Week 9	Week 12	Week 16
DV0002 試験の文書同意取得及び PS0014 試験の評価	X					
選択/除外基準の確認	X					
身体検査 [b, c]	X				X	
体重	X					
バイタルサイン [d]	X	X	X			X
血液学的検査及び血液生化学検査	X	X	X			X
尿検査	X	X	X			X
尿中薬物スクリーニング	X					
12 誘導心電図	X					
妊娠検査 [e]	X	X	X		X	X
結核質問票	X				X	
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [f] (DV0002 試験 Week 4、8 及び 12 のみ)	X	X [g]	X		X [g]	X [h]
抗 BKZ 抗体測定用採血 [f]	X					X
PASI	X	X	X		X	X
病変 BSA	X	X	X		X	X
IGA	X	X	X		X	X
DLQI	X					
PHQ-9	X	X	X			X
電子版 C-SSRS	X	X	X			X
mNAPSI [i]	X					
scalp-IGA [j]	X					
pp-IGA [k]	X					
EQ-5D-3L	X					
SF-36	X					
乾癬に対する PGA	X					
PASE	X					
PGADA [l]	X					
WPAI-SHP v2.0	X					
併用薬 (DV0002 試験 Week 9 のみ)	X	X	X	X	X	X

表 7.3-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

来院 [a]/Week / 実施項目	DV0002 試験治療期間					
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 3 [a] 電話連絡 (DV0002 試験 SFU)	Visit 4	Visit 5
	ベースライン/先行試験最終来院	Week 4	Week 8	Week 9	Week 12	Week 16
有害事象 [m] (DV0002 試験 Week 9 のみ)	X	X	X	X	X	X
自己注射用製剤の無作為割付け (DV0002 試験のみ)	X					
双方向自動応答技術	X	X	X		X	X
VAS 及び SIAQ のトレーニング (DV0002 試験のみ)	X					
自己注射前の SIAQ [n] (DV0002 試験のみ)	X					
自己注射トレーニング (DV0002 試験のみ)	X					
BKZ-TN を用いた医療従事者による注射 [o]		X [g]			X [g]	X
割り付けられた自己注射用製剤を用いた自己注射 [o, p] (DV0002 試験のみ)	X		X			
医療従事者による自己注射の評価 (DV0002 試験のみ)	X		X			
注射後の自己注射用製剤の構造的及び機械的品質に対する医療従事者の評価 (DV0002 試験のみ)	X		X			
VAS による注射部位疼痛評価 (DV0002 試験のみ)	X		X			
自己注射後の SIAQ [n] (DV0002 試験のみ)	X		X			
治験薬及び自己注射用製剤の説明 (DV0002 試験のみ)	X	X [g]	X		X [g]	X

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、SFU：安全性追跡調査、SS：安全機能付シリンジ、TB：結核、TN：[redacted] シリンジ

a Visit windows of ±7 days from the first dose at all visits except Visit 3a (SFU telephone call). The SFU telephone call window was 7 days from the last dose in the DV0002 substudy, ±3 days.

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

c The physical exam included examination of the following systems: eyes, hair, and skin; respiratory; cardiovascular; and gastrointestinal.

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

e Pregnancy testing consisted of urine pregnancy tests at all visits. Pregnancy test results must have been negative prior to administering investigational medicinal product.

f All blood samples were taken prior to dosing.

g This was only done for study participants who receive bimekizumab Q4W.

h This was only done for study participants who receive bimekizumab Q8W.

i The mNAPSI was assessed only in study participants with nail involvement at Baseline in the feeder studies.

j The scalp IGA was only assessed for those study participants with scalp involvement (scalp IGA score >0) at Baseline in the feeder studies.

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

l The PGADA was assessed only for study participants with psoriatic arthritis at Baseline in the feeder studies.

m Adverse events not related to the investigational device presentations were reported in PS0014 and adverse device effects and device deficiencies were reported in DV0002. A single safety database was used for both studies.

n Version 2.0 of the SIAQ was used to assess bimekizumab-SS-1mL, while version 2.1 was used to assess bimekizumab-AI-1mL (see DV0002 CSR Section 4.2.1).

o The dosing window was ±7 days relative to the scheduled dosing visit.

p The 320mg bimekizumab dose was administered as two 160mg injections (using 2 bimekizumab-SS-1mL devices or 2 bimekizumab-AI-1mL devices).

DV0002 CSR In-text Table 3-2

7.3.2　被験者の構成

7.3.2.1　被験者の内訳

本試験の被験者の内訳（ES）を表 7.3-3 に示した。

合計 134 例が本試験を開始した。このうち、66 例が BKZ-SS-1mL に、68 例が BKZ-AI-1mL に無作為に割り付けられた。いずれの自己注射用製剤も試験を完了した被験者の割合は大きかった。なお、BKZ-SS-1mL に割り付けられた 1 例（被験者番号[redacted]-05652）は試験を完了したが、自己注射を 1 回も実施しなかったため、本試験のすべての解析対象集団から除外された（DV0002 CSR Table 1.1、Listing 1.1.1、Listing 1.2）。

BKZ-SS-1mL に割り付けられた被験者のうち、65 例（98.5%）が試験を完了した。投与群別の内訳は BKZ 320mg Q8W 群が 20/20 例（100%）、BKZ 320mg Q4W 群が 45/46 例（97.8%）であった。1 例が試験を中止し、中止理由は追跡不能であった。

BKZ-AI-1mL に割り付けられた被験者のうち、61 例（89.7%）が試験を完了した。投与群別の内訳は BKZ 320mg Q8W 群が 19/21 例（90.5%）、BKZ 320mg Q4W 群が 42/47 例（89.4%）であった。7 例が試験を中止し、中止理由は同意撤回及びその他（服薬不遵守）が各 2 例、有害事象、治験実施計画書からの逸脱及び追跡不能が各 1 例であった。有害事象による中止は、BKZ-AI-1mL の使用と関連のない事象であった。

本試験を中止した合計 8 例のうち、5 例は PS0014 試験も中止した（残り 3 例は PS0014 試験を継続）。

表 7.3-3　被験者の内訳−ES

	BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
	BKZ 320mg Q8W 群 N=20 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=46 n (%)	全被験者 N=66 n (%)	BKZ 320mg Q8W 群 N=21 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=47 n (%)	全被験者 N=68 n (%)
試験開始	20 (100)	46 (100)	66 (100)	21 (100)	47 (100)	68 (100)
試験完了	20 (100)	45 (97.8)	65 (98.5)	19 (90.5)	42 (89.4)	61 (89.7)
試験中止	0	1 (2.2)	1 (1.5)	2 (9.5)	5 (10.6)	7 (10.3)
試験中止の主な中止理由						
有害事象	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (1.5)
効果不十分	0	0	0	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (1.5)
追跡不能	0	1 (2.2)	1 (1.5)	0	1 (2.1)	1 (1.5)
同意撤回	0	0	0	1 (4.8)	1 (2.1)	2 (2.9)
その他	0	0	0	0	2 (4.3)	2 (2.9)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
Note: Study participants were summarized according to assigned PS0014 treatment at DV0002 Baseline.
Note: Adverse events that led to discontinuation were not device related.
DV0002 CSR Table 1.2

7.3.3　被験者背景

7.3.3.1　人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（SS-s 及び SS-a）を表 7.3-4 に示した。

本試験の SS-s 及び SS-a の人口統計学的特性は、北米集団で想定される高い BMI 値を除いて、第 III 相先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）の人口統計学的特性と全体的に一致していた。

SS-s 及び SS-a の全被験者の平均年齢は、それぞれ 49.7 歳（範囲：18～77 歳）及び 46.8 歳（範囲：18～73 歳）であった。被験者は男性（SS-s で 66.2%及び SS-a で 72.1%、以下同順）、白人（92.3%及び 89.7%）及び非ヒスパニック又は非ラテン系（83.1%及び 80.9%）が多かった。SS-s 及び SS-a の全被験者の平均体重は、それぞれ 96.10kg 及び 97.48kg、平均 BMI は、それぞれ 31.93kg/m^2 及び 32.61kg/m^2 であった。SS-s 及び SS-a の全被験者で、カナダで本試験に登録された被験者は、それぞれ 17 例（26.2%）及び 16 例（23.5%）、米国で本試験に登録された被験者は、それぞれ 48 例（73.8%）及び 52 例（76.5%）であった。

表 7.3-4　人口統計学的特性−SS-s 及び SS-a

		BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
		BKZ 320mg Q8W 群 N=20	BKZ 320mg Q4W 群 N=45	全被験者 N=65	BKZ 320mg Q8W 群 N=21	BKZ 320mg Q4W 群 N=47	全被験者 N=68
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	51.6 (14.6)	48.9 (12.9)	49.7 (13.4)	50.1 (13.9)	45.3 (13.9)	46.8 (14.0)
	中央値	53.0	51.0	52.0	53.0	43.0	47.0
	最小値, 最大値	18, 77	22, 74	18, 77	18, 73	20, 73	18, 73
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18 歳以下	1 (5.0)	0	1 (1.5)	1 (4.8)	0	1 (1.5)
	19～65 歳未満	16 (80.0)	41 (91.1)	57 (87.7)	16 (76.2)	43 (91.5)	59 (86.8)
	65 歳以上	3 (15.0)	4 (8.9)	7 (10.8)	4 (19.0)	4 (8.5)	8 (11.8)
性別、n (%)	男性	14 (70.0)	29 (64.4)	43 (66.2)	14 (66.7)	35 (74.5)	49 (72.1)
	女性	6 (30.0)	16 (35.6)	22 (33.8)	7 (33.3)	12 (25.5)	19 (27.9)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	97.24 (29.84)	95.59 (25.51)	96.10 (26.69)	94.70 (19.79)	98.72 (19.07)	97.48 (19.24)
	中央値	88.05	93.89	93.30	92.50	101.80	98.10
	最小値, 最大値	61.4, 186.2	61.2, 184.6	61.2 186.2	64.4, 136.3	54.4, 128.2	54.4, 136.3
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	174.69 (8.72)	172.04 (9.88)	172.85 (9.55)	170.65 (7.94)	174.40 (10.18)	173.24 (9.65)
	中央値	173.85	170.20	171.30	170.20	175.30	175.30
	最小値, 最大値	157.4, 193.0	152.4, 190.5	152.4, 193.0	157.0, 185.6	154.0, 196.0	154.0, 196.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	31.46 (7.25)	32.14 (7.38)	31.93 (7.29)	32.53 (6.30)	32.65 (7.06)	32.61 (6.79)
	中央値	29.66	31.37	30.35	33.11	31.48	32.02
	最小値, 最大値	20.3, 50.0	21.0, 56.4	20.3, 56.4	21.0, 43.1	21.9, 51.4	21.0, 51.4
BMI カテゴリ、n (%)	$25kg/m^2$ 未満	2 (10.0)	5 (11.1)	7 (10.8)	5 (23.8)	6 (12.8)	11 (16.2)
	$25～30kg/m^2$ 未満	8 (40.0)	15 (33.3)	23 (35.4)	1 (4.8)	15 (31.9)	16 (23.5)
	$30kg/m^2$ 以上	10 (50.0)	25 (55.6)	35 (53.8)	15 (71.4)	26 (55.3)	41 (60.3)
	PK-PPS-s 又は PK-PPS-a の被験者数	14	35	49	9	34	43
PK-PPS-s の BMI 三分位カテゴリ、n (%) [b]	$26.96kg/m^2$ 以下	5 (35.7)	11 (31.4)	16 (32.7)	—	—	—
	$26.96kg/m^2$ 超～$32.32kg/m^2$ 以下	6 (42.9)	10 (28.6)	16 (32.7)	—	—	—
	$32.32 kg/m^2$ 超	3 (21.4)	14 (40..0)	17 (34.7)	—	—	—
PK-PPS-a の BMI 三分位カテゴリ、n (%) [b]	$27.16kg/m^2$ 以下	—	—	—	3 (33.3)	11 (32.4)	14 (32.6)
	$27.16kg/m^2$ 超～$34.21kg/m^2$ 以下	—	—	—	2 (22.2)	13 (38.2)	15 (34.9)
	$34.21kg/m^2$ 超	—	—	—	4 (44.4)	10 (29.4)	14 (32.6)

表 7.3-4　人口統計学的特性−SS-s 及び SS-a（続き）

		BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
		BKZ 320mg Q8W 群 N=20	BKZ 320mg Q4W 群 N=45	全被験者 N=65	BKZ 320mg Q8W 群 N=21	BKZ 320mg Q4W 群 N=47	全被験者 N=68
人種、n (%)	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	0	0	0	0	0
	アジア人	0	2 (4.4)	2 (3.1)	0	2 (4.3)	2 (2.9)
	黒人	0	2 (4.4)	2 (3.1)	0	2 (4.3)	2 (2.9)
	ハワイ先住民/その他太平洋諸島系住民	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (1.5)
	白人	20 (100)	40 (88.9)	60 (92.3)	20 (95.2)	41 (87.2)	61 (89.7)
	その他/混血	0	1 (2.2)	1 (1.5)	1 (4.8)	1 (2.1)	2 (2.9)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	3 (15.0)	8 (17.8)	11 (16.9)	3 (14.3)	10 (21.3)	13 (19.1)
	非ヒスパニック又は非ラテン系	17 (85.0)	37 (82.2)	54 (83.1)	18 (85.7)	37 (78.7)	55 (80.9)
実施国、n (%)	カナダ	2 (10.0)	15 (33.3)	17 (26.2)	5 (23.8)	11 (23.4)	16 (23.5)
	米国	18 (90.0)	30 (66.7)	48 (73.8)	16 (76.2)	36 (76.6)	52 (76.5)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、SS-a：BKZ-AI-1mL の安全性解析対象集団、SS-s：BKZ-SS-1mL の安全性解析対象集団

Note: Age was summarized from the age at the time of feeder study entry. All study participants enrolled in DV0002 were older than 18 years at the time point of enrollment. Weight was summarized based on the last visit in the feeder study/DV0002 Baseline Visit.

a clinicaltrials.gov age categories.

b Percentages were based on the number of study participants in the PK-PPS-s (for BKZ-SS-1mL) or PK-PPS-a (for BKZ-AI-1mL).

DV0002 CSR Table 3.1a、Table 3.1b

7.3.3.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性を表 7.3-5（SS-s）及び表 7.3-6（SS-a）に示した。

SS-s の全被験者の罹病期間の平均値及び中央値は 21.1 年及び 18.1 年、SS-a の全被験者の罹病期間の平均値及び中央値は 20.9 年及び 17.8 年であった。

表 7.3-5　ベースラインの疾患特性−SS-s

		BKZ 320mg Q8W 群 N=20	BKZ 320mg Q4W 群 N=45	全被験者 N=65
罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	19.5 (16.2)	21.8 (15.2)	21.1 (15.4)
	中央値	16.8	18.4	18.1
	最小値, 最大値	2, 69	2, 60	2, 69
罹病期間、n (%) [a]	中央値 (18.06 年) 未満	11 (55.0)	21 (46.7)	32 (49.2)
	中央値 (18.06 年) 以上	9 (45.0)	24 (53.3)	33 (50.8)

BKZ：ビメキズマブ、SS-s：BKZ-SS-1mL の安全性解析対象集団
Note: Duration of disease (years) was calculated based on the date of enrollment in DV0002.
a Cutpoint for median duration of disease was taken from median value within the SS-s.
DV0002 CSR Table 3.2a

表 7.3-6　ベースラインの疾患特性−SS-a

		BKZ 320mg Q8W 群 N=21	BKZ 320mg Q4W 群 N=47	全被験者 N=68
罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	21.8 (15.5)	20.6 (14.8)	20.9 (14.9)
	中央値	19.6	16.6	17.8
	最小値, 最大値	2, 57	2, 60	2, 60
罹病期間、n (%) [a]	中央値 (17.77 年) 未満	9 (42.9)	25 (53.2)	34 (50.0)
	中央値 (17.77 年) 以上	12 (57.1)	22 (46.8)	34 (50.0)

BKZ：ビメキズマブ、SS-a：BKZ-AI-1mL の安全性解析対象集団
Note: Duration of disease (years) was calculated based on the date of enrollment in DV0002.
a Cutpoint for median duration of disease was taken from median value within the SS-a.
DV0002 CSR Table 3.2b

7.3.4　自己注射の評価

7.3.4.1　主要評価項目

Week 8 に安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合［FAS-s 及び FAS-a（OC）］を表 7.3-7 に示した。

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL 共に、それぞれ FAS-s 及び FAS-a のうち、Week 8 に 1 本以上自己注射した被験者を主要評価項目の評価対象とした。BKZ-SS-1mL では、評価対象の 63 例すべて（100%）が、Week 8 に BKZ-SS-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例が、Week 8 より前に本試験を中止した（DV0002 CSR Listing 1.1.1、Listing 1.1.2、Listing 1.1.4）。

BKZ-AI-1mL では、評価対象の 62 例すべて（100%）が、Week 8 に BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。BKZ 320mg Q8W 群の 2 例及び BKZ 320mg Q4W 群の 3 例が、Week 8 より前に本試験を中止した（DV0002 CSR Listing 1.1.1、Listing 1.1.2、Listing 1.1.4）。

表 7.3-7　Week 8 に安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合–FAS-s 及び FAS-a（OC）

	BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
	BKZ 320mg Q8W 群 N=20	BKZ 320mg Q4W 群 N=45	全被験者 N=65	BKZ 320mg Q8W 群 N=21	BKZ 320mg Q4W 群 N=47	全被験者 N=68
n/Nsub (%)	20/20 (100)	43/43 (100)	63/63 (100)	19/19 (100)	43/43 (100)	62/62 (100)
90%信頼区間	86.1, 100	93.3, 100	95.4, 100	85.4, 100	93.3, 100	95.3, 100

ADE：機器による有害作用、AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、IPD：治験実施計画書からの重大な逸脱、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SS：安全機能付シリンジ

Note: n=number of study participants who had an empty device presentation container after self-injection and who had no ADEs that would preclude continued use of the device presentation for self-injection in both of the injections administered.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with at least 1 self-injection administered at Week 8. Study participants who did not self-administer any injections at Week 8 were counted as IPDs (Listing 3.1a and Listing 3.1b).

Note: Percentage of study participants at Week 8 corresponded to the primary outcome.

Note: Confidence intervals were calculated by the exact binomial method.

DV0002 CSR Table 4.1a、Table 4.1b

7.3.4.2　副次評価項目

ベースラインに安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合［FAS-s 及び FAS-a（OC）］を表 7.3-8 に示した。

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL 共に、それぞれ FAS-s 及び FAS-a のうち、ベースラインに 1 本以上自己注射した被験者を副次評価項目の評価対象とした。BKZ-SS-1mL では評価対象の 64 例すべて（100%）が、ベースラインに BKZ-SS-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。BKZ 320mg Q4W 群の 1 例が、BKZ 初回投与後に本試験を中止した（DV0002 CSR Listing 1.1.1、Listing 1.1.2、Listing 1.1.4）。

BKZ-AI-1mL では評価対象の 68 例のうち 66 例（97.1%）が、ベースラインに BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。2 例は、ベースラインに医療従事者が誤って初回注射したため、安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者とみなさなかった（DV0002 CSR Listing 3.1b）。当該 2 例については、被験者による自己注射が行われなかったため、治験実施計画書及び統計解析計画書に規定のとおり治験実施計画書からの重大な逸脱に該当すると考えられた。しかし、治験薬は全用量が投与されており、投与量又は血漿中 BKZ 濃度への影響はなかった。

表 7.3-8　ベースラインに安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合–FAS-s 及び FAS-a（OC）

	BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
	BKZ 320mg Q8W 群 N=20	BKZ 320mg Q4W 群 N=45	全被験者 N=65	BKZ 320mg Q8W 群 N=21	BKZ 320mg Q4W 群 N=47	全被験者 N=68
n/Nsub (%)	19/19 (100)	45/45 (100)	64/64 (100)	20/21 (95.2)	46/47 (97.9)	66/68 (97.1)
90%信頼区間	85.4, 100	93.6, 100	95.4, 100	79.3, 99.8	90.3, 99.9	91.0, 99.5

ADE：機器による有害作用、AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、IPD：治験実施計画書からの重大な逸脱、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SS：安全機能付シリンジ

Note: n=number of study participants who had an empty device container after self-injection and who had no ADEs that would preclude continued use of the device for self-injection in both of the injections administered.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with at least 1 injection administered at Baseline. Study participants who did not self-administer any injections at Baseline were counted as IPDs (Listing 3.1a and Listing 3.1b).

Note: Percentage of study participants at Baseline corresponded to the secondary outcome.

Note: Confidence intervals were calculated by the exact binomial method.

DV0002 CSR Table 4.1a、Table 4.1b

7.3.4.3　その他の評価項目

7.3.4.3.1　SIAQ による自己注射評価

SIAQ スコアの範囲は 0 から 10 であり、スコアが高いほど自己注射に対する自信及び満足度が高く、自己注射に対する懸念が少ないことを示す。

7.3.4.3.1.1　ベースラインの自己注射前の SIAQ の回答

ベースラインの自己注射前の SIAQ の回答［FAS-s 及び FAS-a（OC）］を表 7.3-9 に示した。

FAS-s 及び FAS-a 共に、3 つの下位尺度（注射についての感情、自信及び投与方法に対する満足度）の自己注射前の SIAQ スコアの中央値は 7.5 以上と高かった。

表 7.3-9　ベースラインの自己注射前の SIAQ の回答−FAS-s 及び FAS-a（OC）

	BKZ-SS-1mL [a]			BKZ-AI-1mL [b]		
	BKZ 320mg Q8W 群 N=20	BKZ 320mg Q4W 群 N=45	全被験者 N=65	BKZ 320mg Q8W 群 N=21	BKZ 320mg Q4W 群 N=47	全被験者 N=68
注射についての感情						
n	17	38	55	19	42	61
平均値 (標準偏差)	8.3 (2.8)	8.1 (2.2)	8.2 (2.4)	8.6 (1.7)	9.2 (1.6)	9.0 (1.7)
中央値 (最小値, 最大値)	10.0 (1, 10)	9.2 (3, 10)	9.2 (1, 10)	9.2 (5, 10)	10.0 (2, 10)	10.0 (2, 10)
自信						
n	17	38	55	19	42	61
平均値 (標準偏差)	7.3 (3.5)	6.5 (3.2)	6.7 (3.3)	7.0 (2.8)	8.0 (2.5)	7.7 (2.6)
中央値 (最小値, 最大値)	7.5 (0, 10)	7.5 (0, 10)	7.5 (0, 10)	7.5 (0, 10)	8.3 (0, 10)	7.5 (0, 10)
投与方法に対する満足度						
n	17	38	55	19	42	61
平均値 (標準偏差)	8.5 (2.5)	8.6 (1.5)	8.5 (1.8)	8.2 (2.0)	8.4 (1.7)	8.3 (1.8)
中央値 (最小値, 最大値)	10.0 (0, 10)	7.5 (5, 10)	10.0 (0, 10)	7.5 (3, 10)	7.5 (5, 10)	7.5 (3, 10)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SS：安全機能付シリンジ
Note: Subscale scores ranged from 0 to 10; higher scores indicated more confidence, higher satisfaction, and fewer concerns with self-injections.
a Version 2.0 of the SIAQ was used to assess BKZ-SS-1mL.
b Version 2.1 of the SIAQ was used to assess BKZ-AI-1mL.
DV0002 CSR Table 4.2a、Table 4.2b

7.3.4.3.1.2　ベースライン及び Week 8 の自己注射後の SIAQ の回答

ベースライン及び Week 8 の自己注射後の SIAQ の回答［FAS-s 及び FAS-a（OC）］を表 7.3-10 に示した。

BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射に対する被験者の評価は、全体的に肯定的な結果であった。FAS-s 及び FAS-a 共に、6 つの下位尺度（注射についての感情、自己イメージ、自信、注射部位反応、使いやすさ及び投与方法に対する満足度）の自己注射後の SIAQ スコアの中央値は 7.5 以上と高かった。いずれの下位尺度も自己注射後の SIAQ スコアの中央値は、ベースラインと Week 8 で同程度であった。自己注射前及び後の両方に共通する 3 つの下位尺度（注射についての感情、自信及び投与方法に対する満足度）の SIAQ スコアの中央値は、ベースラインの自己注射前と比較して、ベースライン及び Week 8 の自己注射後で同程度又はそれ以上高かった。

表 7.3-10　ベースライン及び Week 8 の自己注射後の SIAQ の回答–FAS-s 及び FAS-a（OC）

	BKZ-SS-1mL [a]			BKZ-AI-1mL [b]		
	BKZ 320mg Q8W 群 N=20	BKZ 320mg Q4W 群 N=45	全被験者 N=65	BKZ 320mg Q8W 群 N=21	BKZ 320mg Q4W 群 N=47	全被験者 N=68
ベースライン						
注射についての感情						
n	17	37	54	18	40	58
平均値 (標準偏差)	8.2 (2.5)	8.5 (2.0)	8.4 (2.1)	9.1 (1.4)	9.1 (1.7)	9.1 (1.6)
中央値 (最小値, 最大値)	9.2 (2, 10)	9.2 (3, 10)	9.2 (2, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (3, 10)	10.0 (3, 10)
自己イメージ						
n	17	37	54	18	40	58
平均値 (標準偏差)	9.9 (0.6)	9.6 (1.3)	9.7 (1.1)	9.6 (1.0)	9.8 (0.9)	9.7 (0.9)
中央値 (最小値, 最大値)	10.0 (8, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (8, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (5, 10)
自信						
n	17	37	54	18	40	58
平均値 (標準偏差)	8.0 (2.6)	7.3 (3.0)	7.5 (2.9)	8.0 (2.4)	8.3 (2.4)	8.2 (2.4)
中央値 (最小値, 最大値)	7.5 (0, 10)	7.5 (0, 10)	7.5 (0, 10)	7.5 (0, 10)	8.8 (0, 10)	8.3 (0, 10)
注射部位反応						
n	17	37	54	18	40	58
平均値 (標準偏差)	9.2 (0.7)	9.4 (0.6)	9.4 (0.6)	9.1 (0.9)	9.2 (0.8)	9.2 (0.8)
中央値 (最小値, 最大値)	9.4 (8, 10)	9.4 (8, 10)	9.4 (8, 10)	9.4 (6, 10)	9.4 (6, 10)	9.4 (6, 10)
使いやすさ						
n	17	37	54	18	40	58
平均値 (標準偏差)	8.3 (1.7)	8.5 (1.4)	8.4 (1.5)	8.8 (1.1)	9.2 (1.0)	9.1 (1.1)
中央値 (最小値, 最大値)	8.0 (4, 10)	8.4 (5, 10)	8.4 (4, 10)	9.2 (6, 10)	9.6 (6, 10)	9.6 (6, 10)
投与方法に対する満足度						
n	17	37	54	18	40	58
平均値 (標準偏差)	8.5 (1.2)	8.3 (1.5)	8.4 (1.4)	8.6 (1.1)	8.9 (1.4)	8.8 (1.3)
中央値 (最小値, 最大値)	8.6 (7, 10)	8.6 (5, 10)	8.6 (5, 10)	8.4 (7, 10)	9.6 (4, 10)	9.3 (4, 10)
Week 8						
注射についての感情						
n	18	37	55	16	38	54
平均値 (標準偏差)	8.7 (1.4)	8.2 (2.3)	8.3 (2.1)	8.7 (1.5)	9.0 (1.5)	8.9 (1.5)
中央値 (最小値, 最大値)	9.2 (6, 10)	9.2 (3, 10)	9.2 (3, 10)	9.2 (6, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (5, 10)
自己イメージ						
n	18	37	55	16	38	54
平均値 (標準偏差)	9.7 (1.2)	9.9 (0.4)	9.9 (0.7)	9.5 (1.0)	9.7 (1.0)	9.7 (1.0)
中央値 (最小値, 最大値)	10.0 (5, 10)	10.0 (8, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (8, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (5, 10)
自信						
n	18	37	55	16	38	54
平均値 (標準偏差)	7.7 (3.1)	8.3 (2.0)	8.1 (2.4)	8.0 (2.9)	7.4 (3.5)	7.6 (3.3)
中央値 (最小値, 最大値)	7.5 (0, 10)	8.3 (0, 10)	7.5 (0, 10)	9.2 (0, 10)	8.3 (0, 10)	8.3 (0, 10)
注射部位反応						
n	18	37	55	16	38	54
平均値 (標準偏差)	9.6 (0.5)	9.3 (0.7)	9.4 (0.6)	9.3 (0.6)	9.3 (0.6)	9.3 (0.6)
中央値 (最小値, 最大値)	9.7 (8, 10)	9.7 (8, 10)	9.7 (8, 10)	9.7 (8, 10)	9.4 (8, 10)	9.4 (8, 10)
使いやすさ						
n	18	37	55	16	38	54
平均値 (標準偏差)	8.7 (1.1)	8.5 (2.3)	8.6 (1.9)	8.8 (1.0)	9.3 (1.0)	9.1 (1.0)
中央値 (最小値, 最大値)	8.8 (7, 10)	9.2 (0, 10)	9.2 (0, 10)	8.2 (8, 10)	9.6 (7, 10)	9.6 (7, 10)
投与方法に対する満足度						
n	18	37	55	16	38	54
平均値 (標準偏差)	8.8 (1.2)	8.3 (1.6)	8.4 (1.5)	8.3 (1.7)	8.7 (1.6)	8.6 (1.6)
中央値 (最小値, 最大値)	9.1 (6, 10)	8.2 (3, 10)	8.6 (3, 10)	8.8 (4, 10)	9.1 (4, 10)	8.9 (4, 10)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SS：安全機能付シリンジ

Note: Subscores ranged from 0 to 10; higher scores indicated more confidence, higher satisfaction, and fewer concerns with self-injections.

a Version 2.0 of the SIAQ was used to assess BKZ-SS-1mL.

b Version 2.1 of the SIAQ was used to assess BKZ-AI-1mL.
DV0002 CSR Table 4.3a、Table 4.3b

7.3.4.3.2 VAS による注射部位疼痛評価

ベースライン及び Week 8 の VAS による注射部位疼痛評価［FAS-s 及び FAS-a（OC）］を表 7.3-11 に示した。

VAS による注射部位疼痛は、スコアの範囲を 0（疼痛なし）から 100（最もひどい疼痛）として評価された。

ベースライン（初回自己注射）の VAS による注射部位疼痛の中央値は、FAS-s の全被験者で 9.0 及び FAS-a の全被験者で 16.0 であった。Week 8（2 回目自己注射）の VAS による注射部位疼痛の中央値は、FAS-s の全被験者で 9.0 及び FAS-a の全被験者で 16.5 であった。Week 8 のベースラインからの VAS による注射部位疼痛の中央値の変化量は、FAS-s 及び FAS-a の全被験者共に小さかった（それぞれ 0.5 及び 1.0）。これらの VAS による注射部位疼痛評価から、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射は注射部位疼痛の程度が低いことが示された。

表 7.3-11 ベースライン及び Week 8 の VAS による注射部位疼痛評価−FAS-s 及び FAS-a（OC）

			BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
			BKZ 320mg Q8W 群 N=20	BKZ 320mg Q4W 群 N=45	全被験者 N=65	BKZ 320mg Q8W 群 N=21	BKZ 320mg Q4W 群 N=47	全被験者 N=68
ベースライン	絶対値	n	17	37	54	18	40	58
		平均値 (標準偏差)	13.9 (15.0)	17.2 (21.3)	16.1 (19.4)	20.5 (10.3)	24.1 (25.3)	22.9 (21.7)
		中央値 (最小値, 最大値)	9.0 (0, 50)	9.0 (0, 100)	9.0 (0, 100)	18.5 (7, 43)	14.5 (0, 84)	16.0 (0, 84)
Week 8	絶対値	n	18	37	55	16	38	54
		平均値 (標準偏差)	17.3 (21.2)	19.8 (25.1)	19.0 (23.7)	22.3 (21.9)	27.5 (24.0)	25.9 (23.4)
		中央値 (最小値, 最大値)	12.5 (0, 79)	9.0 (0, 100)	9.0 (0, 100)	15.0 (0, 90)	19.0 (0, 97)	16.5 (0, 97)
	ベースラインからの変化量	n	16	34	50	15	36	51
		平均値 (標準偏差)	4.9 (25.0)	2.5 (21.4)	3.3 (22.4)	1.4 (22.8)	3.9 (21.3)	3.1 (21.5)
		中央値 (最小値, 最大値)	2.5 (−50, 79)	0.0 (−49, 61)	0.5 (−50, 79)	−6.0 (−17, 75)	2.0 (−39, 97)	1.0 (−39, 97)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SS：安全機能付シリンジ
Note: Higher values indicated more severe pain during injection.
DV0002 CSR Table 4.4a、Table 4.4b

7.3.4.3.3 注射後の自己注射製剤の構造的及び機械的品質

いずれの自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）も、構造的及び機能的品質に重大な問題はなかった。

7.3.5 薬物動態

7.3.5.1 血漿中 BKZ 濃度トラフ値

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL で BKZ 320mg を投与した時の各来院時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（PK-PPS-s 及び PK-PPS-a）を表 7.3-12 に、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の箱ひげ図を図 7.3-2（PK-PPS-s）及び図 7.3-3（PK-PPS-a）に示した。

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

PK-PPS-s の BKZ 320mg Q8W 群では、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、Week 8（初回自己注射 8 週後）で 7.961μg/mL 及び Week 16（2 回目自己注射 8 週後）で 7.229μg/mL であり、ベースライン（先行試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による最終注射 8 週後）で 6.101μg/mL であった。PK-PPS-a の BKZ 320mg Q8W 群では、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は Week 8（初回自己注射 8 週後）で 8.749μg/mL 及び Week 16（2 回目自己注射 8 週後）で 7.926μg/mL であり、ベースライン（先行試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による最終注射 8 週後）で 5.673μg/mL であった。

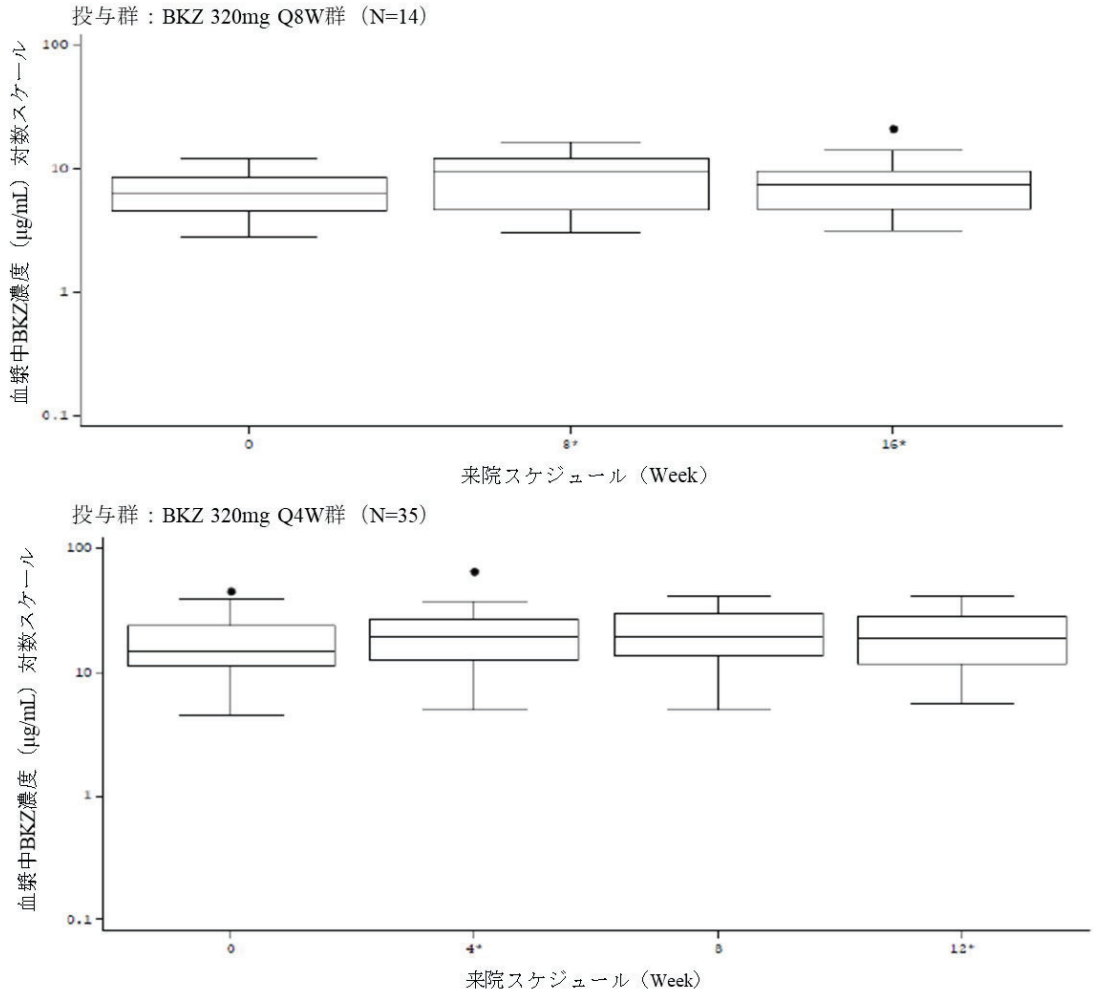
PK-PPS-s の BKZ 320mg Q4W 群では、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、Week 4（初回自己注射 4 週後）で 18.072μg/mL 及び Week 12（2 回目自己注射 4 週後）で 17.590μg/mL であり、ベースライン（先行試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による最終注射 4 週後）で 15.352μg/mL 及び Week 8（本試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による初回注射 4 週後）で 18.660μg/mL であった。PK-PPS-a の BKZ 320mg Q4W 群では、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、Week 4（初回自己注射 4 週後）で 14.480μg/mL 及び Week 12（2 回目自己注射 4 週後）で 18.307μg/mL であり、ベースライン（先行試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による最終注射 4 週後）で 14.171μg/mL 及び Week 8（本試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による初回注射 4 週後）で 20.306μg/mL であった。

表 7.3-12 各来院時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−PK-PPS-s 及び PK-PPS-a

来院	統計量	BKZ-SS-1mL		BKZ-AI-1mL	
		BKZ 320mg Q8W 群 N=14	BKZ 320mg Q4W 群 N=35	BKZ 320mg Q8W 群 N=9	BKZ 320mg Q4W 群 N=34
ベースライン	n	14	34	8	34
	幾何平均値	6.101	15.352	5.673	14.171
	幾何変動係数 (%)	44.2	59.0	46.9	59.4
Week 4 [a]	n	—	35	—	29
	幾何平均値	—	18.072	—	14.480
	幾何変動係数 (%)	—	64.7	—	74.1
Week 8 [a]	n	12	31	7	23
	幾何平均値	7.961	18.660	8.749	20.306
	幾何変動係数 (%)	62.9	58.6	29.5	37.3
Week 12 [a]	n	—	24	—	24
	幾何平均値	—	17.590	—	18.307
	幾何変動係数 (%)	—	59.9	—	59.6
Week 16 [a]	n	12	—	8	—
	幾何平均値	7.229	—	7.926	—
	幾何変動係数 (%)	58.8	—	53.4	—

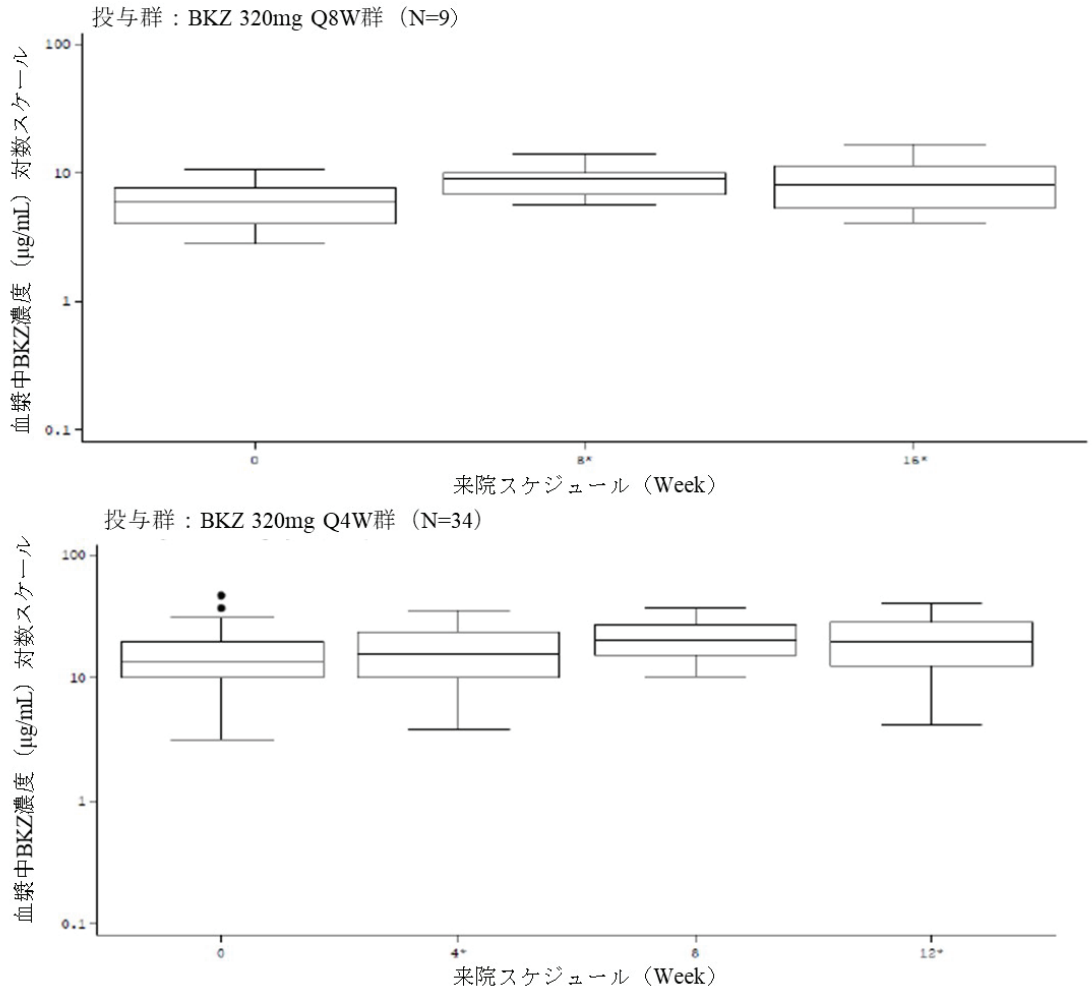
AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-a=BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.
Note: Means, SDs, and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4 and Week 12 for the bimekizumab 320mg Q4W treatment arm only and at Week 16 for both treatment arms.
a Pharmacokinetic trough samples reflect self-injection using the assigned investigational device presentation at the previous administration 4 weeks prior (or 8 weeks prior for the Q8W regimen).
DV0002 CSR Table 5.1a、Table 5.1b

図 7.3-2　BKZ-SS-1mL で BKZ 320mg を投与した時の各来院時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値の箱ひげ図–PK-PPS-s



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、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.
Note: Means, SDs, and CVs were only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4 and Week 12 for bimekizumab 320mg Q4W treatment arm only and at Week 16 for both treatment arms bimekizumab 320mg Q4W and bimekizumab 320mg Q8W.
Note: Values greater or smaller than 1 1/2 x interquartile range were displayed as a black circle filled.
[*] Pharmacokinetic trough sample reflected self-injection using the assigned investigational device presentation at the previous administration 4 weeks prior (or 8 weeks for Q8W regimen).
DV0002 CSR Figure 1a

図 7.3-3　BKZ-AI-1mL で BKZ 320mg を投与した時の各来院時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値の箱ひげ図−PK-PPS-a



幾何平均値±95%信頼区間
AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.
Note: Means, SDs, and CVs were only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4 and Week 12 for bimekizumab 320mg Q4W treatment arm only and at Week 16 for both treatment arms bimekizumab 320mg Q4W and bimekizumab 320mg Q8W.
Note: Values greater or smaller than 1 1/2 x interquartile range were displayed as a black circle filled.
[*] Pharmacokinetic trough sample reflected self-injection using the assigned investigational device presentation at the previous administration 4 weeks prior (or 8 weeks for Q8W regimen).
DV0002 CSR Figure 1b

7.3.5.2　投与方法別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値

7.3.5.2.1　投与部位

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を表 7.3-13（PK-PPS-s）及び表 7.3-14（PK-PPS-a）に示した。

PK-PPS-s 及び PK-PPS-a の各 BKZ 320mg Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W 群で認められた投与部位別（腹部又は大腿部）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の差は、全体的なばらつきの範囲内であった。ただし、各来院時点の各投与部位と製剤の組み合わせに含まれる被験者数は一部少なく限定的であった［BKZ 320mg Q8W 群（PK-PPS-s：3～8 例／投与部位／来院日、PK-PPS-a：0～4 例／投与部

位／来院日）、BKZ 320mg Q4W 群（PK-PPS-s：4～27 例／投与部位／来院日、PK-PPS-a：3～19 例／投与部位／来院日）］。

表 7.3-13　BKZ-SS-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−PK-PPS-s

来院	投与部位	統計量	自己注射	医療従事者による注射
BKZ 320mg Q8W 群 (N=14)				
Week 8 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	腹部	n	4	5
		幾何平均値	7.613	5.851
		幾何変動係数 (%)	69.5	55.5
	大腿部	n	8	3
		幾何平均値	8.142	6.614
		幾何変動係数 (%)	65.1	51.8
Week 16 (Week 8 に自己注射後)	腹部	n	5	—
		幾何平均値	5.863	—
		幾何変動係数 (%)	44.6	—
	大腿部	n	7	—
		幾何平均値	8.394	—
		幾何変動係数 (%)	65.9	—
BKZ 320mg Q4W 群 (N=35)				
Week 4 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	腹部	n	27	15
		幾何平均値	15.974	19.722
		幾何変動係数 (%)	57.9	57.4
	大腿部	n	8	4
		幾何平均値	27.407	15.817
		幾何変動係数 (%)	66.6	27.0
Week 12 (Week 8 に自己注射後) 又は Week 8 (Week 4 に医療従事者による注射後)	腹部	n	19	8
		幾何平均値	17.101	17.526
		幾何変動係数 (%)	62.6	61.2
	大腿部	n	5	5
		幾何平均値	19.577	23.934
		幾何変動係数 (%)	53.7	39.4

BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.
Note: Means, SDs, and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4 and Week 12 for the bimekizumab 320mg Q4W treatment arm only and at Week 16 for both treatment arms.
Note: Different injection sites at one visit or injection site equal to “arm” were not considered for the injection groups.
DV0002 CSR Table 5.2a、Table 5.3a

表 7.3-14　BKZ-AI-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−PK-PPS-a

来院	投与部位	統計量	自己注射	医療従事者による注射
BKZ 320mg Q8W 群 (N=9)				
Week 8 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	腹部	n	3	4
		幾何平均値	9.363	4.083
		幾何変動係数 (%)	37.5	35.5
	大腿部	n	4	—
		幾何平均値	8.316	—
		幾何変動係数 (%)	27.2	—

表 7.3-14　BKZ-AI-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−PK-PPS-a（続き）

来院	投与部位	統計量	自己注射	医療従事者による注射
Week 16 (Week 8 に自己注射後)	腹部	n	4	—
		幾何平均値	5.861	—
		幾何変動係数 (%)	39.4	—
	大腿部	n	3	—
		幾何平均値	9.761	—
		幾何変動係数 (%)	52.5	—
BKZ 320mg Q4W 群 (N=34)				
Week 4 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	腹部	n	19	19
		幾何平均値	14.805	14.137
		幾何変動係数 (%)	81.4	67.9
	大腿部	n	10	6
		幾何平均値	13.882	14.456
		幾何変動係数 (%)	63.7	64.7
Week 12 (Week 8 に自己注射後) 又は Week 8 (Week 4 に医療従事者による注射後)	腹部	n	17	3
		幾何平均値	17.877	12.451
		幾何変動係数 (%)	65.0	18.8
	大腿部	n	7	7
		幾何平均値	19.395	24.022
		幾何変動係数 (%)	49.8	31.8

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.
Note: Means, SDs, and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4 and Week 12 for the bimekizumab 320mg Q4W treatment arm only and at Week 16 for both treatment arms.
Note: Different injection sites at one visit or injection site equal to “arm” were not considered for the injection groups.
DV0002 CSR Table 5.2b、Table 5.3b

7.3.5.2.2　BMI 三分位カテゴリ

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の BMI 三分位カテゴリ別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を表 7.3-15（PK-PPS-s）及び表 7.3-16（PK-PPS-a）に示した。

PK-PPS-s 及び PK-PPS-a の各 BKZ 320mg Q8W 群及び BKZ 320mg Q4W 群では、予想されたとおり、おおむね BMI 三分位の最も高いカテゴリで、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値が最も低かった。ただし、各来院時点の各 BMI 三分位カテゴリと製剤の組み合わせに含まれる被験者数は一部少なく限定的であった［BKZ 320mg Q8W 群（PK-PPS-s：2～6 例／BMI 三分位カテゴリ／来院日、PK-PPS-a：1～4 例／BMI 三分位カテゴリ／来院日）、BKZ 320mg Q4W 群（PK-PPS-s：7～14 例／BMI 三分位カテゴリ／来院日、PK-PPS-a：6～13 例／BMI 三分位カテゴリ／来院日）］。

BMI の異なる被験者が、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて、安全かつ効果的に BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で自己注射できることは重要である。BMI に関係なく、すべての被験者が主要評価項目を達成したことから、BMI の異なる被験者が BKZ を安全かつ効果的に自己注射（すなわち、全用量投与）できることが示された。被験者数が限られているものの、各 BMI 三分位カテゴリの血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、BKZ-TN を用いた医療従事者による注射後（すなわち、BKZ 320mg Q8W 群のベースライン、BKZ 320mg Q4W 群のベースライン及び Week 8）と BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射後（すなわち、BKZ 320mg Q8W 群の Week 8 及び Week 16、BKZ 320mg Q4W 群の Week 4 及び Week 12）で同程度であった。

以上のことから、BMI の異なる被験者が BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて BKZ を安全かつ効果的に自己注射できることが、更に裏付けられた。

表 7.3-15　BKZ-SS-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の BMI 三分位カテゴリ別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−PK-PPS-s

来院	BMI (kg/m^2)	統計量	自己注射	医療従事者による注射
BKZ 320mg Q8W 群 (N=14)				
Week 8 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	BMI≤26.96	n	5	5
		幾何平均値	7.848	6.436
		幾何変動係数 (%)	59.1	58.4
	26.96<BMI≤32.32	n	5	6
		幾何平均値	11.510	7.218
		幾何変動係数 (%)	23.1	17.7
	BMI>32.32	n	2	3
		幾何平均値	3.284	3.987
		幾何変動係数 (%)	11.9	37.6
Week 16 (Week 8 に自己注射後)	BMI≤26.96	n	5	—
		幾何平均値	8.473	—
		幾何変動係数 (%)	76.8	—
	26.96<BMI≤32.32	n	4	—
		幾何平均値	8.598	—
		幾何変動係数 (%)	11.1	—
	BMI>32.32	n	3	—
		幾何平均値	4.401	—
		幾何変動係数 (%)	46.3	—
BKZ 320mg Q4W 群 (N=35)				
Week 4 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	BMI≤26.96	n	11	11
		幾何平均値	23.171	18.683
		幾何変動係数 (%)	66.0	68.9
	26.96<BMI≤32.32	n	10	9
		幾何平均値	16.325	15.040
		幾何変動係数 (%)	54.9	41.0
	BMI>32.32	n	14	14
		幾何平均値	15.986	13.332
		幾何変動係数 (%)	67.8	60.2
Week 12 (Week 8 に自己注射後) 又は Week 8 (Week 4 に医療従事者による注射後)	BMI≤26.96	n	7	8
		幾何平均値	21.818	23.424
		幾何変動係数 (%)	57.9	54.5
	26.96<BMI≤32.32	n	9	10
		幾何平均値	16.101	17.453
		幾何変動係数 (%)	59.1	46.7
	BMI>32.32	n	8	13
		幾何平均値	16.092	17.080
		幾何変動係数 (%)	64.7	69.3

BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ

Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.

Note: Means, SDs, and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.

Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4 and Week 12 for the bimekizumab 320mg Q4W treatment arm only and at Week 16 for both treatment arms.

Note: The 2 BMI tertiles were derived from the Baseline BMI values of study participants in the PK-PPS-s.

DV0002 CSR Table 5.2a、Table 5.3a

表 7.3-16　BKZ-AI-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の BMI 三分位カテゴリ別血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−PK-PPS-a

来院	BMI (kg/m^2)	統計量	自己注射	医療従事者による注射
BKZ 320mg Q8W 群 (N=9)				
Week 8 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	BMI≤27.16	n	2	3
		幾何平均値	9.358	8.095
		幾何変動係数 (%)	10.8	29.0
	27.16<BMI≤34.21	n	1	1
		幾何平均値	13.900	6.240
		幾何変動係数 (%)	NC	NC
	BMI>34.21	n	4	4
		幾何平均値	7.535	4.243
		幾何変動係数 (%)	24.7	42.8
Week 16 (Week 8 に自己注射後)	BMI≤27.16	n	2	—
		幾何平均値	12.189	—
		幾何変動係数 (%)	45.9	—
	27.16<BMI≤34.21	n	2	—
		幾何平均値	11.083	—
		幾何変動係数 (%)	36.2	—
	BMI>34.21	n	4	—
		幾何平均値	5.406	—
		幾何変動係数 (%)	30.0	—
BKZ 320mg Q4W 群 (N=34)				
Week 4 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	BMI≤27.16	n	9	11
		幾何平均値	18.232	18.961
		幾何変動係数 (%)	71.9	54.1
	27.16<BMI≤34.21	n	11	13
		幾何平均値	14.973	13.521
		幾何変動係数 (%)	86.8	71.7
	BMI>34.21	n	9	10
		幾何平均値	11.039	10.934
		幾何変動係数 (%)	55.5	30.2
Week 12 (Week 8 に自己注射後) 又は Week 8 (Week 4 に医療従事者による注射後)	BMI≤27.16	n	7	8
		幾何平均値	29.173	24.853
		幾何変動係数 (%)	26.0	21.0
	27.16<BMI≤34.21	n	11	9
		幾何平均値	15.533	20.648
		幾何変動係数 (%)	70.4	40.5
	BMI>34.21	n	6	6
		幾何平均値	14.367	15.126
		幾何変動係数 (%)	29.3	32.4

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、NC：算出不能、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.
Note: Means, SDs, and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4 and Week 12 for the bimekizumab 320mg Q4W treatment arm only and at Week 16 for both treatment arms.
Note: The 2 BMI tertiles were derived from the Baseline BMI values of study participants in the PK-PPS-a.
DV0002 CSR Table 5.2b、Table 5.3b

7.3.6　安全性

7.3.6.1　機器による有害作用

本試験では機器による有害作用の報告はなかった。いずれの自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を使用し、いずれの投与群（BKZ 320mg Q8W 群又は BKZ 320mg Q4W 群）の場合でも、治験薬投与後に発現した機器による有害作用、機器による重篤な有害作用、本試験の中止に

至った機器による有害作用及び死亡の報告はなかった。試験を通じて、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた BKZ の自己注射の安全性及び忍容性は良好であった。

7.3.6.2 注射部位反応

本試験の全期間を通じて、注射部位反応の有害事象が 6 例に 8 事象（BKZ-SS-1mL を用いた 3 例に 4 事象及び BKZ-AI-1mL を用いた 3 例に 4 事象）報告された。いずれの報告された注射部位反応の有害事象も、自己注射用製剤と関連なし、非重篤、重症度は軽度又は中等度と判断され、試験の中止には至らなかった（DV0002 CSR Listing 7.8a 及び Listing 7.8b）。これらの事象は、有害事象として PS0014 試験データと共に報告する。

7.3.7 結論

Week 8（自己注射方法のトレーニング 8 週後）に BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて自己注射したすべての被験者において、安全かつ効果的に自己注射が行われた。

SIAQ による評価では、ほとんどの被験者が、自己注射用製剤を用いた自己注射に関して肯定的な結果（被験者満足度、自信及び使いやすさを含む）を示した。ベースライン（注射前）の自己注射に対する受容度は高く、ベースライン及び Week 8 に BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて自己注射した後も高い受容度が維持された。

ベースライン及び Week 8 に BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて自己注射した後の VAS による注射部位疼痛のスコアは低かった。

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

自己注射用製剤別（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）、投与方法別（自己注射又は医療従事者による注射）及び投与部位別（大腿部又は腹部）の血漿中 BKZ 濃度において、全体的に臨床上で意味のある差は認められなかった。各 BMI 三分位カテゴリ内で、直近の投与が自己注射か医療従事者による注射かに関係なく、血漿中 BKZ 濃度トラフ値はおおむね同程度であった。

BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射の安全性及び忍容性は良好であった。本試験で、機器による有害作用は報告されなかった。

7.4　DV0006 試験［中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、ビメキズマブ注射液の自己皮下注射用の安全機能付シリンジ又はオートインジェクターを用いて安全かつ効果的に使用できるかを評価する多施設共同、非盲検、無作為化試験（欧州及び日本における PS0014 試験のサブスタディ）］（5.3.5.2.4：評価資料）

7.4.1　試験方法

試験方法の概略を表 7.4-1 に、観察・検査実施スケジュールを表 7.4-2 に示した。

表 7.4-1　試験方法の概略：DV0006 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、ビメキズマブ注射液の自己皮下注射用の安全機能付シリンジ又はオートインジェクターを用いて安全かつ効果的に使用できるかを評価する多施設共同、非盲検、無作為化試験
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）320mg を自己注射用製剤［安全機能付シリンジ[注 1)]1mL（SS-1mL）又はオートインジェクター1mL（AI-1mL）］を用いて、自己注射方法のトレーニング 8 週後（Week 8）に安全かつ効果的に自己注射することが可能であるかを評価する 副次目的： 中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ 320mg を自己注射用製剤（SS-1mL 又は AI-1mL）を用いて、自己注射方法のトレーニング直後（ベースライン）に安全かつ効果的に自己注射することが可能であるかを評価する その他の目的： · 視覚的アナログ尺度（VAS）による疼痛評価及び自己注射評価質問票（SIAQ）を用いた被験者の自己注射評価 · 自己注射後の BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の構造的及び機械的品質 · 治験実施計画書改訂後（0.1 版）に欧州で登録された被験者を対象とした自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いた自己注射、BKZ-[redacted] シリンジ（TN）製剤を用いた医療従事者による注射、投与部位（腹部又は大腿部）別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値 · 自己注射の全般的な安全性及び忍容性
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化

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

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>
試験デザインの概要を図 7.4-1 及び図 7.4-2 に示す。
本試験は、PS0014 試験のサブスタディである。
第 III 相先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験又は PS0013 試験）のいずれか 1 試験を完了した被験者は PS0014 試験に参加可能であった。PS0014 試験に参加する、適格と判断された被験者は、先行試験の最終来院日に最終来院評価及び PS0014 試験のベースライン評価を完了後、非盲検下で PS0014 試験の BKZ 初回投与を受けた。被験者は、先行試験の投与及び PASI 改善率に基づき、BKZ 320mg の投与を 4 週間隔（Q4W）又は 8 週間隔（Q8W）で受けた。
本試験には、PS0014 試験のベースラインから Week 8 までのすべての評価が含まれた。なお、薬物動態評価を追加した治験実施計画書改訂後（0.1 版）に欧州（ドイツ、ハンガリー及びポーランド）で登録された被験者集団では、PS0014 試験の治験実施計画書に従い Week 16 までのすべての評価が含まれた（本改訂の対象は欧州のみであり、本試験の日本での試験期間は Week 9 までであった）。本試験に参加する被験者のみ、本試験のベースライン及び Week 8 に BKZ 320mg を自己注射した。本試験のベースラインに、各被験者は自己注射のトレーニングを受け、使用説明書及びその他のトレーニング資料を受け取った。
本試験に参加する、適格と判断された被験者は、いずれかの自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）に 1：1 の割合で無作為に割り付けられ、ベースライン（PS0014 試験のベースラインに相当）及び Week 8（PS0014 試験の Week 8 に相当）に割り付けられた製剤を用いて自己注射をした。本試験の投与スケジュールを下表に示す。

<table>
<tr><th>投与群</th><th>ベースライン</th><th>Week 4</th><th>Week 8</th><th>Week 12 [a]</th><th>Week 16 [a]</th></tr>
<tr><td>BKZ 320mg Q8W 群</td><td>S</td><td>NA</td><td>S</td><td>NA</td><td>SP</td></tr>
<tr><td>BKZ 320mg Q4W 群</td><td>S</td><td>SP</td><td>S</td><td>SP</td><td>SP</td></tr>
</table>
AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、NA：該当せず、Q4W：4 週間隔、Q8W：8 週間隔、S：BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた被験者による自己注射、SP：BKZ-TN を用いた医療従事者による注射、SS：安全機能付シリンジ、TN：[redacted] シリンジ
注：自己注射では、自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いて BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を投与した。医療従事者による注射では、BKZ-TN を用いて BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を投与した。注射は 2 本とも同じ投与方法（例：2 本とも自己注射又は 2 本とも医療従事者による注射）とするが、別々の部位に注射し、別部位に注射されたことを確認する。
注：DV0006 試験の来院は PS0014 試験の同じ来院に相当する（すなわち、DV0006 試験のベースライン来院は PS0014 試験のベースライン来院）。投与群はベースラインに割り付けられ、同じ双方向自動応答技術を両試験で使用する。
a 本試験の Week 12 及び 16 来院は欧州のみで実施し、日本では実施しない。

自己注射の評価以外に、本試験に特化した評価（例：医療従事者評価、SIAQ の回答及び VAS による注射部位疼痛評価）をベースラインから Week 8［治験実施計画書改訂後（0.1 版）に欧州で登録された被験者は Week 16］まで実施した。最終自己注射 1 週後（Week 9）に電話による安全性追跡調査を実施した。
</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>中等度～重度の尋常性乾癬患者</td></tr>
</table>

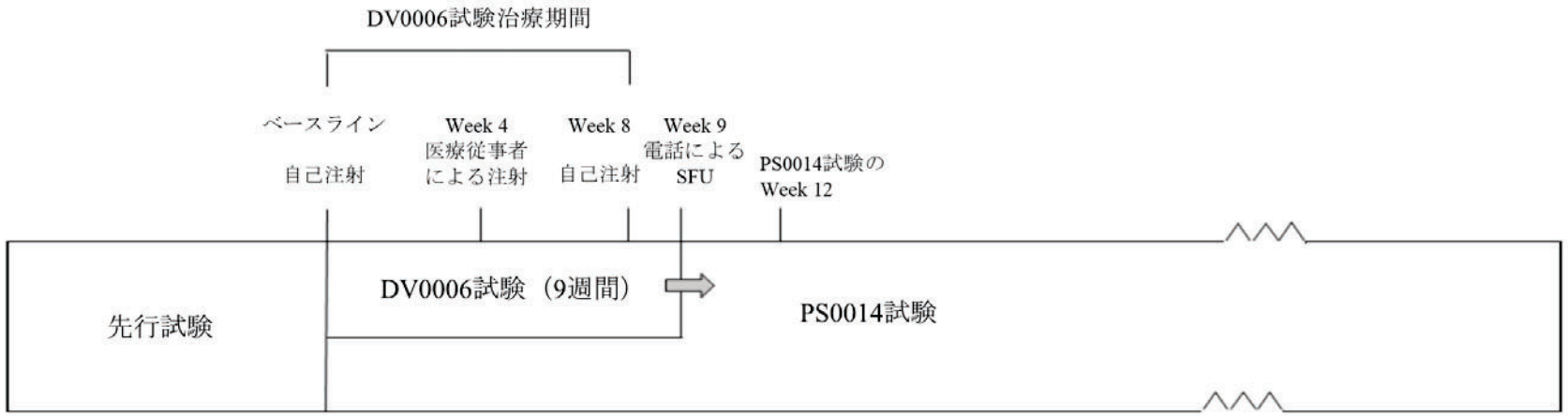
項目	内容
被験者数	計画例数：80～120 例（欧州 60～100 例、日本 20 例） 血漿中 BKZ 濃度トラフ値の解析用の計画例数：欧州 30～50 例（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL 各 15～25 例） 登録解析対象集団（ES）：88 例（BKZ 320mg Q8W 群 20 例、BKZ 320mg Q4W 群 68 例） 無作為化割付け例数：BKZ-SS-1mL 45 例（欧州 36 例、日本 9 例）、BKZ-AI-1mL 43 例（欧州 34 例、日本 9 例） BKZ-SS-1mL の安全性解析対象集団（SS-s）：45 例（BKZ 320mg Q8W 群 9 例、BKZ 320mg Q4W 群 36 例） BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団（FAS-s）：45 例（BKZ 320mg Q8W 群 9 例、BKZ 320mg Q4W 群 36 例） BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS-s）：21 例（BKZ 320mg Q8W 群 1 例、BKZ 320mg Q4W 群 20 例） BKZ-AI-1mL の安全性解析対象集団（SS-a）：43 例（BKZ 320mg Q8W 群 11 例、BKZ 320mg Q4W 群 32 例） BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団（FAS-a）：43 例（BKZ 320mg Q8W 群 11 例、BKZ 320mg Q4W 群 32 例） BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS-a）：16 例（BKZ 320mg Q8W 群 0 例、BKZ 320mg Q4W 群 16 例）
主な選択/除外基準	選択基準： 1) PS0014 試験の選択基準をすべて満たしている者 2) 自己注射する意思がある者 3) 信頼でき、DV0006 試験の治験実施計画書を遵守することができる（例：質問票を理解して回答することが可能、使用説明書に従って治験薬を使用することが可能、来院スケジュールを遵守することが可能）と治験責任医師が判断する者 除外基準： 1) PS0014 試験の除外基準のいずれかに該当する者
治験薬、投与量及び投与方法	被験薬： ビメキズマブ：バッチ番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： ベースライン及び Week 8 に、割り付けられた自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いて BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を全被験者が自己注射した。その他のすべての来院時には、BKZ-TN を用いて BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を医療従事者が注射した（PS0014 試験と同様の投与方法）。 BKZ の自己注射後 30 分間、施設内で被験者の有害事象発現を観察した。
試験期間	最長試験期間 9 週間［治験実施計画書改訂後（0.1 版）に、欧州で登録された被験者は最長試験期間 16 週間］ 最終自己注射 1 週後（Week 9）に電話による安全性追跡調査を実施した。 いずれの実施国でも、PS0014 試験期間中は、PS0014 試験の治験薬投与を継続した。

項目		内容
評価項目	自己注射の評価	主要評価項目： · Week 8 に、割り付けられた自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合 副次評価項目： · ベースラインに、割り付けられた自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合 その他の評価項目： · ベースラインの自己注射前の SIAQ の回答 · ベースライン及び Week 8 に割り付けられた自己注射用製剤を用いて自己注射した後の SIAQ の回答 · ベースライン及び Week 8 に割り付けられた自己注射用製剤を用いて自己注射した後の VAS による注射部位疼痛評価 · 自己注射後に構造的及び機械的品質に問題があったことが確認された自己注射用製剤の割合 本試験では、BKZ 320mg（160mg 用量で 2 本）を BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL のいずれかを用いて自己注射した。各自己注射が安全かつ効果的であったか否かは、本文書の統計解析方法（主要評価項目）に示した基準を用いて医療従事者が評価した。安全かつ効果的な自己注射の評価は、2 本とも安全かつ効果的に自己注射できたと判断された場合のみ、達成とした。
	有効性	本試験では、有効性評価は予定されなかった。
	薬物動態/薬力学	以下の区分別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値 · 自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いた自己注射又は BKZ-TN を用いた医療従事者による注射 · 投与部位（腹部又は大腿部） · BMI 三分位カテゴリ 血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、BKZ 320mg Q4W 群ではベースライン、Week 4、8 及び 12 に、BKZ 320mg Q8W 群ではベースライン、Week 8 及び 16 に評価した。日本及び治験実施計画書（0.1 版）改訂前に欧州で登録された被験者は、PK 評価は実施しなかった。本試験では、薬力学的評価は予定されなかった。
	安全性	機器による有害作用の発現 その他の安全性及び忍容性評価は、PS0014 試験で収集した。
統計解析方法		解析対象集団の定義： ES：本試験参加の同意を取得した被験者 SS-s： BKZ-SS-1mL を用いて、治験薬を 1 回以上自己注射した被験者 SS-a： BKZ-AI-1mL を用いて、治験薬を 1 回以上自己注射した被験者 FAS-s：SS-s のうち、自己注射の評価がされた被験者 FAS-a：SS-a のうち、自己注射の評価がされた被験者 PK-PPS-s：本試験で、PS0014 の先行試験と同じ頻度及び投与量で BKZ-SS-1mL を用いて治験薬を注射した被験者のうち、PK 評価を 1 回以上実施し、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者

項目	内容
統計解析方法 (続き)	PK-PPS-a：本試験で、PS0014 の先行試験と同じ頻度及び投与量で BKZ-AI-1mL を用いて治験薬を注射した被験者のうち、PK 評価を 1 回以上実施し、PK 評価項目に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 解析方法： 本試験結果の概要は記述統計量を用いて要約した。連続変数については、評価可能な被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリカル変数については、被験者数及びその割合を用いて要約した。 ベースライン値は、Visit 1（ベースライン）の初回自己注射前の直近の測定値と定義した。なお、治験薬の初回投与日と同日にベースライン評価を実施する場合、治験薬投与より前に評価を実施することとした。 自己注射の評価： 自己注射の評価の主要、副次及びその他の評価項目については、すべての統計解析は記述的なものであり、推測統計は実施せず、欠測値の補完を行わないデータ（OC）を示した。統計解析は FAS-s 及び FAS-a を対象に実施した。また、自己注射の評価の主要、副次及びその他の評価項目では、正確二項検定に基づく 90%信頼区間を算出した。特に記載のない限り、割合を算出する場合の母数は各解析対象集団の被験者数とした。 主要評価項目： 安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者数は、Week 8 に「BKZ の全用量の自己注射を完了できましたか？（すなわち、投与後のシリンジ内が空になっていることが目視により明らかである）」の回答が「Yes」であり、かつ「自己注射の継続ができなくなるような機器による有害作用（すなわち、機器による重篤な有害作用及び／又は本試験の中止に至った機器による有害作用）がありましたか？」が「No」であった被験者を集計した。Week 8 では 2 本の自己注射をし、1 本につき 1 回前述の質問に回答した。1 回の来院での 2 本の注射に対する質問の回答が異なる場合、悪い回答の方を当該来院時の評価とした。1 回の来院で 2 本中 1 本のみしか注射に対する質問の回答がなかった場合、被験者をノンレスポンダーとして集計した。 自己注射未実施の被験者は、要約統計の対象とはしなかった。安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者数及び割合は、製剤別に集計し、各製剤の投与頻度別の集計も示した。また、正確二項検定に基づく 90%信頼区間を算出した。 副次評価項目： 副次評価項目は、ベースラインの自己注射について、主要評価項目と同様に解析した。

項目	内容
統計解析方法 (続き)	薬物動態： PK 解析は、治験実施計画書改訂後（0.1 版）に欧州で登録された被験者を対象に、製剤別の解析対象集団（PK-PPS-s 又は PK-PPS-a）を用いて記述的に要約した。投与方法別（自己注射又は医療従事者による注射）、投与部位別（腹部又は大腿部）及び BMI 三分位カテゴリ別に各自己注射用製剤のデータを解析した。BMI 三分位カテゴリは、ベースラインの BMI 値を用い、各製剤別の解析対象集団（PK-PPS-s 及び PK-PPS-a）の三分位値から定義した。 血漿中 BKZ 濃度については、幾何平均値、幾何変動係数、幾何平均値の 95%信頼区間、中央値、最小値及び最大値を用いて記述統計量を算出した。すべての PK 評価項目は実測値に基づき要約し、欠測値の補完は行わなかった。 自己注射又は医療従事者による注射の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を解析するため、本試験期間を通して、注射前の PK 検体を採取した。BKZ 320mg Q4W 群では、ベースライン及び Week 8 の注射前に採取した PK 検体に基づいて医療従事者による注射時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を、Week 4 及び Week 12 の注射前に採取した PK 検体に基づいて自己注射による注射時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を算出した。BKZ 320mg Q8W 群では、ベースラインの注射前に採取した PK 検体に基づいて医療従事者による注射時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を、Week 8 及び Week 16 の注射前に採取した PK 検体に基づいて自己注射による注射時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を算出した。なお、ベースラインの PK 検体は、PS0014 試験の先行試験の最終来院時の PK 検体とした。 安全性： PS0014 試験及び DV0006 試験では、すべての有害事象（重篤な有害事象を含む）を共通のデータベースで報告したが、自己注射用製剤の使用との関連があると判断された有害事象（治験責任医師の判断に基づく）のみ本試験で評価した。 自己注射用製剤の使用との関連がないと判断されたすべての有害事象（治験薬と関連ありと判断された有害事象及び重篤な有害事象を含む）は、PS0014 試験の安全性データと共に報告した。完全性のために、注射部位反応として分類された有害事象（MedDRA 高位語で「投与部位反応 NEC」又は「注射部位反応」に該当する有害事象）については、自己注射用製剤との関連の有無を一覧で示し、治験薬と関連ありと判断された有害事象の場合（治験責任医師の判断に基づく）、PS0014 試験の安全性データとしても報告した。 治験責任医師により自己注射用製剤と関連があると判断された有害事象は、機器による有害作用として集計した。すべての機器による有害作用のデータは一覧で示し、統計学的な検定は行わなかった。治験薬投与後に発現した機器による有害作用のみ、要約表に含めた。なお、治験薬投与後に発現した機器による有害作用は、本試験の治験薬の初回自己注射日以降、最終自己注射 7 日後までに発現した事象と定義した。
治験責任医師	24 名
治験実施医療機関	24 医療機関［欧州（ドイツ、ハンガリー及びポーランド）及び日本］
公表文献	なし
治験実施期間	2019 年 3 月～2019 年 11 月

図 7.4-1　試験デザインの概要（日本）



SFU：安全性追跡調査
Note: Phase 3 feeder studies included PS0008, PS0009, and PS0013.
Note: Study participants received 320mg bimekizumab either Q4W or every 8 weeks. Bimekizumab was self-administered only at Baseline and at Week 8 (study personnel administered bimekizumab at Week 4 for study participants in the Q4W dosing arm in DV0006 and at all other PS0014 visits).
DV0006 CSR In-text Figure 3-3

図 7.4-2　試験デザインの概要（欧州）



SFU：安全性追跡調査
Note: Phase 3 feeder studies included PS0008, PS0009, and PS0013.
Note: Study participants received bimekizumab 320mg either every 4 weeks or every 8 weeks. Bimekizumab was self-administered only at Baseline and at Week 8 (study personnel administered bimekizumab at all other visits).
Note: For the 1mL investigational device presentation cohort, study participants began the DV0006 substudy and the PS0014 study at the same time; therefore, Baseline for DV0006 corresponds to Baseline for PS0014.
DV0006 CSR In-text Figure 3-4

表 7.4-2　観察・検査実施スケジュール

来院 [a]/Week 実施項目	DV0006 試験期間					
	Visit 1 ベースライン/ 先行試験最終来院	Visit 2 Week 4	Visit 3 Week 8	Visit 3 [a] 電話連絡 (DV0006 試験 SFU) Week 9	Visit 4 [b] Week 12 [b]	Visit 5 [b] Week 16 [b]
DV0006 試験の文書同意取得及び PS0014 試験の評価	X					
選択/除外基準の確認	X					
身体検査 [c, d]	X				X	
体重	X					
バイタルサイン [e]	X	X	X			X
血液学的検査及び血液生化学検査	X	X	X			X
尿検査	X	X	X			X
尿中薬物スクリーニング	X					
12 誘導心電図	X					
妊娠検査 [f]	X	X	X		X	X
B 型肝炎ウイルス DNA [PS0014 試験 (日本) のみ] [g]	X	X	X			
胸部 X 線検査 [PS0014 試験 (日本) のみ]	X					
結核質問票	X				X	
血漿中 BKZ 濃度測定用採血 [h] (DV0006 試験 Week 4、8 及び 12 [b] のみ)	X	X [i]	X		X [i]	X [j]
抗 BKZ 抗体測定用採血 [h]	X					X
PASI	X	X	X		X	X
病変 BSA	X	X	X		X	X
IGA	X	X	X		X	X
DLQI	X					
PHQ-9	X	X	X			X
電子版 C-SSRS	X	X	X			X
mNAPSI [k]	X					
scalp-IGA [l]	X					
pp-IGA [m]	X					
EQ-5D-3L	X					
SF-36	X					
PGA	X					
PASE	X					
患者による関節疼痛評価 [PS0014 試験 (日本) のみ] [n]	X					

表 7.4-2　観察・検査実施スケジュール（続き）

来院 [a]/Week / 実施項目	DV0006 試験期間					
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 3 [a] 電話連絡 (DV0006 試験 SFU)	Visit 4 [b]	Visit 5 [b]
	ベースライン/ 先行試験最終来院	Week 4	Week 8	Week 9	Week 12 [b]	Week 16 [b]
PGADA [n]	X					
HAQ-DI [PS0014 試験 (日本) のみ] [n]	X					
腫脹及び圧痛関節数 (66/68 関節評価) [PS0014 試験 (日本) のみ] [n]	X					
医師による疾患活動性の全般的評価 [PS0014 試験 (日本) のみ] [n]	X					
WPAI-SHP v2.0	X					
併用薬	X	X	X	X	X	X
有害事象 [o]	X	X	X	X	X	X
自己注射用製剤の無作為割付け (DV0006 試験のみ)	X					
双方向自動応答技術	X	X	X		X	X
VAS 及び SIAQ のトレーニング (DV0006 試験のみ)	X					
自己注射前の SIAQ (DV0006 試験のみ) [p]	X					
自己注射トレーニング (DV0006 試験のみ)	X					
BKZ-TN を用いた医療従事者による注射 [q]		X [i]			X [i]	X
割り付けられた自己注射用製剤を用いた自己注射 (DV0006 試験のみ) [q, r]	X		X			
医療従事者による自己注射の評価 (DV0006 試験のみ)	X		X			
注射後の自己注射用製剤の構造的及び機械的品質に対する医療従事者の評価 (DV0006 試験のみ)	X		X			
VAS による注射部位疼痛評価 (DV0006 試験のみ)	X		X			
自己注射後の SIAQ (DV0006 試験のみ) [p]	X		X			
治験薬及び自己注射用製剤の説明 (DV0006 試験のみ)	X	X [i]	X		X [i]	X

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、HBV：B 型肝炎ウイルス、SFU：安全性追跡調査、SS：安全機能付シリンジ、TB：結核、TN：[redacted] シリンジ

a Visit windows of ±7 days from the first dose at all visits except Visit 3a (the SFU telephone call). The SFU telephone call window was 7 days after the last dose in the DV0006 substudy, ±3 days.

b For study participants enrolled in the EU after implementation of Protocol Amendment 0.1 only.

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

d The physical examination included the following systems: eyes, hair, and skin; respiratory; cardiovascular; and gastrointestinal.

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

f Pregnancy testing consisted of urine pregnancy tests at all visits. Pregnancy test results were negative prior to administering investigational medicinal product.

g Hepatitis B virus-DNA testing was performed only for study participants who were either HBV surface antibody-positive or HBV core antibody-positive (and negative for HBV surface antigen and HBV-DNA) at Screening in the feeder study.

h All blood samples were taken prior to dosing.
i This was only done for study participants who received bimekizumab Q4W.
j This was only done for study participants who received bimekizumab Q8W.
k The mNAPSI was only assessed in study participants with nail involvement at Baseline in the feeder studies.
l The scalp IGA was only assessed for those study participants with scalp involvement (scalp IGA score >0) at Baseline in the feeder studies.
m The pp-IGA was only assessed in study participants with palmoplantar involvement (pp-IGA score >0) at Baseline in the feeder studies.
n Only assessed for study participants with psoriatic arthritis at Baseline in the feeder studies.
o Adverse events not related to the device presentations were reported in PS0014 and adverse device effects and device deficiencies were reported in DV0006. A single safety database was used for both studies.
p Version 2.0 of the SIAQ was used to assess BKZ-SS-1mL, while Version 2.1was used to assess BKZ-AI-1mL (see DV0006 CSR Section 4.2.1).
q The dosing window was ±7 days relative to the scheduled dosing visit.
r The bimekizumab 320mg dose was administered as 2x160mg injections (using 2 BKZ-SS-1mL device presentations or 2 BKZ-AI-1mL device presentations).
DV0006 CSR In-text Table 3-2

7.4.2 被験者の構成

7.4.2.1 被験者の内訳

本試験の被験者の内訳（ES）を表 7.4-3 に示した。

合計 88 例が本試験を開始した。このうち、45 例が BKZ-SS-1mL に、43 例が BKZ-AI-1mL に無作為に割り付けられた。いずれの自己注射用製剤も試験を完了した被験者の割合は大きかった。

BKZ-SS-1mL に割り付けられた被験者のうち、43 例（95.6%）が試験を完了した。投与群別の内訳は BKZ 320mg Q8W 群が 9/9 例（100%）、BKZ 320mg Q4W 群が 34/36 例（94.4%）であった。2 例が試験を中止し、中止理由はいずれも同意撤回であった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。本試験を中止した被験者は、PS0014 試験への参加を継続することが可能であり、本試験を中止した 2 例は PS0014 試験を継続した。

BKZ-AI-1mL に割り付けられた被験者のうち、43 例（100%）が試験を完了した。投与群別の内訳は BKZ 320mg Q8W 群が 11/11 例（100%）、BKZ 320mg Q4W 群が 32/32 例（100%）であった。

表 7.4-3 被験者の内訳−ES

	BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
	BKZ 320mg Q8W 群 N=9 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=36 n (%)	全被験者 N=45 n (%)	BKZ 320mg Q8W 群 N=11 n (%)	BKZ 320mg Q4W 群 N=32 n (%)	全被験者 N=43 n (%)
試験開始	9 (100)	36 (100)	45 (100)	11 (100)	32 (100)	43 (100)
試験完了	9 (100)	34 (94.4)	43 (95.6)	11 (100)	32 (100)	43 (100)
試験中止	0	2 (5.6)	2 (4.4)	0	0	0
試験中止の主な中止理由						
同意撤回	0	2 (5.6)	2 (4.4)	0	0	0

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、ES：登録解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
Note: Study participants were summarized according to assigned PS0014 treatment at DV0006 Baseline.
DV0006 CSR Table 1.2

7.4.3 被験者背景

7.4.3.1 人口統計学的特性

本試験の人口統計学的特性（SS-s 及び SS-a）を表 7.4-4 に示した。

本試験の SS-s 及び SS-a の人口統計学的特性は、第 III 相先行試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）の人口統計学的特性と全体的に一致していた。

SS-s 及び SS-a の全被験者の平均年齢は、それぞれ 46.6 歳（範囲：24〜69 歳）及び 45.2 歳（範囲：18〜67 歳）であった。被験者は男性（SS-s で 75.6%及び SS-a で 81.4%、以下同順）、白人（80.0%及び 79.1%）及び非ヒスパニック又は非ラテン系（SS-s 及び SS-a 共に 100%）が多かった。SS-s 及び SS-a の全被験者の平均体重は、それぞれ 86.18kg 及び 87.57kg、平均 BMI は、それぞれ 28.80kg/m^2 及び 28.94kg/m^2 であった。SS-s 及び SS-a の全被験者で、欧州で本試験に登録された被験者は、それぞれ 36 例（80.0%）及び 34 例（79.1%）、アジア（日本のみ）で本試験に登録された被験者は、それぞれ 9 例（20.0%）及び 9 例（20.9%）であった。本試験に参加した欧州諸国は、ドイツ、ハンガリー及びポーランドであり、多くの被験者はポーランドで登録された。

表 7.4-4　人口統計学的特性−SS-s 及び SS-a

		BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
		BKZ 320mg Q8W 群 N=9	BKZ 320mg Q4W 群 N=36	全被験者 N=45	BKZ 320mg Q8W 群 N=11	BKZ 320mg Q4W 群 N=32	全被験者 N=43
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	36.3 (11.7)	49.1 (11.8)	46.6 (12.8)	46.8 (11.7)	44.6 (12.4)	45.2 (12.2)
	中央値	33.0	48.5	48.0	51.0	44.0	44.0
	最小値, 最大値	24, 60	27, 69	24, 69	24, 63	18, 67	18, 67
年齢カテゴリー[a]、n (%)	18 歳以下	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (2.3)
	19～65 歳未満	9 (100)	32 (88.9)	41 (91.1)	11 (100)	30 (93.8)	41 (95.3)
	65 歳以上	0	4 (11.1)	4 (8.9)	0	1 (3.1)	1 (2.3)
性別、n (%)	男性	5 (55.6)	29 (80.6)	34 (75.6)	9 (81.8)	26 (81.3)	35 (81.4)
	女性	4 (44.4)	7 (19.4)	11 (24.4)	2 (18.2)	6 (18.8)	8 (18.6)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	75.34 (17.50)	88.89 (19.57)	86.18 (19.76)	82.93 (19.40)	89.17 (17.01)	87.57 (17.63)
	中央値	72.30	89.90	87.80	88.00	92.00	92.00
	最小値, 最大値	45.7, 100.0	53.0, 132.0	45.7, 132.0	57.5, 109.5	59.0, 121.8	57.5, 121.8
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	170.08 (7.93)	173.48 (9.10)	172.80 (8.90)	171.86 (9.66)	174.49 (8.94)	173.82 (9.08)
	中央値	170.00	172.00	172.00	170.00	174.55	174.00
	最小値, 最大値	153.2, 178.0	154.0, 193.0	153.2, 193.0	159.0, 188.0	154.0, 191.0	154.0, 191.0
BMI (kg/m^2)	平均値 (標準偏差)	25.84 (4.95)	29.53 (6.41)	28.80 (6.27)	27.76 (4.55)	29.35 (5.70)	28.94 (5.42)
	中央値	25.02	29.43	28.85	27.47	28.40	28.25
	最小値, 最大値	19.5, 33.6	19.5, 44.6	19.5, 44.6	21.7, 35.9	20.5, 44.3	20.5, 44.3
BMI カテゴリ、n (%)	$25kg/m^2$ 未満	4 (44.4)	10 (27.8)	14 (31.1)	4 (36.4)	7 (21.9)	11 (25.6)
	$25～30kg/m^2$ 未満	2 (22.2)	10 (27.8)	12 (26.7)	3 (27.3)	10 (31.3)	13 (30.2)
	$30kg/m^2$ 以上	3 (33.3)	16 (44.4)	19 (42.2)	4 (36.4)	15 (46.9)	19 (44.2)
	PK-PPS-s 又は PK-PPS-a の被験者数	1	20	21	0	16	16
PK-PPS-s の BMI 三分位カテゴリ、n (%) [b]	$27.46kg/m^2$ 以下	0	7 (35.0)	7 (33.3)	—	—	—
	$27.46kg/m^2$ 超～$32.25kg/m^2$ 以下	1 (100)	6 (30.0)	7 (33.3)	—	—	—
	$32.25kg/m^2$ 超	0	7 (35.0)	7 (33.3)	—	—	—
PK-PPS-a の BMI 三分位カテゴリ、n (%) [b]	$26.11kg/m^2$ 以下	—	—	—	0	5 (31.3)	5 (31.3)
	$26.11kg/m^2$ 超～$32.95kg/m^2$ 以下	—	—	—	0	6 (37.5)	6 (37.5)
	$32.95kg/m^2$ 超	—	—	—	0	5 (31.3)	5 (31.3)

表 7.4-4　人口統計学的特性−SS-s 及び SS-a（続き）

		BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
		BKZ 320mg Q8W 群 N=9	BKZ 320mg Q4W 群 N=36	全被験者 N=45	BKZ 320mg Q8W 群 N=11	BKZ 320mg Q4W 群 N=32	全被験者 N=43
人種、n (%)	アジア人	1 (11.1)	8 (22.2)	9 (20.0)	2 (18.2)	7 (21.9)	9 (20.9)
	白人	8 (88.9)	28 (77.8)	36 (80.0)	9 (81.8)	25 (78.1)	34 (79.1)
民族、n (%)	ヒスパニック又はラテン系	0	0	0	0	0	0
	非ヒスパニック又は非ラテン系	9 (100)	36 (100)	45 (100)	11 (100)	32 (100)	43 (100)
実施国、n (%)	ドイツ	1 (11.1)	6 (16.7)	7 (15.6)	2 (18.2)	5 (15.6)	7 (16.3)
	ハンガリー	3 (33.3)	5 (13.9)	8 (17.8)	0	5 (15.6)	5 (11.6)
	日本	1 (11.1)	8 (22.2)	9 (20.0)	2 (18.2)	7 (21.9)	9 (20.9)
	ポーランド	4 (44.4)	17 (47.2)	21 (46.7)	7 (63.6)	15 (46.9)	22 (51.2)
地域、n (%)	ヨーロッパ	8 (88.9)	28 (77.8)	36 (80.0)	9 (81.8)	25 (78.1)	34 (79.1)
	アジア	1 (11.1)	8 (22.2)	9 (20.0)	2 (18.2)	7 (21.9)	9 (20.9)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、SS-a：BKZ-AI-1mL の安全性解析対象集団、SS-s：BKZ-SS-1mL の安全性解析対象集団

Note: Age was summarized from the age at the time of feeder study entry. All study participants enrolled in DV0006 were older than 18 years at the time point of enrollment. Weight was summarized based on the last visit in the feeder study/DV0006 Baseline Visit.

a clinicaltrials.gov age categories.

b Percentages were based on the number of study participants in the PK-PPS-s (for BKZ-SS-1mL) or PK-PPS-a (for BKZ-AI-1mL).

DV0006 CSR Table 3.1a、Table 3.1b

7.4.3.2　疾患特性

ベースラインの疾患特性を表 7.4-5（SS-s）及び表 7.4-6（SS-a）に示した。

SS-s の全被験者の罹病期間の平均値及び中央値は 19.0 年及び 17.5 年、SS-a の全被験者の罹病期間の平均値及び中央値は 19.3 年及び 16.1 年であった。

表 7.4-5　ベースラインの疾患特性−SS-s

		BKZ 320mg Q8W 群 N=9	BKZ 320mg Q4W 群 N=36	全被験者 N=45
罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	17.2 (8.9)	19.5 (12.3)	19.0 (11.6)
	中央値	16.3	17.5	17.5
	最小値，最大値	7, 30	2, 54	2, 54
罹病期間、n (%) [a]	中央値 (17.45 年) 未満	5 (55.6)	17 (47.2)	22 (48.9)
	中央値 (17.45 年) 以上	4 (44.4)	19 (52.8)	23 (51.1)

BKZ：ビメキズマブ、SS-s：BKZ-SS-1mL の安全性解析対象集団
Note: Duration of disease (years) was calculated based on the date of enrollment in DV0006.
a Cut point for median duration of disease was taken from median value within the SS-s.
DV0006 CSR Table 3.2a

表 7.4-6　ベースラインの疾患特性−SS-a

		BKZ 320mg Q8W 群 N=11	BKZ 320mg Q4W 群 N=32	全被験者 N=43
罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	23.3 (14.6)	17.9 (12.4)	19.3 (13.0)
	中央値	18.5	15.8	16.1
	最小値，最大値	3, 48	2, 56	2, 56
罹病期間、n (%) [a]	中央値 (16.05 年) 未満	5 (45.5)	16 (50.0)	21 (48.8)
	中央値 (16.05 年) 以上	6 (54.5)	16 (50.0)	22 (51.2)

BKZ：ビメキズマブ、SS-a：BKZ-AI-1mL の安全性解析対象集団
Note: Duration of disease (years) was calculated based on the date of enrollment in DV0006.
a Cut point for median duration of disease was taken from median value within the SS-a.
DV0006 CSR Table 3.2b

7.4.4　自己注射の評価

7.4.4.1　主要評価項目

Week 8 に安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合［FAS-s 及び FAS-a（OC）］を表 7.4-7 に示した。

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL 共に、それぞれ FAS-s 及び FAS-a のうち、Week 8 に 1 本以上自己注射した被験者を主要評価項目の評価対象とした。BKZ-SS-1mL では、評価対象の 43 例すべて（100%）が、Week 8 に BKZ-SS-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。BKZ 320mg Q4W 群の 2 例（いずれも外国人被験者）が、Week 8 より前に本試験を中止した（DV0006 CSR Listing 1.1.1、Listing 1.1.2、Listing 1.1.4）。

BKZ-AI-1mL では、評価対象の 43 例すべて（100%）が、Week 8 に BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。

表 7.4-7　Week 8 に安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合–FAS-s 及び FAS-a（OC）

	BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
	BKZ 320mg Q8W 群 N=9	BKZ 320mg Q4W 群 N=36	全被験者 N=45	BKZ 320mg Q8W 群 N=11	BKZ 320mg Q4W 群 N=32	全被験者 N=43
n/Nsub (%)	9/9 (100)	34/34 (100)	43/43 (100)	11/11 (100)	32/32 (100)	43/43 (100)
90%信頼区間	71.7, 100	91.6, 100	93.3, 100	76.2, 100	91.1, 100	93.3, 100

ADE：機器による有害作用、AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SS：安全機能付シリンジ

Note: n=number of study participants who had an empty device presentation container after self-injection and who had no ADEs that would preclude continued use of the device presentation for self-injection in both of the injections administered.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with at least 1 self-injection administered at Week 8. Two study participants in the BKZ 320mg Q4W group who used BKZ-SS-1mL had discontinued the substudy prior to Week 8 (DV0006 CSR Listing 1.1.1).

Note: Percentage of study participants at Week 8 corresponded to the primary outcome.

Note: Confidence intervals were calculated by the exact binomial method.

DV0006 CSR Table 4.1a、Table 4.1b

7.4.4.2　副次評価項目

ベースラインに安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合［FAS-s 及び FAS-a（OC）］を表 7.4-8 に示した。

FAS-s の全被験者（45 例）が、ベースラインに BKZ-SS-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。

FAS-a の全被験者（43 例）が、ベースラインに BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった。

表 7.4-8　ベースラインに安全かつ効果的な自己注射が可能であった被験者の割合–FAS-s 及び FAS-a（OC）

	BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
	BKZ 320mg Q8W 群 N=9	BKZ 320mg Q4W 群 N=36	全被験者 N=45	BKZ 320mg Q8W 群 N=11	BKZ 320mg Q4W 群 N=32	全被験者 N=43
n/Nsub (%)	9/9 (100)	36/36 (100)	45/45 (100)	11/11 (100)	32/32 (100)	43/43 (100)
90%信頼区間	71.7, 100	92.0, 100	93.6, 100	76.2, 100	91.1, 100	93.3, 100

ADE：機器による有害作用、AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SS：安全機能付シリンジ

Note: n=number of study participants who had an empty device presentation container after self-injection and who had no ADEs that would preclude continued use of the device presentation for self-injection in both of the injections administered.

Note: In the n/Nsub (%) row, Nsub represents the number of study participants with at least 1 injection administered at Baseline.

Note: Percentage of study participants at Baseline corresponded to the secondary outcome.

Note: Confidence intervals were calculated by the exact binomial method.

DV0006 CSR Table 4.1a、Table 4.1b

7.4.4.3　その他の評価項目

7.4.4.3.1　SIAQ による自己注射評価

SIAQ スコアの範囲は 0 から 10 であり、スコアが高いほど自己注射に対する自信及び満足度が高く、自己注射に対する懸念が少ないことを示す。

7.4.4.3.1.1　ベースラインの自己注射前の SIAQ の回答

ベースラインの自己注射前の SIAQ の回答［FAS-s 及び FAS-a（OC）］を表 7.4-9 に示した。

FAS-s 及び FAS-a 共に、3 つの下位尺度のうち、注射についての感情及び投与方法に対する満足度の自己注射前の SIAQ スコアの中央値は 7.5 以上と高かった。自信の自己注射前の SIAQ スコアの中央値は 5.8～6.7 であった。

表 7.4-9　ベースラインの自己注射前の SIAQ の回答−FAS-s 及び FAS-a（OC）

	BKZ-SS-1mL [a]			BKZ-AI-1mL [b]		
	BKZ 320mg Q8W 群 N=9	BKZ 320mg Q4W 群 N=36	全被験者 N=45	BKZ 320mg Q8W 群 N=11	BKZ 320mg Q4W 群 N=32	全被験者 N=43
注射についての感情						
n	9	36	45	10	29	39
平均値 (標準偏差)	7.2 (2.9)	8.7 (2.0)	8.4 (2.2)	7.4 (3.3)	7.8 (2.4)	7.7 (2.6)
中央値 (最小値, 最大値)	7.5 (3, 10)	10.0 (2, 10)	10.0 (2, 10)	9.2 (1, 10)	7.5 (3, 10)	8.3 (1, 10)
自信						
n	9	36	45	10	29	39
平均値 (標準偏差)	6.2 (2.6)	6.0 (2.5)	6.1 (2.5)	4.9 (4.0)	5.8 (2.5)	5.6 (2.9)
中央値 (最小値, 最大値)	5.8 (2, 10)	6.3 (0, 10)	5.8 (0, 10)	6.3 (0, 10)	6.7 (0, 10)	6.7 (0, 10)
投与方法に対する満足度						
n	9	36	45	10	29	39
平均値 (標準偏差)	8.3 (1.8)	8.0 (2.0)	8.1 (1.9)	7.0 (3.3)	7.9 (1.8)	7.7 (2.2)
中央値 (最小値, 最大値)	7.5 (5, 10)	7.5 (3, 10)	7.5 (3, 10)	7.5 (0, 10)	7.5 (5, 10)	7.5 (0, 10)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SS：安全機能付シリンジ
Note: Subscale scores ranged from 0 to 10; higher scores indicated more confidence, higher satisfaction, and fewer concerns with self-injections.
a Version 2.0 of the SIAQ was used to assess BKZ-SS-1mL.
b Version 2.1 of the SIAQ was used to assess BKZ-AI-1mL.
DV0006 CSR Table 4.2a、Table 4.2b

7.4.4.3.1.2　ベースライン及び Week 8 の自己注射後の SIAQ の回答

ベースライン及び Week 8 の自己注射後の SIAQ の回答［FAS-s 及び FAS-a（OC）］を表 7.4-10 に示した。

BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射に対する被験者の評価は、全体的に肯定的な結果であった。FAS-s 及び FAS-a 共に、6 つの下位尺度のうち、注射についての感情、自己イメージ、注射部位反応、使いやすさ及び投与方法に対する満足度の自己注射後の SIAQ スコアの中央値は 7.5 以上と高かった（FAS-s の BKZ 320mg Q8W 群のベースラインの投与方法に対する満足度の中央値が 6.1 であったことを除く）。自信の自己注射後の SIAQ スコアの中央値は 5.0～7.5 であった。いずれの下位尺度も自己注射後の SIAQ スコアの中央値は、ベースラインと Week 8 で同程度であった。FAS-s 及び FAS-a 共に、自己注射前及び後の両方に共通する 3 つの下位尺度（注射についての感情、自信及び投与方法に対する満足度）の SIAQ スコアの中央値は、ベースラインの自己注射前と比較して、ベースライン及び Week 8 の自己注射後で同程度又はそれ以上高かった。

表 7.4-10　ベースライン及び Week 8 の自己注射後の SIAQ の回答–FAS-s 及び FAS-a（OC）

	BKZ-SS-1mL [a]			BKZ-AI-1mL [b]		
	BKZ 320mg Q8W 群 N=9	BKZ 320mg Q4W 群 N=36	全被験者 N=45	BKZ 320mg Q8W 群 N=11	BKZ 320mg Q4W 群 N=32	全被験者 N=43
ベースライン						
注射についての感情						
n	9	35	44	9	28	37
平均値 (標準偏差)	7.9 (2.4)	9.0 (1.7)	8.7 (1.9)	7.9 (2.7)	8.2 (2.1)	8.1 (2.2)
中央値 (最小値, 最大値)	8.3 (3, 10)	10.0 (4, 10)	10.0 (3, 10)	10.0 (3, 10)	8.3 (3, 10)	8.3 (3, 10)
自己イメージ						
n	9	35	44	9	28	37
平均値 (標準偏差)	8.3 (1.8)	9.3 (1.3)	9.1 (1.4)	9.4 (1.1)	9.6 (1.4)	9.5 (1.3)
中央値 (最小値, 最大値)	7.5 (5, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (8, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (5, 10)
自信						
n	9	35	44	9	28	37
平均値 (標準偏差)	6.3 (2.4)	6.2 (2.6)	6.2 (2.5)	4.5 (3.4)	6.7 (2.2)	6.2 (2.6)
中央値 (最小値, 最大値)	5.8 (3, 10)	7.5 (0, 10)	7.1 (0, 10)	5.0 (0, 8)	7.5 (0, 10)	7.5 (0, 10)
注射部位反応						
n	9	35	44	9	28	37
平均値 (標準偏差)	8.8 (1.1)	9.4 (0.9)	9.3 (1.0)	9.2 (0.6)	9.4 (0.5)	9.4 (0.5)
中央値 (最小値, 最大値)	9.1 (7, 10)	9.7 (5, 10)	9.7 (5, 10)	9.4 (8, 10)	9.4 (8, 10)	9.4 (8, 10)
使いやすさ						
n	9	35	44	9	28	37
平均値 (標準偏差)	7.4 (2.1)	8.2 (1.6)	8.0 (1.7)	9.2 (1.2)	8.6 (1.2)	8.7 (1.3)
中央値 (最小値, 最大値)	7.6 (4, 10)	8.4 (3, 10)	8.0 (3, 10)	10.0 (7, 10)	8.8 (5, 10)	8.8 (5, 10)
投与方法に対する満足度						
n	9	35	44	9	28	37
平均値 (標準偏差)	6.7 (1.7)	7.6 (1.6)	7.4 (1.6)	7.8 (1.8)	8.1 (1.7)	8.0 (1.7)
中央値 (最小値, 最大値)	6.1 (4, 10)	7.5 (3, 10)	7.5 (3, 10)	7.5 (5, 10)	8.2 (4, 10)	8.2 (4, 10)
Week 8						
注射についての感情						
n	9	34	43	10	30	40
平均値 (標準偏差)	8.4 (2.4)	8.3 (2.3)	8.3 (2.3)	8.2 (1.5)	8.5 (1.6)	8.4 (1.5)
中央値 (最小値, 最大値)	10.0 (4, 10)	10.0 (2, 10)	10.0 (2, 10)	7.5 (6, 10)	8.8 (5, 10)	8.3 (5, 10)
自己イメージ						
n	9	34	43	10	30	40
平均値 (標準偏差)	8.6 (1.8)	9.3 (1.4)	9.1 (1.5)	8.3 (2.4)	9.4 (1.3)	9.1 (1.7)
中央値 (最小値, 最大値)	10.0 (5, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (5, 10)	10.0 (5, 10)
自信						
n	9	34	43	10	30	40
平均値 (標準偏差)	5.7 (2.5)	7.0 (2.1)	6.8 (2.3)	6.8 (2.0)	6.6 (2.6)	6.7 (2.5)
中央値 (最小値, 最大値)	5.0 (1, 10)	7.5 (3, 10)	7.5 (1, 10)	7.5 (3, 10)	7.5 (0, 10)	7.5 (0, 10)
注射部位反応						
n	9	34	43	10	30	40
平均値 (標準偏差)	9.5 (0.8)	9.3 (1.8)	9.3 (1.6)	9.2 (0.8)	9.3 (0.6)	9.3 (0.7)
中央値 (最小値, 最大値)	10.0 (8, 10)	10.0 (0, 10)	10.0 (0, 10)	9.1 (8, 10)	9.4 (8, 10)	9.4 (8, 10)
使いやすさ						
n	9	34	43	10	30	40
平均値 (標準偏差)	7.8 (2.0)	8.5 (1.2)	8.4 (1.4)	8.6 (1.5)	8.4 (1.4)	8.5 (1.4)
中央値 (最小値, 最大値)	8.0 (4, 10)	8.8 (5, 10)	8.8 (4, 10)	9.0 (6, 10)	8.2 (6, 10)	8.4 (6, 10)
投与方法に対する満足度						
n	9	34	43	10	30	40
平均値 (標準偏差)	7.5 (2.2)	7.4 (1.8)	7.4 (1.9)	8.0 (2.0)	8.1 (1.6)	8.1 (1.7)
中央値 (最小値, 最大値)	7.9 (4, 10)	7.7 (1, 10)	7.9 (1, 10)	8.9 (4, 10)	8.2 (4, 10)	8.2 (4, 10)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SS：安全機能付シリンジ

Note: Subscale scores ranged from 0 to 10; higher scores indicated more confidence, higher satisfaction, and fewer concerns with self-injections.

Note: For 1 study participant in the FAS-s, the incorrect version of the SIAQ was completed in relation to the assigned device type (auto-injector vs safety syringe); therefore question 11 from this study participant was not included in any summary statistics (DV0006 CSR Listing 6.3.2a).
a Version 2.0 of the SIAQ was used to assess BKZ-SS-1mL.
b Version 2.1 of the SIAQ was used to assess BKZ-AI-1mL.
DV0006 CSR Table 4.3a、Table 4.3b

7.4.4.3.2 VAS による注射部位疼痛評価

ベースライン及び Week 8 の VAS による注射部位疼痛評価［FAS-s 及び FAS-a（OC）］を表 7.4-11 に示した。

VAS による注射部位疼痛は、スコアの範囲を 0（疼痛なし）から 100（最もひどい疼痛）として評価された。

ベースライン（初回自己注射）の VAS による注射部位疼痛の中央値は、FAS-s の全被験者で 7.5 及び FAS-a の全被験者で 20.0 であった。Week 8（2 回目自己注射）の VAS による注射部位疼痛の中央値は、FAS-s の全被験者で 7.0 及び FAS-a の全被験者で 20.0 であった。Week 8 のベースラインからの VAS による注射部位疼痛の中央値の変化量は、FAS-s 及び FAS-a の全被験者共に小さかった（それぞれ 0.0 及び 0.5）。これらの VAS による注射部位疼痛評価から、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射は注射部位疼痛の程度が低いことが示された。

表 7.4-11 ベースライン及び Week 8 の VAS による注射部位疼痛評価−FAS-s 及び FAS-a（OC）

			BKZ-SS-1mL			BKZ-AI-1mL		
			BKZ 320mg Q8W 群 N=9	BKZ 320mg Q4W 群 N=36	全被験者 N=45	BKZ 320mg Q8W 群 N=11	BKZ 320mg Q4W 群 N=32	全被験者 N=43
ベースライン	絶対値	n	9	35	44	9	28	37
		平均値 (標準偏差)	23.2 (26.6)	14.7 (20.3)	16.4 (21.7)	32.1 (28.6)	29.2 (26.3)	29.9 (26.5)
		中央値 (最小値, 最大値)	13.0 (0, 76)	6.0 (0, 76)	7.5 (0, 76)	23.0 (0, 79)	20.0 (0, 76)	20.0 (0, 79)
Week 8	絶対値	n	9	34	43	10	31	41
		平均値 (標準偏差)	18.2 (25.1)	13.0 (15.1)	14.1 (17.4)	31.2 (34.1)	27.0 (25.0)	28.0 (27.1)
		中央値 (最小値, 最大値)	6.0 (0, 75)	8.0 (0, 52)	7.0 (0, 75)	20.0 (0, 89)	16.0 (0, 78)	20.0 (0, 89)
	ベースラインからの変化量	n	9	34	43	9	27	36
		平均値 (標準偏差)	−5.0 (18.5)	−1.6 (16.1)	−2.3 (16.4)	0.3 (31.9)	−2.1 (24.2)	−1.5 (25.9)
		中央値 (最小値, 最大値)	−1.0 (−51, 18)	0.5 (−45, 36)	0.0 (−51, 36)	5.0 (−71, 36)	−3.0 (−60, 57)	0.5 (−71, 57)

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、FAS-a：BKZ-AI-1mL の最大の解析対象集団、FAS-s：BKZ-SS-1mL の最大の解析対象集団、OC：欠測値の補完を行わないデータ、SS：安全機能付シリンジ、VAS：視覚的アナログ尺度
Note: Higher values indicated more severe pain during injection.
DV0006 CSR Table 4.4a、Table 4.4b

7.4.4.3.3 注射後の自己注射製剤の構造的及び機械的品質

本試験で用いた 176 個の BKZ-SS-1mL 及び 172 個の BKZ-AI-1mL のうち、注射後の構造的及び機械的品質の問題が報告されたものはなかった。自己注射後、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の構造的及び機械的品質は維持され、いずれの自己注射用製剤も目的どおりに機能した。

7.4.5　薬物動態

薬物動態の評価は、治験実施計画書改訂後（0.1 版）に欧州で登録された被験者を対象に実施した（日本人被験者での薬物動態評価は実施していない）。

7.4.5.1　血漿中 BKZ 濃度トラフ値

BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL で BKZ 320mg Q4W を投与した時の各来院時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（PK-PPS-s 及び PK-PPS-a）を表 7.4-12 に、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の箱ひげ図をそれぞれ図 7.4-3（PK-PPS-s）及び図 7.4-4（PK-PPS-a）に示した。

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

本試験の BKZ 320mg Q8W 群では、PK-PPS-s は 1 例のみで、PK-PPS-a では被験者がなく、データが限られた（DV0006 CSR Table 5.1a、Table 5.1b）。

PK-PPS-s の BKZ 320mg Q4W 群では、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、Week 4（初回自己注射 4 週後）で 21.775μg/mL 及び Week 12（2 回目自己注射 4 週後）で 18.325μg/mL であり、ベースライン（先行試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による最終注射 4 週後）で 21.112μg/mL 及び Week 8（本試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による初回注射 4 週後）で 21.037μg/mL であった。PK-PPS-a の BKZ 320mg Q4W 群では、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、Week 4（初回自己注射 4 週後）で 19.046μg/mL 及び Week 12（2 回目自己注射 4 週後）で 16.036μg/mL であり、ベースライン（先行試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による最終注射 4 週後）で 16.048μg/mL 及び Week 8（本試験の BKZ-TN を用いた医療従事者による初回注射 4 週後）で 18.642μg/mL であった。

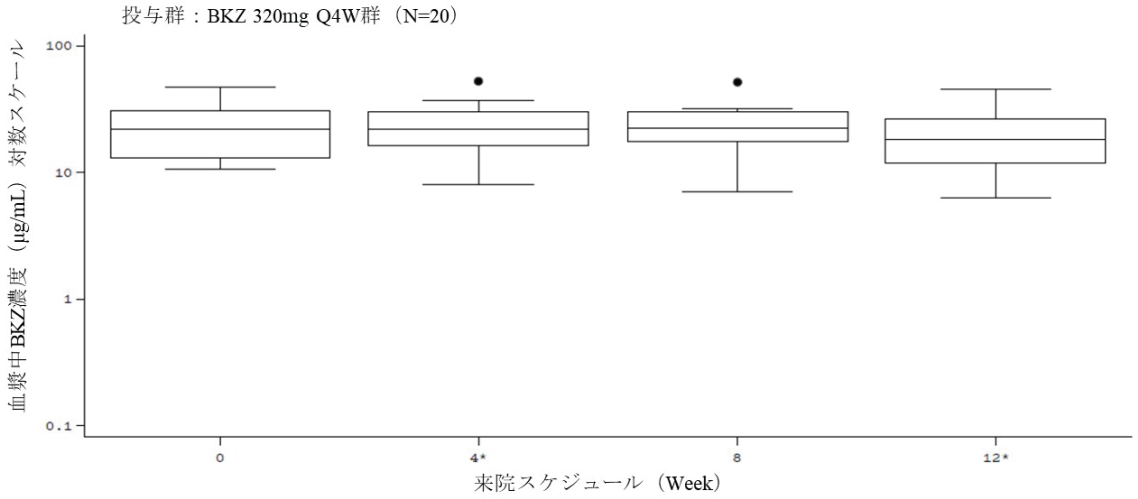
表 7.4-12　BKZ 320mg Q4W 群の各来院時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値 (μg/mL)−PK-PPS-s 及び PK-PPS-a

来院	統計量	BKZ-SS-1mL BKZ 320mg Q4W 群 N=20	BKZ-AI-1mL BKZ 320mg Q4W 群 N=16
ベースライン	n	20	15
	幾何平均値	21.112	16.048
	幾何変動係数 (%)	51.7	49.0
Week 4 [a]	N	16	11
	幾何平均値	21.775	19.046
	幾何変動係数 (%)	49.7	55.1
Week 8	N	18	15
	幾何平均値	21.037	18.642
	幾何変動係数 (%)	50.0	39.8
Week 12 [a]	N	17	14
	幾何平均値	18.325	16.036
	幾何変動係数 (%)	55.0	48.6

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-a=BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means and CVs.
Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4, Week 12, and Week 16.

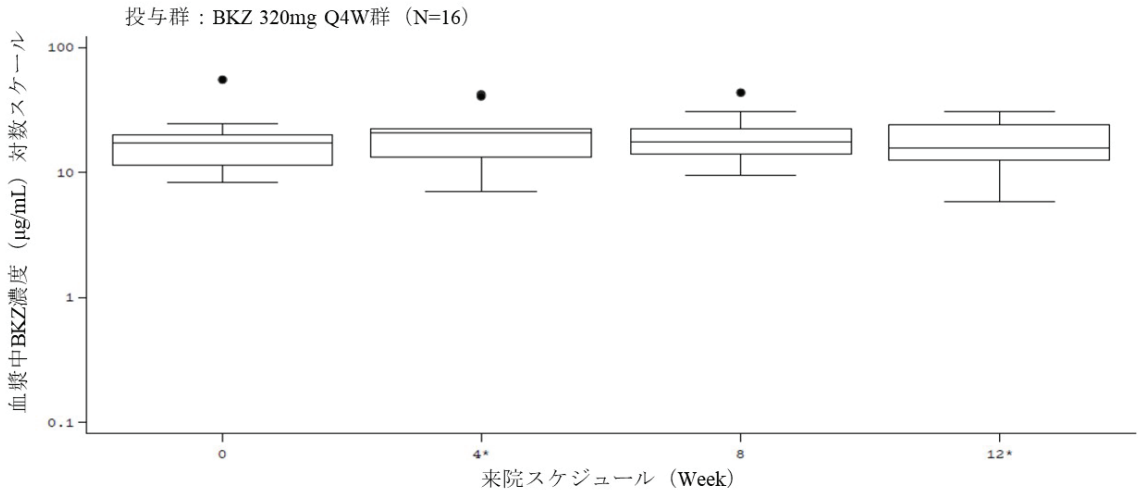
Note: Pharmacokinetic analyses in DV0006 were planned only for study participants enrolled in the EU after implementation of Protocol Amendment 0.1.
a Pharmacokinetic trough samples reflect self-injection using the assigned investigational device presentation at the previous administration 4 weeks prior.
DV0006 CSR Table 5.1a、Table 5.1b

図 7.4-3　BKZ-SS-1mL で BKZ 320mg Q4W を投与した時の各来院時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値の箱ひげ図−PK-PPS-s



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、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.
Note: Means, SDs, and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4, Week 12, and Week 16.
Note: Pharmacokinetic analyses in DV0006 were planned only for study participants enrolled in the EU after implementation of Protocol Amendment 0.1.
Note: Values greater or less than 1.5 times the interquartile range are displayed as black filled circles.
[*] Pharmacokinetic trough samples reflect self-injection using the assigned investigational device presentation at the previous administration 4 weeks prior.
DV0006 CSR Figure 1a

図 7.4-4 BKZ-AI-1mL で BKZ 320mg Q4W を投与した時の各来院時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値の箱ひげ図−PK-PPS-a



幾何平均値±95%信頼区間
AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means, SDs, and CVs.
Note: Means, SDs, and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4, Week 12, and Week 16.
Note: Pharmacokinetic analyses in DV0006 were planned only for study participants enrolled in the EU after implementation of Protocol Amendment 0.1.
Note: Values greater or less than 1.5 times the interquartile range are displayed as black filled circles.
[*] Pharmacokinetic trough samples reflect self-injection using the assigned investigational device presentation at the previous administration 4 weeks prior.
DV0006 CSR Figure 1b

7.4.5.2 投与方法別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値

7.4.5.2.1 投与部位

BKZ 320mg Q4W 群で BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を表 7.4-13（PK-PPS-s）及び表 7.4-14（PK-PPS-a）に示した。

PK-PPS-s の BKZ 320mg Q8W 群の 1 例は、ベースライン 8 週前の先行試験の医療従事者による最終注射は大腿部に行ったが、自己注射はすべて腹部に行った（DV0006 CSR Table 5.2a、Table 5.3a）。PK-PPS-a の BKZ 320mg Q8W 群は被験者なしであった（DV0006 CSR Table 5.2b、Table 5.3b）。

PK-PPS-s 及び PK-PPS-a の各 BKZ 320mg Q4W 群で認められた投与部位別（腹部又は大腿部）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の差は、全体的なばらつきの範囲内であった。ただし、各来院時点の各投与部位と製剤の組み合わせに含まれる被験者数は一部少なく限定的であった（PK-PPS-s：2〜11 例／投与部位／来院日、PK-PPS-a：2〜7 例／投与部位／来院日）。

表 7.4-13　BKZ 320mg Q4W 群の BKZ-SS-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−PK-PPS-s

来院	投与部位	統計量	自己注射	医療従事者による注射
BKZ 320mg Q4W 群 (N=20)				
Week 4 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	腹部	n	8	11
		幾何平均値	23.554	19.885
		幾何変動係数 (%)	33.8	58.0
	大腿部	n	7	2
		幾何平均値	19.070	33.413
		幾何変動係数 (%)	68.2	21.8
Week 12 (Week 8 に自己注射後) 又は Week 8 (Week 4 に医療従事者による注射後)	腹部	n	10	10
		幾何平均値	21.281	19.641
		幾何変動係数 (%)	35.9	48.5
	大腿部	n	6	6
		幾何平均値	14.420	26.401
		幾何変動係数 (%)	81.8	16.6

BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means and CVs.
Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4, Week 12, and Week 16.
Note: Pharmacokinetic analyses in DV0006 were planned only for study participants enrolled in the EU after implementation of Protocol Amendment 0.1.
Note: Different injection sites at one visit or injection site equal to “arm” were not considered for the injection groups.
DV0006 CSR Table 5.2a、Table 5.3a

表 7.4-14　BKZ 320mg Q4W 群の BKZ-AI-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−PK-PPS-a

来院	投与部位	統計量	自己注射	医療従事者による注射
BKZ 320mg Q4W 群 (N=16)				
Week 4 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	腹部	n	7	7
		幾何平均値	15.232	19.104
		幾何変動係数 (%)	44.6	53.7
	大腿部	n	4	2
		幾何平均値	28.162	13.400
		幾何変動係数 (%)	47.0	35.5
Week 12 (Week 8 に自己注射後) 又は Week 8 (Week 4 に医療従事者による注射後)	腹部	n	6	6
		幾何平均値	18.191	18.429
		幾何変動係数 (%)	43.9	27.1
	大腿部	n	5	6
		幾何平均値	17.386	16.174
		幾何変動係数 (%)	43.7	30.3

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means and CVs.
Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4, Week 12, and Week 16.
Note: Pharmacokinetic analyses in DV0006 were planned only for study participants enrolled in the EU after implementation of Protocol Amendment 0.1.
Note: Different injection sites at one visit or injection site equal to “arm” were not considered for the injection groups.
DV0006 Table 5.2b、Table 5.3b

7.4.5.2.2 BMI 三分位カテゴリ

BKZ 320mg Q4W 群で BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の BMI 三分位カテゴリ別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を表 7.4-15（PK-PPS-s）及び表 7.4-16（PK-PPS-a）に示した。

PK-PPS-s の BKZ 320mg Q8W 群の 1 例の BMI 三分位カテゴリは 27.46kg/m^2<BMI≤32.25kg/m^2 であった（DV0006 CSR Table 5.2a、Table 5.3a）。PK-PPS-a の BKZ 320mg Q8W 群は被験者なしであった（DV0006 CSR Table 5.2b、Table 5.3b）。

PK-PPS-s 及び PK-PPS-a の各 BKZ 320mg Q4W 群では、予想されたとおり、おおむね BMI 三分位の最も高いカテゴリで、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値が最も低かった。ただし、各来院時点の各 BMI 三分位カテゴリと製剤の組み合わせに含まれる被験者数が一部少なく限定的であった（PK-PPS-s：5～7 例／BMI 三分位カテゴリ／来院日、PK-PPS-a：2～6 例／BMI 三分位カテゴリ／来院日）。

BMI の異なる被験者が、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて、安全かつ効果的に BKZ 320mg を Q4W 又は Q8W で自己注射できることは重要である。BMI に関係なく、すべての被験者が主要評価項目を達成したことから、BMI の異なる被験者が BKZ を安全かつ効果的に自己注射（すなわち、全用量投与）できることが示された。被験者数が限られているものの、各 BMI 三分位カテゴリの血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、BKZ-TN を用いた医療従事者による注射後（すなわち、BKZ 320mg Q4W 群のベースライン及び Week 8）と BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射後（すなわち、BKZ 320mg Q4W 群の Week 4 及び Week 12）で同程度であった。

以上のことから、BMI の異なる被験者が BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて BKZ を安全かつ効果的に自己注射できることが、更に裏付けられた。

表 7.4-15 BKZ 320mg Q4W 群の BKZ-SS-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の BMI 三分位カテゴリ別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−PK-PPS-s

来院	BMI (kg/m^2)	統計量	自己注射	医療従事者による注射
BKZ 320mg Q4W 群 (N=20)				
Week 4 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	BMI≤27.46	n	6	7
		幾何平均値	23.511	22.800
		幾何変動係数 (%)	49.9	62.6
	27.46<BMI≤32.25	n	5	6
		幾何平均値	24.511	23.916
		幾何変動係数 (%)	44.3	45.7
	BMI>32.25	n	5	7
		幾何平均値	17.644	17.567
		幾何変動係数 (%)	57.9	46.9
Week 12 (Week 8 に自己注射後) 又は Week 8 (Week 4 に医療従事者による注射後)	BMI≤27.46	n	5	6
		幾何平均値	25.246	22.516
		幾何変動係数 (%)	50.8	76.0
	27.46<BMI≤32.25	n	5	6
		幾何平均値	21.035	22.120
		幾何変動係数 (%)	47.6	35.4
	BMI>32.25	n	7	6
		幾何平均値	13.209	18.692
		幾何変動係数 (%)	45.6	41.4

BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-s：BKZ-SS-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means and CVs.

Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4, Week 12, and Week 16.
Note: Pharmacokinetic analyses in DV0006 were planned only for study participants enrolled in the EU after implementation of Protocol Amendment 0.1.
Note: The 2 BMI tertiles were derived from the Baseline BMI values of study participants in the PK-PPS-s.
DV0006 CSR Table 5.2a、Table 5.3a

表 7.4-16　BKZ 320mg Q4W 群の BKZ-AI-1mL の自己注射後又は医療従事者による注射後の BMI 三分位カテゴリ別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−PK-PPS-a

来院	BMI (kg/m^2)	統計量	自己注射	医療従事者による注射
BKZ 320mg Q4W 群 (N=16)				
Week 4 (ベースラインに自己注射後) 又はベースライン (先行試験で医療従事者による注射後)	BMI≤26.11	n	2	4
		幾何平均値	40.945	22.888
		幾何変動係数 (%)	2.2	76.7
	26.11<BMI≤32.95	n	6	6
		幾何平均値	18.318	15.445
		幾何変動係数 (%)	25.7	35.5
	BMI>32.95	n	3	5
		幾何平均値	12.361	12.648
		幾何変動係数 (%)	58.4	24.8
Week 12 (Week 8 に自己注射後) 又は Week 8 (Week 4 に医療従事者による注射後)	BMI≤26.11	n	5	4
		幾何平均値	23.805	29.610
		幾何変動係数 (%)	38.7	30.3
	26.11<BMI≤32.95	n	4	6
		幾何平均値	15.259	18.375
		幾何変動係数 (%)	14.2	16.7
	BMI>32.95	n	5	5
		幾何平均値	11.241	13.100
		幾何変動係数 (%)	44.4	21.6

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS-a：BKZ-AI-1mL の治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means and CVs.
Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline and Week 8 and administered by study personnel at Week 4, Week 12, and Week 16.
Note: Pharmacokinetic analyses in DV0006 were planned only for study participants enrolled in the EU after implementation of Protocol Amendment 0.1.
Note: The 2 BMI tertiles were derived from the Baseline BMI values of study participants in the PK-PPS-a.
DV0006 CSR Table 5.2b、Table 5.3b

7.4.6　安全性

7.4.6.1　機器による有害作用

本試験では機器による有害作用の報告はなかった。いずれの自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を使用し、いずれの投与群（BKZ 320mg Q8W 群又は BKZ 320mg Q4W 群）の場合でも、治験薬投与後に発現した機器による有害作用、機器による重篤な有害作用、本試験の中止に至った機器による有害作用及び死亡の報告はなかった。試験を通じて、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた BKZ の自己注射の安全性及び忍容性は良好であった。

7.4.6.2 注射部位反応

BKZ-SS-1mL を用いた 1 例に注射部位反応の有害事象が報告されたが、自己注射用製剤と関連なし、非重篤、重症度は軽度と判断され、試験の中止には至らなかった（DV0006 CSR Listing 7.8a）。本事象は、有害事象として PS0014 試験データと共に報告する。

BKZ-AI-1mL では、注射部位反応の有害事象は報告されなかった（DV0006 CSR Listing 7.8b）。

7.4.7 結論

ベースライン（自己注射方法のトレーニング直後）及び Week 8（自己注射方法のトレーニング 8 週後）に BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて自己注射したすべての被験者（日本人被験者 18 例を含む）において、安全かつ効果的に自己注射が行われた。

SIAQ による評価では、ほとんどの被験者が、自己注射用製剤を用いた自己注射に関して肯定的な結果（被験者満足度、自信及び使いやすさを含む）を示した。ベースライン（注射前）の自己注射に対する受容度は高く、ベースライン及び Week 8 に BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて自己注射した後も高い受容度が維持された。

ベースライン及び Week 8 に BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて自己注射した後の VAS による注射部位疼痛のスコアは低かった。

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

自己注射用製剤別（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）、投与方法別（自己注射又は医療従事者による注射）及び投与部位別（大腿部又は腹部）の血漿中 BKZ 濃度において、全体的に臨床上で意味のある差は認められなかった。各 BMI 三分位カテゴリ内で、直近の投与が自己注射か医療従事者による注射かに関係なく、血漿中 BKZ 濃度トラフ値はおおむね同程度であった。

BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射の安全性及び忍容性は良好であった。本試験で、機器による有害作用は報告されなかった。