目次

1. 製品開発の根拠 8
1.1 目標適応症（乾癬性関節炎）の背景 8
1.2 目標適応症に対する現在の治療法 9
1.3 目標適応症に対する本剤開発の意義 10
1.4 乾癬性関節炎を対象とした第 III 相臨床開発プログラムの概略 11
1.5 目標適応症と推奨用量 18
1.6 試験デザインの検討 18
1.7 規制当局との治験相談に関わる経緯 20
1.7.1 米国及び欧州 20
1.7.2 日本 20
2. 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.1 製剤及び製造工程の開発の概要 22
2.2 BKZ 皮下投与時のバイオアベイラビリティ 22
2.3 上市後の使用予定製剤を用いた自己注射に関するデータ 23
2.3.1 上市後の使用予定製剤の開発 23
2.3.2 BKZ の自己注射に関するデータ 23
2.3.3 投与部位に関するデータ 24
2.3.4 日本人被験者の自己注射に関するデータ 24
3. 臨床薬理に関する概括評価 24
3.1 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした BKZ の臨床薬理 24
3.2 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした BKZ の薬物動態 25
3.3 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした免疫原性 26
3.4 乾癬性関節炎を有する被験者における用法・用量選択の根拠 27
3.4.1 第 III 相臨床試験の用法・用量選択に用いた母集団 PK/PD 解析 27
3.4.2 乾癬性関節炎患者における推奨用法・用量 28
3.4.3 中等度～重度の皮疹を有する乾癬性関節炎患者における推奨用量 30
4. 有効性の概括評価 34
4.1 主な試験デザイン 34
4.1.1 試験デザイン 34
4.1.2 有効性評価項目 35
4.1.3 統計手法 37
4.2 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 37
4.3 主な第 III 相臨床試験の有効性の結果 38
4.3.1 導入期間（Week 16 まで）の有効性結果 44
4.3.2 有効性の持続 48
4.3.3 参照群における有効性 49
4.3.4 部分集団における有効性 49
4.3.5 日本人集団における有効性 52
4.4 BKZ の自己注射 53
4.4.1 日本人集団における BKZ の自己注射 54
4.5 有効性の結論 54
5. 安全性の概括評価 55

5.1 安全性評価、試験対象集団の特性及び曝露状況 56
5.1.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 58
5.1.2 曝露状況 59
5.2 有害事象 59
5.2.1 有害事象の概要 59
5.2.2 比較的よくみられる有害事象 61
5.2.3 重篤な有害事象 62
5.2.3.1 死亡 62
5.2.3.2 その他の重篤な有害事象 62
5.2.4 その他の重要な有害事象 63
5.2.4.1 試験中止に至った有害事象 63
5.2.4.2 その他の注目すべき有害事象 63
5.2.5 血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象 76
5.2.6 抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象 77
5.2.7 その他の有害事象の解析（Pool S3） 77
5.2.8 機器による有害作用の解析 77
5.2.9 副作用 77
5.3 臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び心電図 78
5.4 部分集団解析 79
5.4.1 内因性要因 79
5.4.2 外因性要因 79
5.4.3 日本人集団の安全性 81
5.4.3.1 曝露状況、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性 81
5.4.3.2 有害事象 81
5.4.3.3 臨床検査値の評価 86
5.4.3.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 86
5.4.3.5 自己注射における安全性の結果 86
5.5 安全性に関連するその他の観察項目 86
5.6 市販後データ 87
5.7 安全性の結論 88
6. ベネフィットとリスクに関する結論 88
6.1 治療の背景 88
6.1.1 疾患又は症状 88
6.1.2 現行の治療 89
6.2 推奨用量 89
6.3 ベネフィット 90
6.4 リスク 91
6.5 ベネフィット・リスク評価 94
7. 参考文献 100

表

表 1-1 乾癬性関節炎を対象とした主要な第 III 相臨床試験の主な目的と結果の概要 14

表 1-2　本邦における乾癬性関節炎効能追加申請に関わる臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧 21
表 4-1　有効性併合解析の概要 37
表 4-2　PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 の導入期間（Week 16）における臨床反応の要約（RS） 42
表 5-1　安全性併合解析の概要 57
表 5-2　乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の有害事象の概要（Pool SP1 及び Pool SP2、承認申請時） 60
表 5-3　乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の有害事象の概要　（Pool SP2、承認申請時及び更新時） 61
表 5-4　副作用の頻度 78

図

図 1-1　乾癬性関節炎を対象とした主要な第 III 相臨床試験の概略 13
図 1-2　PA0012 試験（サブスタディの DV0004 試験を含む）の概略 17
図 3-1　BKZ 用量に対する Week 16 の ACR 改善達成確率のシミュレーション（CL0540 解析） 29
図 3-2　Week 16 の血漿中 BKZ 濃度（十分位数）に対する Week 16 の ACR 改善達成確率のシミュレーション（CL0540 解析） 30
図 3-3　BKZ 用量に対する Week 16 の PASI75 及び PASI90 改善率のシミュレーション（CL0540 解析） 32
図 4-1　PA0010 試験及び PA0011 試験の検定順序 36
図 4-2　PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 のロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率の推移（NRI） 39
図 4-3　PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 の Week 16 までの HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量の推移（MI） 40
図 4-4　PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 の Week 16 までの PASI90 改善率の推移（NRI） 41
図 4-5　Pool E1 の年齢、性別、人種、地理的地域、罹病期間、ベースラインの体重及び BMI の部分集団別の Week 16 の ACR50 改善率（NRI） 51
図 4-6　Pool E1 の hs-CRP、過去の cDMARD の使用、ベースラインの cDMARD/MTX の併用、病変 BSA、中等度／重度の乾癬の有無及び BASDAI カテゴリーの部分集団別の Week 16 の ACR50 改善率（NRI） 52
図 5-1　Pool SP1 の注目すべき有害事象の要約 64
図 6-1　Week 16 に PBO と比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価（Pool E1 及び Pool SP1） 97
図 6-2　Week 16 に PBO と比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価（PA0010 試験） 98
図 6-3　Week 16 に PBO と比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価（PA0011 試験） 99

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AI	auto-injector	オートインジェクター
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society	国際脊椎関節炎評価学会
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	—
bDMARD	biologic disease-modifying antirheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CAD	carcinogenicity assessment document	—
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	乾癬性関節炎の分類基準
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
cDMARD	conventional disease-modifying antirheumatic drug	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP450	cytochrome P450	シトクロム P450
DAPSA	Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis	乾癬性関節炎の疾患活動性指標
DAS28	Disease Activity Score-28 joint count	28 関節疾患活動性スコア
DBL	database lock	データベースロック
EAIR	exposure adjusted incidence rate	曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率
eC-SSRS	electronic Columbia Suicide Severity Rating Scale	電子版コロンビア自殺評価スケール
EDC	electronic data capture	—
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOP2	End of Phase 2	—
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 dimensions, 3 levels	EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology	欧州リウマチ学会
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	慢性疾患療法の機能評価
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

略語（略称）	内容	
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis	—
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	不安及びうつのスクリーニング尺度
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index	健康評価質問票を用いた機能障害指数
HLA-B27	human leukocyte antigen B27	ヒト白血球抗原-B27
HLT	high level term	高位語
(hs-)CRP	(high-sensitivity) C-reactive protein	(高感度) C 反応性蛋白
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IGA	Investigator’s Global Assessment	医師による全般的評価
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL	interleukin	インターロイキン
ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan	統合解析計画書
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性に関する統合概要
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LD	loading dose	負荷用量
LDI	Leeds Dactylitis Index	—
LEI	Leeds Enthesitis Index	—
MDA	Minimal Disease Activity	最小疾患活動性
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index	修正爪乾癬重症度指数
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当せず
NE	not evaluable	評価不能
nr-axSpA	nonradiographic axial spondyloarthritis	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NRI	non-responder imputation	—
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PASDAS	Psoriatic Arthritis Disease Activity Score	乾癬性関節炎の疾患活動性スコア
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積・重症度指標
PBO	placebo	プラセボ
PCS	physical component summary	身体的側面サマリー
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PGADA	Patient’s Global Assessment of Disease Activity	患者による疾患活動性の全般的評価
PhGADA	Physician’s Global Assessment of Disease Activity	医師による疾患活動性の全般的評価
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9	こころとからだの質問票
PK	pharmacokinetics	薬物動態

略語（略称）	内容	
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PsAID-12	Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12	—
PsAQoL	Psoriatic Arthritis Quality of Life	乾癬性関節炎 QOL
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria	乾癬性関節炎の効果判定基準
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
PtAAP	Patient's Assessment of Arthritis Pain	患者による関節炎の疼痛評価
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
Q8W	every 8 weeks	8 週間隔
QOL	quality of life	生活の質
RBMI	reference-based multiple imputation	Reference-based 多重代入
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SAPHO	synovitis, acne, pustulosis, hyperstosis, and osteitis	滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、過骨症及び骨炎
SF-36	Short Form 36-item Health Survey	簡易型 36 項目健康調査票
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
SIAQ	Self-injection Assessment Questionnaire	自己注射評価質問票
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究協議会
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の半減期
Th	T helper	T ヘルパー
TN	[redacted] syringe	[redacted] シリンジ
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TNFα-IR	inadequate response or intolerance to prior TNFα inhibitors	TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容
V/F	apparent volume of distribution	見かけの終末相の分布容積
VAS	visual analog scale	視覚的アナログ尺度
vdHmTSS	van der Heijde modified Total Sharp Score	van der Heijde 修正総シャープスコア
VLDA	Very Low Disease Activity	超低疾患活動性
WPAI-SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - Specific Health Problem	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（特定の健康問題）

用語の定義

用語	定義
ACR20/50/70 改善率	以下の項目において、ベースラインと比較してそれぞれ 20%以上、50%以上及び 70%以上改善した被験者の割合 · 68 関節に基づく圧痛関節数（PA0008／PA0009 試験では 78 関節） · 66 関節に基づく腫脹関節数（PA0008／PA0009 試験では 76 関節） · 以下に示す残りの ACR コンポーネント 5 項目のうち 3 項目 – 患者による疾患活動性の全般的評価（PGADA） – 医師による疾患活動性の全般的評価（PhGADA） – 患者による関節炎の疼痛評価（PtAAP） – 健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）による身体機能評価 – 高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）による急性期反応の評価
病変 BSA	体表面積に対する乾癬の病変面積の割合
PASI75/90/100 改善率	PASI 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
IGA 改善率	IGA スコアがベースラインから 2 段階以上改善し、0（消失）又は 1（ほぼ消失）となった被験者の割合
MDA 達成率	以下に示す疾患活動状態 7 項目のうち、5 項目以上達成した被験者の割合 · 圧痛関節数が 1 以下 · 腫脹関節数が 1 以下 · PASI スコアが 1 以下又は BSA が 3%以下 · 患者の疼痛に関する評価で VAS が 15 以下 · 患者による乾癬性関節炎の全般的評価で VAS が 20 以下 · HAQ-DI が 0.5 以下 · 圧痛のある付着部が 1 以下
VLDA 達成率	上記の疾患活動状態 7 項目すべてを達成した被験者の割合
COVID-19 世界的流行	COVID-19 の試験への影響を検討するにあたり、COVID-19 世界的流行の時期について以下のとおり定義した · 世界的流行前：2020 年 3 月 11 日（流行開始日と定義）より前 · 世界的流行中：2020 年 3 月 11 日以降 · 世界的流行後：終息宣言後（現時点で流行終了日の定義なし）

1. 製品開発の根拠

本承認申請は、乾癬性関節炎（PsA）及び体軸性脊椎関節炎（axSpA）［強直性脊椎炎（AS）及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）］での適応取得を目的とした一部変更承認申請である。本文書は PsA に関わる臨床に関する概括評価であり、axSpA に関わる概要については、M2.5-axSpA として別途取り纏めた。

1.1 目標適応症（乾癬性関節炎）の背景

脊椎関節炎は、他の炎症性関節炎（特に関節リウマチ）とは異なるリウマチ性疾患群の総称であり、PsA、axSpA、反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う関節炎及び分類不能脊椎関節炎が含まれる。これらの関節炎は、互いに共通する特徴を有する。一般的に、脊椎関節炎は遠位指節間関節の病変、非対称性分布、指趾炎（手足の指全体の炎症）、付着部炎（腱から骨にかけての付着部の炎症）、脊椎の病変及びクラス I のヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）対立遺伝子との関連性を有する。国際脊椎関節炎評価学会（ASAS）の分科会により脊椎関節炎の 2 つの広義カテゴリー（末梢性脊椎関節炎及び axSpA）を区別して分類するための基準が設定された（Rudwaleit et al, 2011; Rudwaleit, 2010; Rudwaleit et al, 2009）。この区分は、主に炎症が見られる体の部位に基づいている。そのため、末梢性脊椎関節炎は主に末梢関節が冒される反応性関節炎や PsA 等の疾患を含む。一方で、axSpA は主に体軸病変（仙腸関節及び脊椎）を有する AS（X 線所見で仙腸関節の明確な変化が認められることで診断）や nr-axSpA 等の疾患から成る。

PsA は乾癬患者の約 6%～41%に発症する慢性炎症性筋骨格障害である（Ogdie and Weiss, 2015）。本邦における乾癬患者の PsA 罹患率は、14%～15%と報告されている文献もあるが（Ohara et al, 2015; Yamamoto et al, 2017）、レセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた研究で 1.9%と報告されている（Kubota et al, 2015）。日本乾癬学会による疫学調査ワーキンググループの報告では、本邦における PsA の比率は上昇傾向にあり、2014 年の年間調査によると、新規乾癬患者の約 10%が PsA も有することが示されている（Yamamoto et al, 2016）。

また、かなりの割合の患者が多関節炎型を有する（Gladman 2015; McHugh et al, 2003）。平均的には尋常性乾癬発症の 10 年後に PsA が発症（診断）するが、15%の患者では、PsA と尋常性乾癬が同時に発症、又は PsA が先行して発症する（Ritchlin et al, 2017）。また、一部の PsA 患者では、皮疹を有していない場合もある。PsA 患者によくみられる症状としては、疼痛、疲労及び機能障害があり、患者の 50%以上に進行性の骨びらんを伴う関節炎が認められる。PsA の関節及び皮膚徴候の併発は、患者の身体機能、健康状態及び健康関連 QOL に重大な影響を及ぼす可能性がある。また、機能障害は直接的な医療費の増大や就業関連の重大な障害（雇用率の低さ等）とも関連している（Lee et al, 2010; Salaffi et al, 2009）。

一般集団と比較して PsA 患者集団で有病率の高い合併症が多く存在する。概して、多くの研究で一般集団と比較して PsA 患者集団で心血管疾患の有病率の上昇が示されている（Kerschbaumer et al, 2016; Husni, 2015）。米国の PharMetrics Patient Centric claims database に基づく研究では、対応する非 PsA 対照集団と比較して、PsA 患者集団で、虚血性心疾患（7.3%）、末梢血管疾患（2.9%）、うっ血性心不全（1.9%）及び脳血管疾患（3.1%）の有病率の上昇が示された（Han et al, 2006）。また、デンマークの研究では、一般集団と比較して PsA 患者集団で、心筋梗塞、脳卒中及び心血管死を含む複合アウトカムで評価した心血管リスクの上昇（相対リスク：1.79、95%信頼区間：1.31～2.45）も示された（Ahlehoff et al, 2011）。PsA 患者と関節リウマチ患者の心血管疾患の有病率について比較した結果、両患者における有病率に明らかな違いはなく（PsA 患者

10%、関節リウマチ患者 12%、オッズ比：0.78、95%信頼区間：0.51～1.20）、この結果は年齢及び性別による層別で見ても変わらなかった（Jamnitski et al, 2011）。

自己免疫に関連する症状（セリアック病、ぶどう膜炎及び自己免疫腸疾患）、滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、過骨症及び骨炎（SAPHO）症候群、うつ病、並びに不安も PsA と併発することが示された（Zohar et al, 2016; Makredes et al, 2009; Bandinelli et al, 2013; Hagberg et al, 2016）。

1.2　目標適応症に対する現在の治療法

PsA は、患者が関節症状以外の症状も有するため、治療に対する包括的アプローチを必要とする多次元的疾患である。関節に対する治療が中心となるが、患者は QOL に影響を及ぼす乾癬（爪乾癬を含む）、付着部炎及び指趾炎等の多くの他の徴候も患っており、付加的負担と共に患者の困難も多くなる。多くの場合、患者の疾患活動性レベルは変化する。そのため、患者の QOL 改善のためには、疾患活動性の低い水準を達成することが重要である。欧州リウマチ学会（EULAR）や Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis（GRAPPA）の国際ガイドラインでは、PsA の治療において、臨床的寛解若しくはそれに代わる低疾患活動性の達成を目指す（EULAR、Gossec et al, 2020）、又はすべての疾患ドメインで可能な限り最も低いレベルの疾患活動性を目指す（GRAPPA、Coates et al, 2022a）ことを推奨している。

PsA の治療には、従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）及び分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬を含む複数の選択肢がある（Vivekanantham et al, 2021）。一般的に cDMARD［ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート（MTX）、サラゾスルファピリジン及びレフルノミド等］が第一選択の治療となる。cDMARD で十分な効果が得られない場合、bDMARD 又は分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬が検討される。bDMARD は、腫瘍壊死因子（TNF）α 阻害薬（インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ及びセルトリズマブ ペゴル等）、インターロイキン（IL）-17A 阻害薬（セクキヌマブ及びイキセキズマブ等）、IL-12/IL-23 阻害薬（ウステキヌマブ等）及び IL-23 阻害薬（リサンキズマブ及びグセルクマブ等）を含む。分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬は、PDE4 阻害薬（アプレミラスト等）及び JAK 阻害薬（トファシチニブ及びウパダシチニブ等）を含む。ここに示した一部の bDMARD（エタネルセプト、ゴリムマブ及びトファシチニブ）は、本邦では PsA 患者に対する治療薬として承認されていないものの、本邦のガイドライン（朝比奈 et al, 2019）では、前述の治療選択肢のほとんどが本邦における PsA の使用可能な治療薬として紹介されている。また、本邦では IL-17 受容体 A 阻害薬であるブロダルマブが PsA を適応症として承認されている。これらの治療薬を用いた PsA 治療では、継続治療に伴い治療効果の減退がしばしば認められることが懸念点として挙げられている。

ここ数年に渡って PsA に対し利用可能な治療選択肢は拡充されているが、とりわけこれらの治療薬で臨床効果（ACR20 改善の達成により定義）が得られない又は維持できない患者において、重要なアンメットニーズが依然として存在している。また、これらの治療薬で効果が得られた患者でも、多くは低疾患活動性又は臨床的寛解といった高い治療目標を達成できない。適切な治療ができていない又は十分にコントロールできていない PsA 症状を有する患者は、患者の QOL（身体の可動性、作業能力及び疼痛コントロールを含む）に影響を及ぼす、生涯元どおりにはならない関節構造の破壊のリスクにさらされている。患者や医師は、より一層、多様な PsA 症状に働きかける治療薬を望んでいる。治療の長期的な目標は、疾患症状の改善、乾癬皮疹の消失、疾患の進行抑制及び骨破壊の予防である。

1.3　目標適応症に対する本剤開発の意義

IL-17A 及び IL-17F は密接に関連した炎症誘発性サイトカインである。両サイトカインの発現レベルの上昇は、PsA を含む免疫介在性炎症性疾患の主要なドライバーであり、それぞれが独立して他の炎症誘発性サイトカインと協働し炎症を増幅する（Glatt et al, 2018; Raychaudhuri et al, 2012; Fujishima et al, 2010; Watanabe et al, 2009; Harper et al, 2009; Johansen et al, 2009）。乾癬の皮膚病変において IL-17A 陽性細胞の数が増加及び局在化し（Fujishima et al, 2010; Watanabe et al, 2009; Harper et al, 2009; Johansen et al, 2009）、乾癬患者の血清及び皮膚病変に IL-17A 及び IL-17F が過剰に発現することが知られている（Johansen et al, 2009）。また、特に IL-17F は乾癬の発症に関与する主要な炎症性サイトカインとされている（Fujishima et al, 2010; Watanabe et al, 2009）。近年、表面抗原分類（CD）4+T ヘルパー（Th）17 細胞、IL-17A 及び IL-17 受容体 A が PsA に関与することが明らかになった（Raychaudhuri et al, 2012）。抗 IL-17 抗体は乾癬治療において有効であることが示されており（Papp et al, 2012; Leonardi et al, 2012; Hueber et al, 2010）、関節リウマチ、PsA 及び AS においても有効性が示されている（McInnes et al, 2014; Mease et al, 2015; Hueber et al, 2010; Genovese et al, 2010）。ビメキズマブ（BKZ）による IL-17A 及び IL-17F の両方の阻害は、乾癬治療において有効であることが示されており、TNFα 阻害薬（アダリムマブ）、IL-12/IL-23 阻害薬（ウステキヌマブ）及び IL-17A 阻害薬（セクキヌマブ）よりも優れていた（Warren et al, 2021; Reich et al, 2021a; Reich et al, 2021b）。

BKZ は、IL-17A、IL-17F 及び IL-17AF サイトカインと高い親和性で選択的に結合及び中和する同一の抗原結合領域を 2 つ有する、免疫グロブリン G1（IgG1）サブクラスのヒト化完全長モノクローナル抗体である。この特性により、BKZ は、選択的抗 IL-17A モノクローナル抗体のセクキヌマブ及びイキセキズマブ、又は抗 IL-17 受容体 A モノクローナル抗体のブロダルマブといった他の IL-17 標的薬とは異なる特性を持つ。線維芽細胞、滑膜細胞又は骨膜由来細胞を用いたヒトの *in vitro* モデルで、BKZ による IL-17A 及び IL-17F 両方の二重中和は IL-17A 単独の中和よりも、皮膚及び関節の炎症の減少、並びに骨形成の減少において優れていることが示されている（Glatt et al, 2018; Shah et al, 2020）。尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験で、BKZ による IL-17A 及び IL-17F の両方の阻害は、IL-17A 単独阻害よりも治療的に優れていることが示され（Reich et al, 2021b）、中等度～重度の尋常性乾癬を有する成人患者の治療において良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。BKZ は尋常性乾癬の病変範囲や重症度に対して速やかかつ臨床的に意義のある改善をもたらした。この治療効果は長期間に渡って維持され、長期使用時の安全性プロファイルは許容可能なものであった。PsA を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験の良好な有効性の結果から、PsA 治療における IL-17A 及び IL-17F の両阻害による効果の改善の可能性が示された（Ritchlin et al, 2020）。

BKZ は欧州連合を含む様々な国／地域で、中等度～重度の尋常性乾癬の治療薬として製造販売承認を取得しており、本邦では尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の治療薬として承認されている。現在、その他の国／地域でも、中等度～重度の尋常性乾癬を適応症とする承認審査が行われている。

UCB は、PsA 及び axSpA に対する BKZ の開発を行っている。また、並行して、炎症性疾患である化膿性汗腺炎に対する開発も進めており、本承認申請提出時点で第 III 相臨床試験が進行中である。BKZ の安全性プロファイルの評価に用いたその他の適応症の臨床試験の概要は、PsA における安全性に関する統合概要（ISS-PsA Section 2.3）に示した。

PsA を有する被験者を対象とした第 Ib 相 proof-of-concept 試験（PA0007 試験）で、本適応症における BKZ の更なる研究の正当性を示す強力な有効性シグナルが示され、UCB は PsA を対象とした臨床開発プログラムを開始した。

PsA を有する被験者を対象とした第 IIb 相用量設定試験（PA0008 試験）では、異なる BKZ 用量［用量範囲 BKZ 16～320mg を 4 週間隔（Q4W）で投与］を用いて BKZ の有効性及び安全性を評価した。PA0008 試験のデータから、第 III 相臨床試験の用量に BKZ 160mg Q4W を選択するに至り、PA0008 試験の非盲検継続投与試験（PA0009 試験）のデータは、BKZ 160mg Q4W 投与の長期安全性を確認するために用いられた。用量選択の根拠についての詳細は 3.4 項に示した。

最後に、2 つの主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）を実施し、PsA 治療における BKZ の有効性及び安全性の頑健なエビデンスを得た。PsA 患者集団における BKZ の安全性評価を裏付けるエビデンスとして、進行中の第 III 相非盲検継続投与試験（PA0012 試験）のデータカットオフ時点までの安全性データも用いた。

BKZ の有効性及び安全性を裏付ける PsA を対象とした臨床開発プログラムの各試験の概要は ISS-PsA Section 2 に示した。

1.4　乾癬性関節炎を対象とした第 III 相臨床開発プログラムの概略

PsA を対象とした 2 つの主要な第 III 相臨床試験の概略を図 1-1 に、主な目的と結果の概略を表 1-1 に示した。

PsA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムは、適切にデザインされた主要な 2 つの第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）から構成される。この 2 つの試験は、PsA を有する被験者を対象に、それぞれ Week 52 まで及び Week 16 までの BKZ の有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照、並行群間試験であった。PA0010 試験には実薬参照群（アダリムマブ群）を含めた。

PA0010 試験及び PA0011 試験共に、16 週間の PBO 対照二重盲検期間を設定した。これらの試験では、乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）に基づく活動性 PsA の診断を有し、圧痛関節数が 3 関節以上及び腫脹関節数が 3 関節以上の成人患者を参加適格とした。両試験の選択基準は、1）PsA 又は乾癬のいずれかに対する 1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容（TNFα-IR）であった者（PA0011 試験のみ）、2）bDMARD の治療経験がなくアダリムマブの投与を受けることが可能な者（PA0010 試験のみ）の 2 点を除き同一であった。また、両試験で使用した治験薬の用量、剤型及び Week 0～16 までの投与スケジュールは同一であった。

PsA を対象とした第 III 相臨床試験では、BKZ 160mg Q4W の用法・用量を評価した。これらの試験では、BKZ は [redacted]mM 酢酸ナトリウム、220mM グリシン及び 0.04%容積重量（w/v）ポリソルベート 80 に BKZ 160mg/mL 原薬を pH 5.0 で封入した皮下注射用 1mL プレフィルドシリンジとして提供された。すべての第 III 相臨床試験で BKZ の [redacted] シリンジ（BKZ-TN）製剤を用いた。

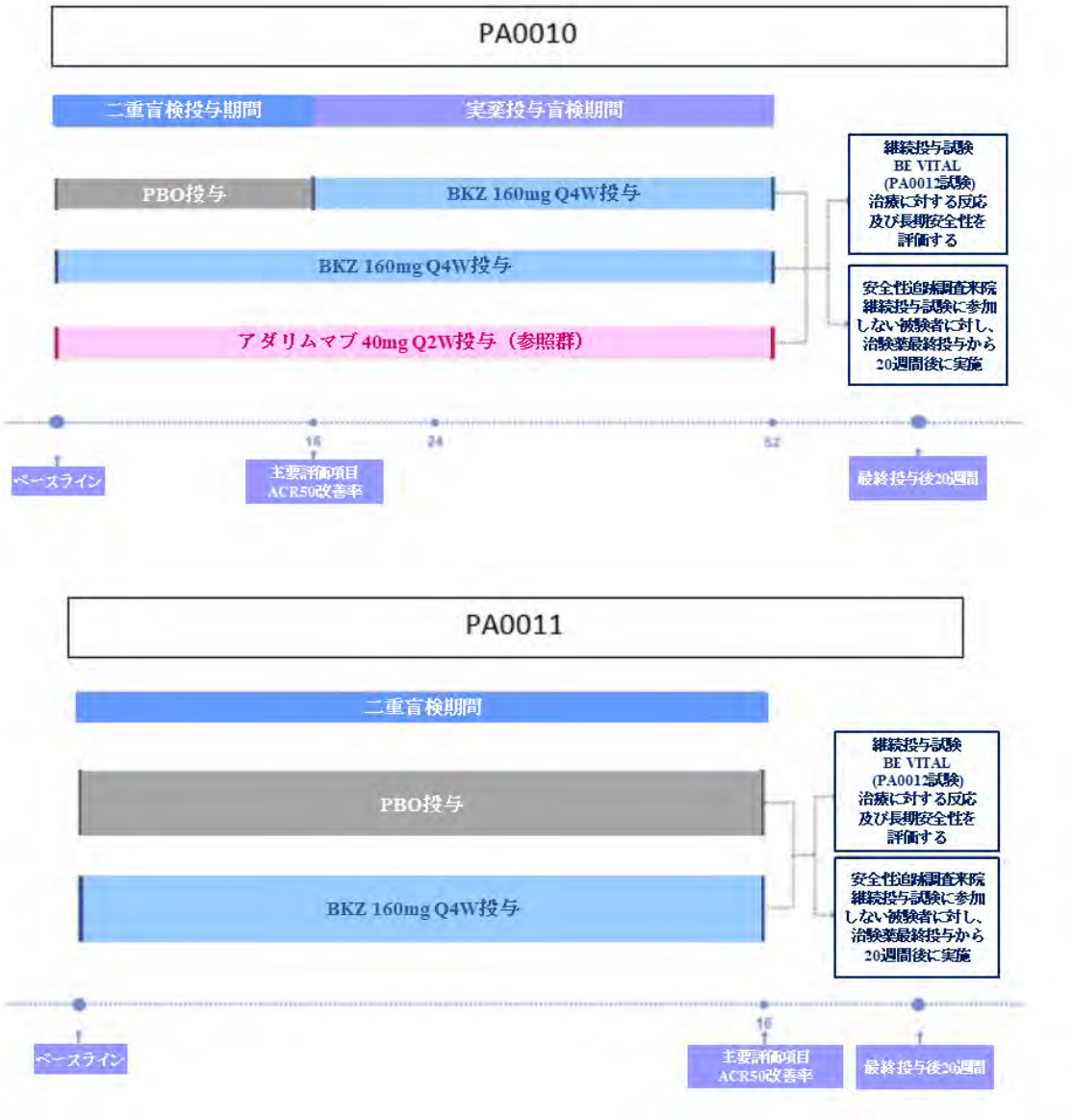
PA0010 試験及び PA0011 試験の治療期間完了後、適格性が確認された被験者は、非盲検継続投与試験である PA0012 試験に参加可能とした。PA0012 試験は PsA 患者集団を対象とした進行中の試験であり、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性データを 160 週まで（日本、米国、フランス及びドイツでは最長 212 週まで延長）収集する。PA0012 試験に参加しない被験者は、PA0010 試験又は PA0011 試験の 20 週間の安全性追跡調査期間に移行した。

承認申請のため、PA0010 試験は Week 24 時点で、PA0011 試験は Week 16 時点で中間解析を実施した（各試験の Week 16 の主要解析評価時点を含む）。

PA0010 試験では、最後に組み入れられた被験者が Week 24 を完了した時点で中間解析を実施した。この Week 24 の中間解析に基づき Week 24 中間報告書を作成し、本承認申請用データとして提示している。この中間解析には、Week 24 までのすべての有効性データ、及び Week 24 データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で試験を継続中であった被験者又は安全性追跡調査期間中であった被験者から得られたデータを含む Week 24 データカットオフまでに得られたすべての安全性データが含まれた。Week 24 データカットオフ時点で、PA0010 試験の 36 週間の実薬投与盲検期間は進行中であったが、PA0010 試験の 75%の被験者が Week 52 に到達していた。また、すべての被験者が試験完了後に最終解析を実施し、最終報告書を作成した。最終報告書には Week 52 までのすべての有効性及び安全性データ、並びに安全性追跡調査期間のすべてのデータが含まれた。

PA0011 試験では、最後に組み入れられた被験者が Week 16 を完了した時点で中間解析を実施した。本承認申請用の Week 16 中間解析には、Week 16 主要解析評価時点までのすべての有効性データ、及び Week 16 データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で安全性追跡調査期間に参加中又は完了した被験者から得られたデータを含む Week 16 までのすべての安全性データが含まれた。Week 16 中間解析のデータベースロック時点で安全性追跡調査期間中の被験者は 3 例のみであり、その他のすべての被験者は試験を完了又は安全性追跡調査期間を完了していた。安全性追跡調査期間のデータを含むすべてのデータは、PA0011 試験の最終報告書に含めた。

図 1-1　乾癬性関節炎を対象とした主要な第 III 相臨床試験の概略



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

表 1-1　乾癬性関節炎を対象とした主要な第 III 相臨床試験の主な目的と結果の概要

試験番号/実施状況/報告書の形態	目的	結果
PA0010/ 完了/ 最終 CSR	Week 16 までの BKZ 160mg Q4W と PBO の有効性の比較 Week 52 までの安全性及び忍容性の評価	・ bDMARD による治療経験のない PsA を有する被験者を対象に、ACR50 改善率で評価した疾患活動性の徴候及び症状において、BKZ 160mg Q4W 投与は、Week 16 に頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善をもたらし、PBO 投与に対する優越性が示された。これらの結果は、他の評価時点の ACR50 改善率における BKZ 160mg Q4W 群の PBO 群に対する有意差、並びにすべての副次評価項目及びその他の評価項目によって裏付けられた。 ・ BKZ 160mg Q4W 投与は、Week 16 に PBO 投与と比較して、多様な関節及び皮膚ドメインに渡り深い改善［ACR20/50/70 改善率、PASI75/90/100 改善率及び医師による全般的評価（IGA）改善率］をもたらし、それは臨床的に意義のある改善であった。この結果は Week 52 まで維持された。 ・ BKZ 160mg Q4W 投与は、Week 16 に PBO 投与と比較して、低疾患活動性［最小疾患活動性（MDA）達成率、ACR50 及び PASI90 の複合改善率、ACR50 及び PASI100 の複合改善率、超低疾患活動性（VLDA）達成率、乾癬性関節炎の疾患活動性指標（DAPSA）スコア、乾癬性関節炎の疾患活動性スコア（PASDAS）、28 関節疾患活動性スコア（DAS28）並びに乾癬性関節炎の効果判定基準（PsARC）］をもたらし、それは臨床的に意義のある改善であった。この結果は Week 52 まで維持された。BKZ 160mg Q4W 投与で、投与開始早期の Week 2（DAPSA スコア及び PsARC）及び Week 4（MDA 達成率、VLDA 達成率及び PASDAS）までに、PBO 投与と比較してより速やかかつ頑健な改善が認められた。 ・ BKZ 160mg Q4W 投与では、投与開始早期の Week 2（ACR20 改善率、ACR50 改善率、PASI75 改善率及び IGA 改善率）及び Week 4（ACR70 改善率、PASI90 改善率及び PASI100 改善率）までに疾患の臨床的に重要な評価項目で多様な関節及び皮膚ドメインに渡る改善が認められ、PBO 投与と比較してより速やかかつ頑健な PsA の改善をもたらした。 ・ 投与開始早期の Week 16 までに、BKZ 160mg Q4W 投与による関節構造の破壊抑制［高リスク集団及び全体集団を対象に手及び足の X 線画像の van der Heijde 修正総シャープスコア（vdHmTSS）により評価］が示され、その一方で PBO 投与では関節構造の破壊進行が認められた。X 線画像上で関節構造の破壊進行が認められない（vdHmTSS のベースラインからの変化が 0.5 以下）被験者の割合は、高リスク集団及び全体集団共に、Week 16 に PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で数値的に大きかった。BKZ 160mg Q4W 投与とアダリムマブ投与では、vdHmTSS により評価した構造的進行の減少は同程度であった。

試験番号/実施状況/報告書の形態	目的	結果
		・ BKZ 160mg Q4W 投与では、ベースラインに付着部炎及び指趾炎を有していた被験者集団における身体的機能［健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）及び簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリー（PCS）スコア］及び末梢性の疾患徴候［Leeds Enthesitis Index（LEI）に基づく付着部炎消失の有無及び Leeds Dactylitis Index（LDI）に基づく指趾炎消失の有無］等の多様なその他の疾患ドメインにおいて統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された。カナダ脊椎関節炎研究協議会（SPARCC）指標に基づく付着部炎消失及び修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）に基づく爪乾癬の改善も、Week 16 に PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で臨床的に意義のある改善と考えられた。 ・ BKZ 160mg Q4W 投与は、疾患活動性の徴候及び症状［患者による関節炎の疼痛評価（PtAAP）スコア］、体軸病変［Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）スコア］、炎症（hs-CRP 値）、疲労［慢性疾患療法の機能評価（FACIT）-疲労サブスケールスコア］、健康関連 QOL［Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12（PsAID-12）改善］並びに社会生活及び労働生産性［EuroQol Group が開発した QOL を評価するための質問票（EQ-5D-3L）及び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）］を含む多様なその他の疾患ドメインに渡って臨床的に意義のある改善をもたらした。 ・ ACR20/50/70 改善率及びその他の疾患活動性の複合スコア（MDA 達成率、VLDA 達成率、DAPSA スコア、PASDAS 及び PsARC）を含む関節関連の評価に関して、BKZ 160mg Q4W 投与の有効性はアダリムマブ投与と同程度であった。PASI75/90/100 改善率及び IGA 改善率を含む皮膚関連の評価に関しては、BKZ 160mg Q4W 投与の有効性は、アダリムマブ投与と比較して Week 52 まで一貫して数値的に高く、この差は臨床的に意義のある差だと考えられた。 ・ BKZ 160mg Q4W 投与で PsA を有する被験者を対象に Week 52 まで良好な忍容性が示された。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は全体的に低く、投与群間で同程度であった。安全性プロファイルは BKZ の作用機序及び試験対象集団の特性と一致しており、尋常性乾癬を対象とした臨床試験で認められた結果と一致していた。 ・ 有効性及び安全性の両方の結果を考慮すると、本試験では BKZ の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。
PA0011/ 完了/ 最終 CSR	Week 16 までの BKZ 160mg Q4W と PBO の有効性の比較 Week 16 までの安全性及び忍容性の評価	・ TNFα-IR の PsA を有する被験者を対象に、ACR50 改善率で評価した疾患活動性の徴候及び症状において、BKZ 160mg Q4W 投与は、Week 16 に頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善をもたらし、PBO 投与に対する優越性が示された。これらの結果は、他の評価時点の ACR50 改善率における BKZ 160mg Q4W 群の PBO 群に対する有意差、並びにすべての副次評価項目及びその他の評価項目によって裏付けられた。 ・ BKZ 160mg Q4W 投与は、Week 16 に PBO 投与と比較して、多様な関節及び皮膚ドメインに渡り深い改善（ACR20/50/70 改善率、PASI75/90/100 改善率及び IGA 改善率）をもたらし、それは臨床的に意義のある改善であった。

試験番号/実施状況/報告書の形態	目的	結果
		・ BKZ 160mg Q4W 投与は、Week 16 に PBO 投与と比較して、低疾患活動性（MDA 達成率、ACR50 及び PASI90 の複合改善率、ACR50 及び PASI100 の複合改善率、VLDA 達成率、DAPSA スコア、PASDAS、DAS28 及び PsARC）をもたらし、それは臨床的に意義のある改善であった。BKZ 160mg Q4W 投与で、投与開始早期の Week 4（投与後最初の評価時点）に、PBO 投与と比較してより速やかかつ頑健な改善が認められ、この改善は Week 16 まで維持された。 ・ BKZ 160mg Q4W 投与では、投与開始早期の Week 4（ACR20/50/70 改善率、PASI75/90/100 改善率及び IGA 改善率）に疾患の臨床的に重要な評価項目で多様な関節及び皮膚ドメインに渡る改善が認められ、PBO 投与と比較してより速やかかつ頑健な PsA の改善をもたらした。この改善は Week 16 まで維持された。 ・ BKZ 160mg Q4W 投与では、ベースラインに付着部炎及び指趾炎を有していた被験者集団における身体的機能（HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコア）及び末梢性の疾患徴候（LEI に基づく付着部炎消失の有無及び LDI に基づく指趾炎消失の有無）等の多様なその他の疾患ドメインにおいて臨床的に意義のある改善が示された。SPARCC 指標に基づく付着部炎消失及び mNAPSI に基づく爪乾癬の改善も、Week 16 に PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で臨床的に意義のある改善と考えられた。 ・ BKZ 160mg Q4W 投与は、疾患活動性の徴候及び症状（PtAAP スコア）、体軸病変（BASDAI スコア）、炎症（hs-CRP 値）、疲労（FACIT-疲労サブスケールスコア）、健康関連 QOL（PsAID-12 改善）並びに社会生活及び労働生産性（EQ-5D-3L 及び WPAI-SHP）を含む多様なその他の疾患ドメインに渡って臨床的に意義のある改善をもたらした。 ・ BKZ 160mg Q4W 投与で PsA を有する被験者を対象に Week 16 まで良好な忍容性が示された。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は全体的に低く、投与群間で同程度であった。安全性プロファイルは BKZ の作用機序及び試験対象集団の特性と一致しており、尋常性乾癬を対象とした臨床試験で認められた結果と一致していた。 ・ 有効性及び安全性の両方の結果を考慮すると、本試験では BKZ の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

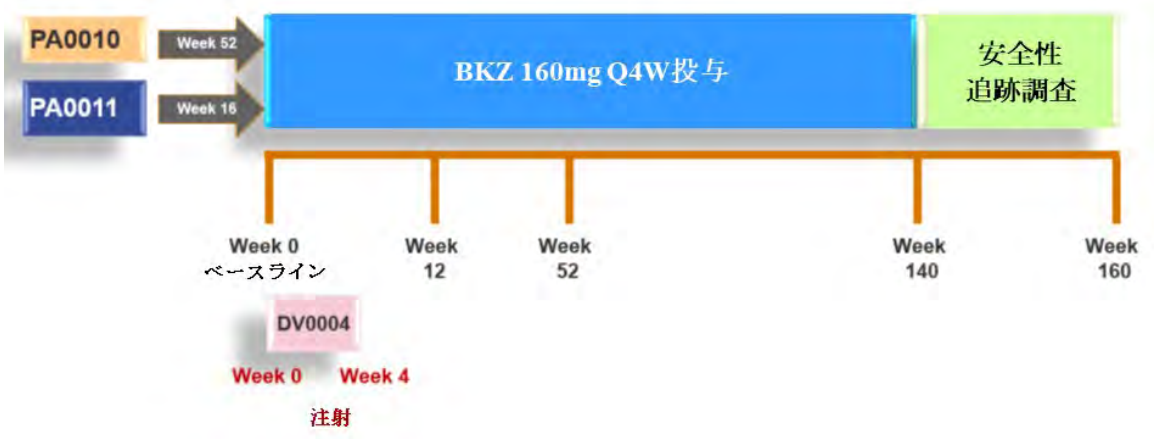
BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ、PsA：乾癬性関節炎、SFU：安全性追跡調査

第 III 相非盲検継続投与試験：PA0012 試験

PA0012 試験（サブスタディの DV0004 試験を含む）の概略を図 1-2 に示した。

PA0010 試験及び PA0011 試験完了に際し、参加適格と判断された被験者は、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性のデータを収集することを目的とした非盲検継続投与試験（PA0012 試験）で BKZ 160mg Q4W の継続投与を受けることが可能であった。本試験は進行中であり、BKZ の安全性及び曝露量に関するより完全なデータを示すために 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータカットオフした。このデータカットオフ日までに入手したすべての安全性データ及び Week 24 までの有効性データに関して、日本人被験者を対象とした BKZ の自己注射の裏付けのため解析を行った（1.7.2 項）。

図 1-2　PA0012 試験（サブスタディの DV0004 試験を含む）の概略



BKZ：ビメキズマブ

自己注射を評価した試験：DV0004 試験

PA0012 試験を含むすべての第 III 相臨床試験では、BKZ-TN 製剤（[redacted]の市販製剤に使用した機能的二次包装形態が[redacted] である BKZ 1mL を内包するプレフィルドシリンジ製剤）を用いた。BKZ の上市後の使用予定製剤として、安全に自己注射を行えるオプションを患者に提供すべく、以下の機能的二次包装形態が異なる 2 つの製剤（BKZ 1mL 含有プレフィルドシリンジは BKZ-TN 製剤と同じ）が開発されている。

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

これら 2 つの製剤については、尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請の際に評価され、製造販売承認を得ている（初回承認申請資料 M2.5.2.3.2 参照）。尋常性乾癬を有する被験者を対象にこれらの製剤を用いて実施した 2 つの臨床試験（DV0002 試験及び DV0006 試験）のデータについては、初回承認申請時に提出した。PsA を対象とした第 III 相臨床試験では、これら 2 つの製剤はいずれも使用していない。そのため、PsA を有する被験者を対象に BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL を安全かつ効果的に使用できることを示すため、これら 2 つの製剤の臨床使用を評価するための臨床試験（DV0004 試験）を実施した。DV0004 試験は BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL の臨床使用

（被験者による自己注射）を評価する第 III 相臨床試験であり、PA0012 試験のサブスタディとして北米及び欧州で実施した（図 1-2）。

DV0004 試験では、これらの製剤を用いた自己注射が BKZ の PK 及び免疫原性に及ぼす影響を評価し、その結果の要約を 2.3 項に示した。DV0004 試験から、BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL を用いた自己注射を支持する結果が得られた（4.4 項）。また、DV0004 試験から得られた結果は、axSpA を有する被験者に対する BKZ の自己注射を裏付けるためにも使用された（詳細は M2.5-axSpA に記載）。

1.5　目標適応症と推奨用量

PsA に対して予定される BKZ の効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりとした。

［効能又は効果］

既存治療で効果不十分な下記疾患

○乾癬性関節炎

［用法及び用量］

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。

当該用法及び用量に関する設定根拠については 3.4 項に示した。

1.6　試験デザインの検討

第 III 相臨床開発プログラムで検討された患者集団は、予定される適応症である活動性 PsA を代表するものであった。選択基準及び除外基準は対象とする集団を反映しており、また、作用機序が類似している製品で既に知られている安全性上の懸念や BKZ の安全性プロファイルを考慮し、被験者の安全と健康を確保するものであった。本臨床開発プログラムは幅広く、PsA 又は乾癬の治療に bDMARD を使用した経験のない被験者（PA0010 試験）及び過去の 1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容であった難治性の高い被験者集団（PA0011 試験）を含めた。また、本臨床開発プログラムには cDMARD による治療経験のない被験者又は 1 剤以上の cDMARD による治療経験のある被験者も含めた。

第 III 相臨床開発プログラムの全体的な試験デザインには、PsA に対して承認されている他の生物学的製剤における、試験対象集団の選択及び規模、試験期間、評価指標の選択、統計解析手法並びに安全性データの収集に関するデザインが反映された。すべての試験に、BKZ の PK 及び免疫原性の特性に関しての適切な評価時点が含まれた。プログラムの規模と曝露の程度は、医薬品規制調和国際会議（ICH）E1 の要件に沿ったものであった。PA0010 試験及び PA0011 試験で設定した主要評価項目の Week 16 の ACR50 改善率は、他の既承認 bDMARD の主要な試験の主要評価項目（Week 24 の ACR20 改善率）と比較して、より高い改善基準であり、より早い評価時点であった（McInnes et al, 2013; McInnes et al, 2015; Ritchlin et al, 2014）。

両試験では、PsA 患者の症状の全体的管理のため、広範囲の重要な関節外徴候について評価し、関節及び皮膚の両方に関する 1 つ以上の疾患徴候を有する被験者を含めた。有効性は、医師からの報告及び患者報告アウトカムの両指標を用いて評価した。PsA に対する標準的かつバリデートされ

た臨床的評価指標として、ACR 改善率及びすべての ACR コンポーネントの評価を用いた。前述のとおり、他の既承認 bDMARD の主要な試験と比較して、PA0010 試験及び PA0011 試験共に主要評価項目の評価時点は Week 16 と早かった。PA0010 試験では、試験開始時に PBO 群に割り付けられた被験者は Week 16（主要評価項目の評価時点）に BKZ 群に再割付けされた。Week 16 に PBO 投与を終了することで、被験者の PBO への曝露を最小限にし、関節構造の破壊進行及び長期的な障害が限定的になるようにした。また、Week 16 を主要な評価時点とし、レスキュー治療の設定を不要とすることで、PBO との純粋な比較を可能にした。

PsA を対象とした臨床試験のうち、合併する乾癬症状に対する治療効果は、PASI75/90/100 改善率、IGA 改善率及び mNAPSI で評価した。皮疹を有する PsA に対する治療効果は、ACR50 及び PASI90 の複合改善率並びに ACR50 及び PASI100 の複合改善率で評価した。付着部炎及び指趾炎は、LEI、SPARCC 及び LDI で評価した。疾患活動性は、BASDAI 並びに DAPSA、MDA、VLDA、C 反応性蛋白（CRP）に基づく DAS28、PsARC 及び PASDAS 等の複合スコアで評価した。PA0010 試験では、疾患による関節構造の破壊進行を vdHmTSS で評価した。これらの有効性評価の記述は PsA における有効性に関する統合概要（ISE-PsA Section 4.6.2 及び Section 4.6.3）に示した。

ACR コンポーネントである HAQ-DI 及び PtAAP、並びに SF-36 は、日常生活における活動遂行能力及び疼痛を評価するため、PsA を対象とした臨床試験で用いた標準的なツールである（Leung et al, 2021; Højgaard et al, 2018）。FACIT-疲労サブスケールは、疲労の自己報告並びに疲労の日常活動及び機能への影響を評価するための指標として PsA 患者を対象にバリデーションされている（Cella et al, 2019）。PsAID-12 は PsA に特化した公表済みの予備的エビデンスによって、信頼性のあるバリデートされた感度の高い身体的及び精神的健康の指標であり（Gossec et al, 2014）、PA0010 試験及び PA0011 試験の併合データを用いて補助的評価を行った。これらの患者報告アウトカムに加え、BASDAI、乾癬性関節炎 QOL（PsAQoL）、EQ-5D-3L 及び WPAI-SHP が、患者の症状改善、機能改善及び QOL 改善における BKZ の有効性の評価に用いられた。これらの評価項目は、PsA 患者が抱える問題をとらえるために選択した。実際に、1 対 1 の半構成的インタビューに参加した PsA 成人被験者（20 例）は、最も煩わしい症状として「疼痛」を挙げ、生活に深刻な影響を及ぼす疾患経験の中で切り離せない部分は「疲労」であることが示された。更に、日常生活の活動に一連の影響を及ぼす PsA の中核症状として「こわばり」、「腫脹」及び「皮膚の問題」が追加で挙げられた。

安全性は標準的な指標［重篤な有害事象を含む治験薬投与後に発現した有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の中央読影を含む身体検査の評価、その他の安全性評価としてこころとからだの質問票（PHQ-9）並びに自殺傾向評価のための電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）］を用いて評価した。また、独立データモニタリング委員会、心血管系事象判定委員会、神経精神系事象判定委員会及び炎症性腸疾患判定委員会が定期的に安全性データを検討・モニタリングした。肝臓系事象判定委員会は盲検下でトランスアミナーゼ上昇に関する治験薬投与後に発現した顕著な異常をレトロスペクティブに検討を行い、BKZ との関連性を評価した。判定のための事象選択の基準及び判定手順の詳細は、肝臓系事象判定委員会の綱領に示した。BKZ の PsA を対象とした臨床開発プログラム全体を通じて用いた安全性評価については、PsA における臨床的安全性の概要（M2.7.4-PsA 1.1.5 項）に示した。

すべての臨床試験は、ICH 及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関わるガイドライン並びに関連する規制要件に従って実施された。被験者はヘルシンキ宣言により付与されるすべての権利が認められた。すべての治験実施計画書は、適切な治験審査委員会、倫理委員会又はそれらに相当する機

関による承認を受けた。各臨床試験の実施には、標準的な研究方法論を利用した。各試験を通じ、疾患の重症度の評価及び安全性のモニタリングには、標準的かつ一般的な臨床手法、検査及び統計的手順を用いた。

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

1.7　規制当局との治験相談に関わる経緯

1.7.1　米国及び欧州

PsA を対象とした臨床開発計画の策定にあたっては、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）のフィードバックを考慮した。現行の第 III 相臨床開発プログラムは、欧州及び米国で既に承認されている他の生物学的製剤と同様に、ヒト用医薬品委員会（CHMP）のガイドライン「Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriatic Arthritis (CHMP/EWP/438/04)」に準拠している。

第 II 相及び第 III 相臨床試験の開始前に、PsA を対象とした臨床開発計画について、EMA より [redacted]（[redacted], 20[redacted] 年[redacted] 月）を得た。全体的な第 III 相臨床開発プログラムは、CHMP により受け入れ可能と判断された。その後、EMA からの助言、第 IIb 相用量設定試験（PA0008 試験）の結果、及び FDA からの [redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）を考慮し、プログラムにはいくつかの修正が加えられた。更新された第 III 相臨床開発プログラムは [redacted] において EMA より支持された（[redacted], 20[redacted] 年[redacted] 月）。

また、FDA からは、[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）、[redacted] 及び関連する遠隔会議（20[redacted] 年[redacted] 月及び[redacted] 月）、PsA における統合解析計画書（ISAP-PsA）に関する [redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）、[redacted] に関する [redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）、及び継続的なダイアログ（[redacted] 等）を通じて、当該臨床開発プログラムに関する各種のフィードバックを得た。更に、PsA を有する被験者を対象とした BKZ-SS-1mL 製剤及び BKZ-AI-1mL 製剤の安全かつ効果的な臨床使用を評価するための臨床試験（DV0004 試験）に関しても、FDA から薬事的なフィードバック（[redacted]）を得た。

以上、最終的な臨床開発プログラムに欧米両規制当局からの提言が組み込まれている。

1.7.2　日本

本邦における PsA に対する BKZ の開発戦略については、初回承認適応である乾癬（尋常性乾癬、膿胞性乾癬、乾癬性紅皮症）に関わる開発戦略と共に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と協議を行い、20[redacted] 年[redacted] 月に実施された[redacted]相談（受付番号：[redacted]）での議論を踏まえ、その方針を確定した。

具体的には、他の生物学的製剤における先例とは異なり、海外で策定した PsA に特化した臨床開発プログラムに、[redacted]、PsA に関わる効能追加に必要な臨床データを集積することで、臨床データパッケージを構築する方針とした。これに従い、海外で策定された

PsA を対象とした、データパッケージの核となる 2 つの主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）及びその継続投与試験（PA0012 試験）に日本も参加した。

本邦における PsA 効能追加申請に関わる臨床データパッケージの構成を表 1-2 に示した。

本邦の承認申請資料は、欧州の PsA 効能追加申請時に用いられた承認申請資料をベースとし、日本人における自己注射のデータを提示する目的で、PA0012 試験の日本人被験者のみを対象とした中間報告書を追加する形で構成した。

各臨床試験の位置付けについて、目標適応症に関わる用法・用量設定の主な根拠となる第 II 相及び第 III 相臨床試験（PA0008 試験、PA0010 試験及び PA0011 試験）、及び日本人被験者の自己注射の結果を含む長期投与試験（PA0012 試験）を評価資料とし、それら以外は参考資料とした。なお、PsA を対象とした第 III 相臨床試験とは検討した用法・用量が異なるものの、尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験のうち、日本人被験者を組み入れた試験（PS0009 試験及び PS0014 試験）について、参考資料として臨床データパッケージに含めた［両試験のデータに関しては、それぞれ、初回承認申請資料 M2.7.6.6.5（M5.3.5.1.5）及び M2.7.6.7.2（M5.3.5.2.2）参照］。

なお、PA0010 試験については、有効性の主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）の結果を含む Week 24 までに入手したすべての有効性データ、並びに Week 24 のデータベースロック時点で 52 週の試験期間又は安全性追跡調査期間を継続中の被験者から得られたデータを含むすべての安全性データを含めた中間報告書（Week 24 CSR）を承認申請時に提出し、1 年間の長期投与成績については、承認審査期間中に PA0010 試験の最終報告書及びデータを更新した承認申請資料を追加提出した。

表 1-2　本邦における乾癬性関節炎効能追加申請に関わる臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

分類	試験番号	概要	日本人被験者の有無	評価/参考
第 I 相	PA0007[a]	PsA を有する被験者を対象に、BKZ を反復投与した時の安全性、PK 及び PD を評価する第 Ib 相試験	無	参考
第 II 相	PA0008	活動性 PsA を有する被験者を対象に、BKZ の有効性及び安全性を評価する第 IIb 相、PBO 対照、用量設定試験	無	評価
第 III 相	PA0010	bDMARD による治療経験のない活動性 PsA を有する被験者を対象に、BKZ の有効性及び安全性を評価する第 III 相、PBO 対照及び実薬 (アダリムマブ) 参照試験	有	評価
	PA0011	TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分の活動性 PsA を有する被験者を対象に、BKZ の有効性及び安全性を評価する第 III 相、PBO 対照試験	有	評価
継続投与試験	PA0009	PA0008 試験を完了した被験者を対象に、BKZ の長期安全性及び有効性を評価する継続投与試験	無	参考
	PA0012[b]	PA0010 試験又は PA0011 試験を完了した被験者を対象に、BKZ の長期安全性及び有効性を評価する継続投与試験	有	評価
デバイス試験	DV0004	自己注射用製剤の臨床使用を評価するための PA0012 試験のサブスタディ (欧米で実施)	無	参考
乾癬を対象とした試験	PS0009[a]	中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ の有効性及び安全性を評価する第 III 相、PBO 及び実薬 (ウステキヌマブ) 対照試験	有	参考

分類	試験番号	概要	日本人被験者の有無	評価/参考
	PS0014[a]	コホート A：第 III 相臨床試験 (PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験) を完了した中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ の長期投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する継続投与試験 コホート B：先行試験に参加していない新規の中等度～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、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非盲検試験	有	参考

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、PsA：乾癬性関節炎、PSO：乾癬
a The report was submitted as the first approval application for plaque PSO, generalized pustular PSO, and erythroderma PSO.
b In the application for additional indication, a report aimed at presenting data on self-administration in Japanese patients is submitted.

2.　生物薬剤学に関する概括評価

2.1　製剤及び製造工程の開発の概要

非臨床及び臨床開発プログラムで 5 種類の異なる原薬製造工程（Process 1、2、3、4 及び 5）を用いた。Process 1 は第 I 相臨床試験の PA0007 試験で、Process 4 は第 II 相臨床試験の PA0008 試験及び PA0009 試験で用いられた原薬製造工程であった。Process 5 は第 III 相臨床試験の PA0010 試験、PA0011 試験、PA0012 試験及び PA0012 試験のサブスタディである DV0004 試験で用いられた原薬製造工程であった。初回承認申請時に提出した生物学的同等性試験の UP0033 試験で示されたように（初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.3）、PsA を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験で用いた 2 種類の原薬製造工程（Process 4 及び 5）による製剤は生物学的に同等であった。

尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出していない、PsA を適応症とする本承認申請を支持するすべての追加試験では、アセテートベース製剤並びに Process 4 及び 5 で製造した原薬を封入した製剤が用いられた。

BKZ 製剤及び製造工程の開発の概要は初回承認申請資料 M2.7.1 及び M3.2 に示した。PsA を適応症とする本承認申請を裏付ける BKZ 製剤及び製造工程の開発の概要は M2.7.1.1.1 項に示した。

BKZ の市販製剤は、製剤処方として [redacted]mM 酢酸ナトリウム、220mM グリシン及び 0.04%容積重量（w/v）ポリソルベート 80 に BKZ 160mg/mL 原薬（Process 5）を pH 5.0 で封入した単回使用のプレフィルドシリンジとして提供されている。

2.2　BKZ 皮下投与時のバイオアベイラビリティ

BKZ を用いて実施したバイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は、初回承認申請資料 M2.7.1.2.1 及び M2.7.1.4.2 に要約した。PsA を適応症とする本承認申請に際し、新たなバイオアベイラビリティ試験や生物学的同等性試験は実施していない。

健康被験者及び軽度～中等度の尋常性乾癬を有する被験者から得たデータに基づく BKZ を皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%であり、個体間変動は 45.9%であった（母集団 PK 解析：CL0453 報告書）。母集団 PK 解析で推定された絶対的バイオアベイラビリティは、RA0124 試験（初回承認申請資料 M2.7.1.2.3.1）の結果から推定された絶対的バイオアベイラビリティと同程度であった。

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータを用いた母集団 PK 解析（CL0538 解析）の結果を考慮すると、これらの患者間で、絶対的バイオアベイラビリティに意義のある差がないことが予想される。CL0538 解析結果から、疾患適応症間で見かけのクリアランス又は終末相の分布容積における差がないこと、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬患者間で BKZ の相対的バイオアベイラビリティに臨床的に意義のある差がないことが示された（CL0538 報告書、M2.7.2-PsA 2.2.5.1 項）。

2.3　上市後の使用予定製剤を用いた自己注射に関するデータ

2.3.1　上市後の使用予定製剤の開発

PsA を対象とした主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）におけるプレフィルドシリンジの包装形態は、UCB の他の市販薬（[redacted]）でも用いている TN 製剤とした。上市後の使用予定製剤におけるプレフィルドシリンジの包装形態は BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL とした。BKZ-SS-1mL は[redacted]を、BKZ-AI-1mL は[redacted]を[redacted]したものである（いずれの製剤も単一の一体型ユニットであり、再利用はできない）。これら 2 つの製剤については、尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に製造販売承認を得ており、PsA 及び axSpA を適応症として承認された際には、PsA 及び axSpA 患者により同じ製剤が使用されることを予定している。

3 つの異なる包装形態の製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL と BKZ-TN）による BKZ の PK への影響は認められず、各製剤間で生物学的同等性が示された（初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.3）。

2.3.2　BKZ の自己注射に関するデータ

PsA を有する被験者を対象とした BKZ-SS-1mL 製剤及び BKZ-AI-1mL 製剤を用いた自己注射の裏付けのため、これらの製剤の臨床使用を評価する試験（DV0004 試験）のデータを用いた。DV0004 試験の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（幾何平均値）は、BKZ-SS-1mL 製剤又は BKZ-AI-1mL 製剤のいずれかを用いて自己注射した場合と、BKZ-TN 製剤を用いて医療従事者が注射した場合とで同程度であった。同様に、自己注射をした場合に認められた血漿中 BKZ 濃度と主要な第 III 相臨床試験で認められた血漿中 BKZ 濃度は同程度であり、PsA を有する被験者はこれら 2 種類の自己注射用製剤を用いて BKZ を問題なく自己注射することが可能であることが示された（M2.7.1.2.2.1 項及び M2.7.1.2.2.3 項）。DV0004 試験の有効性及び安全性の結果については、それぞれ M2.7.3-PsA 2.4.1 項及び M2.7.4-PsA 2.3 項、並びに DV0004 CSR に要約した。

尋常性乾癬を有する被験者を対象に自己注射用製剤の臨床使用を評価する 2 つの試験（DV0002 試験及び DV0006 試験）を初回承認申請時に実施しており、2 種類の自己注射用製剤を用いた自己注射の裏付けのためにこれらの試験のデータを併合した。これらの試験のデータについては、初回承認申請資料 M2.7.1.2.2、M2.7.1.3.6 及び M2.7.1.4.2 に示した。用量や評価スケジュールに違いはあったものの、DV0004 試験から得られた自己注射後の PK の結論は DV0002 試験及び DV0006 試験から得られた結論と一致していた。

これらのデータからは、PsA 患者を対象に 2 種類の上市後の使用予定製剤を用いた自己注射の裏付けが得られた。

2.3.3 投与部位に関するデータ

主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）では、側腹壁又は大腿上部の外側に投与可能であった。PA0011 試験では、上腕にも投与が可能であった。これは、PA0010 試験で実薬参照群として使用したアダリムマブで上腕への投与が認められていなかったためである。DV0004 試験では大腿部又は腹部への BKZ の皮下自己注射を評価した。上腕への自己注射は不都合（特に手の器用さに制限のある患者）があるため、DV0004 試験では評価しなかった。試験期間中、投与部位は順に変更することが推奨された。

大腿部に投与した場合と腹部に投与した場合で、認められた血漿中 BKZ 濃度トラフ値は同程度であり、投与部位の違いは血漿中 BKZ 濃度トラフ値に大きな影響を及ぼさないことが示された。また、DV0004 試験で大腿部に自己注射した場合と腹部に自己注射した場合に認められた血漿中 BKZ 濃度トラフ値は主要な第 III 相臨床試験で認められた濃度範囲内であった（M2.7.1.2.2.2 項）。

これらのデータからは、PsA 患者を対象に 2 種類の上市後の使用予定製剤を用いた大腿部又は腹部への自己注射の裏付けが得られた。上腕への BKZ の皮下注射もオプションの 1 つであることが PA0011 試験で示された。

2.3.4 日本人被験者の自己注射に関するデータ

日本人被験者は DV0004 試験には参加していないため、日本人被験者における自己注射については PA0012 試験で集積されたデータを解析し、M2.7.3-PsA 2.3.2 項、M2.7.4-PsA 5.9.9 項及び PA0012 Japan Self-administration CSR に示した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

BKZ の臨床薬理プログラムでは、PsA を有する被験者を対象とした第 I 相、第 II 相及び第 III 相臨床試験を基に、BKZ の PK、PD、免疫原性及び用量-曝露-安全性特性を評価した。BKZ の臨床開発プログラム全体を通じて、PD 評価には臨床反応（ACR 及び PASI）を用いて、母集団 PK/PD モデル解析を検討した。

3.1 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした BKZ の臨床薬理

PsA を適応症とした BKZ の臨床開発プログラムの一環として、全部で 4 つの臨床試験及び 1 つのサブスタディを実施し、PK 解析に用いた（M2.7.2-PsA 表 1-1）。臨床薬理の評価に用いた試験は以下のとおりであった。

- 第 II 相及び第 III 相有効性及び安全性試験 4 試験（PA0008 試験、PA0009 試験、PA0010 試験及び PA0011 試験）。これらの試験結果を用いて、PsA を有する被験者を対象とした BKZ の PK、PD 及び免疫原性を含むデータを補助的に示した。試験の要約は M2.7.3-PsA 及び M2.7.4-PsA に示した。その他、第 III 相非盲検継続投与試験（PA0012 試験）のデータを安全性併合解析対象集団の Pool SP2 及び PK モデル解析（M2.7.2-PsA 2.2.5 項）に含めた
- 自己注射用製剤の臨床使用を評価するサブスタディ 1 試験（DV0004 試験）。この試験結果を用いて PsA を有する被験者における BKZ の安全かつ効果的な自己注射を裏付けた（2 項及び M2.7.1）

第 II 相臨床試験終了時の血漿中 BKZ 濃度と ACR 改善率及び PASI 改善率間の用量-曝露-反応関係を確立するための PK 及び曝露反応解析［CL0464 解析（ACR 改善率）及び CL0463 解析（PASI 改善率）、要約は M2.7.2-PsA 2.2.4 項］、並びに第 III 相臨床試験終了時の血漿中 BKZ 濃度と ACR 改善率及び PASI 改善率間の用量-曝露-反応関係を確立するための更新した PK 及び曝露反応解析［CL0538 解析（ACR 改善率）及び CL0540 解析（PASI 改善率）、要約はそれぞれ M2.7.2-PsA 2.2.5.1 項及び M2.7.2-PsA 2.2.5.2 項］の 4 つの母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析を実施した。

前述の PsA を対象とした臨床開発プログラムの一環として実施した試験に加え、尋常性乾癬を適応症とした臨床開発プログラムで実施した合計 17 の臨床試験から得られた BKZ の臨床薬理評価のデータを用いた。これらの尋常性乾癬を対象とした試験については、初回承認申請時に提出した（初回承認申請資料 M2.7.2.1.2）。

免疫原性の全評価並びに免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について免疫原性に関する統合概要（ISI）及び ISI Update に示し、その要約を M2.7.2-PsA 3.6 項に示した。

3.2　乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした BKZ の薬物動態

PsA を有する被験者では、反復皮下投与後の血漿中 BKZ 濃度は検討した用量範囲（16～320mg）で用量比例的に上昇した。日本人集団の被験者数が少なかったため（PA0010 試験 14 例、PA0011 試験 8 例）、結果の解釈には注意が必要なものの、BKZ 160mg を Q4W で投与した後の日本人集団の血漿中 BKZ 濃度は、おおむね全体集団の結果と同様であった（PA0010 Final CSR Table 9.1.1.1.J、PA0011 CSR Table 9.1.1.1.J）。

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を対象とする第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータを併合した母集団 PK モデルを構築した。母集団 PK 最終モデルは一次吸収過程及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルであった。本モデルでは 3 つの疾患適応症の PK データが適切に記述され、16～480mg の用量範囲で皮下投与した時の BKZ の PK が線形であることが確認された。体重 84kg（データセットの体重の中央値）の典型的な被験者の CL/F は 0.343L/日、V/F は 11.2L と推定された。PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者の $t_{1/2}$ は 22.5 日であった。これらの値は、尋常性乾癬を有する被験者のデータのみを用いた母集団 PK モデルから推定された値と同程度であった（初回承認申請資料 M2.7.2 表 2-7）。

母集団 PK モデルで検討された共変量は、体重、年齢、性別、人種／地理的地域、疾患適応症、罹病期間、ベースラインの併用投与（cDMARD 及び副腎皮質ステロイド等）、過去の生物学的製剤の使用、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況、抗 BKZ 抗体価、ベースラインの hs-CRP 及びベースラインの肝機能であった。体重の CL/F 及び V/F に対する共変量効果並びに人種の CL/F に対する共変量効果を除き、その他の共変量（抗 BKZ 抗体／中和抗体の発現又は抗 BKZ 抗体価を含む）が PK パラメータ及び定常状態の曝露量（AUC、C_{max}、C_{trough} 及び $t_{1/2}$）に及ぼす影響は臨床的に意義のあるものではなく、母集団 PK 最終モデルからこれらの共変量を除外した。

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬の間で CL/F 又は V/F の統計学的に有意な違いは認められなかった。

尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出済みの臨床薬理プログラムの主な結果については、初回承認申請資料 M2.7.2 に示した。

母集団 PK/PD 解析

血漿中 BKZ 濃度と ACR 改善率間の用量-曝露-反応関係が確立され、PsA 患者に対する用量として BKZ 160mg Q4W を用いることが支持された。用量-曝露-反応シミュレーションの結果、母集団 PK 解析で人種及び体重は CL/F に対する統計学的に有意な共変量であったが、異なる人種間又は異なる体重範囲で用量調整の必要がないことが示された（M2.7.2-PsA 2.2.5.2 項）。

中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者については、PsA を有する被験者を対象とした曝露-PASI 改善率モデル、並びに尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムの臨床試験データ及び母集団 PK/PD 解析データから、中等度～重度の尋常性乾癬患者と同じ推奨用量を用いることが支持された。

血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、有害事象、感染症に該当する有害事象及びカンジダ感染に該当する有害事象の臨床的に重要な発現率の上昇に関連しないことが示された。比較的よくみられた有害事象のうち、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位の上昇に伴い発現率に意味のある上昇が認められた有害事象はなかった（M2.7.2-PsA 2.2.6 項）。

製品情報に関連する臨床薬理試験（初回承認申請資料に含めた試験等）

BKZ を用いた薬物相互作用試験は実施していない。BKZ の作用機序並びに他の IL-17 及び IL-23 阻害薬を用いて実施された薬物相互作用試験の結果を踏まえると、シトクロム P450（CYP450）で代謝される併用薬の曝露量への影響は最小限と予測された。BKZ の薬物相互作用試験を実施しないことの根拠については初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.1 に示した。

健康被験者を対象とした UP0034 試験で、インフルエンザワクチンの抗体産生に及ぼす BKZ の影響について評価した。UP0034 試験の結果から、BKZ はインフルエンザワクチンの抗体産生に影響を及ぼさないことが示された。そのため、BKZ の治療を受ける患者に対する不活化ワクチン又は非生ワクチンの投与は可能であると考えられる（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.3）。

3.3　乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした免疫原性

全体的に、PsA を有する被験者では、抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性が BKZ の有効性（Week 52 までの ACR 改善率で評価）及び安全性に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではなかった。

すべての臨床試験で抗 BKZ 抗体の発現状況を評価した。第 III 相臨床試験では、抗 BKZ 抗体によって BKZ の標的である IL-17 との結合が中和されるか否かを評価するため、抗 BKZ 抗体アッセイ法に IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーに特異的な競合リガンド結合中和抗体アッセイ法が更に補完された。併合した第 III 相臨床試験の免疫原性データの評価は ISI Section 6.3、ISI Update Section 6.3 及び M2.7.2-PsA 3.6 項に示した。

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

PsA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の併合解析の結果、BKZ 160mg Q4W を 16 週間投与した後の全体の抗 BKZ 抗体発現率は 27.5%であった。PsA を有する被験者を対象とした PA0010 試験の結果、BKZ 160mg Q4W を 1 年間投与した後の全体の抗 BKZ 抗体発現率は 46.6%であった。第 III 相臨床試験の併合解析の結果、BKZ 160mg Q4W を 16 週間投与した後の全体の中和抗体発現率は 10.3%であった。PA0010 試験の結果、BKZ 160mg Q4W を 52 週間投与した後の全体

の中和抗体発現率は 17.9%であった。中和抗体陽性であった被験者の多くが、IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーの両方に対して陽性であった。

PsA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の併合解析で、治験薬投与前の抗 BKZ 抗体の保有率は低く（4.0%）、治験薬投与前に抗 BKZ 抗体陽性で投与後に抗 BKZ 抗体価が上昇した被験者はわずかであった。このため、BKZ が治験薬投与前から存在する抗 BKZ 抗体に及ぼす影響は限定的であることが示された。

PsA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の併合解析で、Week 16 の血漿中 BKZ 濃度は、抗 BKZ 抗体陽性被験者及び中和抗体陽性被験者で抗体陰性被験者と比較して低かった。PA0010 試験の結果、Week 52 の抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性が血漿中 BKZ 濃度に及ぼす影響は、第 III 相臨床試験の併合解析で Week 16 までに認められた影響と一致しており、経時的な上昇は認められなかった。しかし、母集団 PK 解析（CL0538 解析）で、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況並びに抗 BKZ 抗体価は、BKZ の曝露量に対する臨床的に重要な共変量ではなかった。

PsA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の併合解析で、主な有効性評価項目である Week 16 の ACR20 改善率及び ACR50 改善率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して抗 BKZ 抗体陽性の被験者及び中和抗体陽性の被験者で数値的に低かった。しかし、PA0010 試験の結果、Week 52 に抗 BKZ 抗体又は中和抗体の発現状況による有効性への臨床的に意味のある影響は認められなかった。曝露-反応関係を評価した母集団 PK/PD 解析で、抗 BKZ 抗体及び中和抗体発現状況は ACR 改善率の統計学的に有意な共変量ではないことが示された。また、抗 BKZ 抗体又は中和抗体陽性は BKZ の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示され、過敏性に該当する有害事象の増加も認められなかった。

PA0010 試験及び PA0011 試験の日本人集団の被験者数が少なかったため、結果の解釈には注意が必要なものの、個々の第 III 相臨床試験において、日本人集団の抗 BKZ 抗体の結果と全体集団の結果で同様の傾向が認められた（PA0010 Final CSR Section 10.6、PA0011 CSR Section 10.6、M2.7.6-PsA）。

3.4 乾癬性関節炎を有する被験者における用法・用量選択の根拠

予定される臨床用法・用量の選択（1.5 項）では、多くの PsA 患者に、安全性を損なうことなく、速やかな臨床反応、臨床ベネフィットの最大化を提供できる用法・用量を確認することを目的とした。

全体的なデータに基づく PsA 成人患者に対する BKZ の推奨用量は以下のとおりである。

- ビメキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する
- 中等度から重度の皮疹を有する患者では、尋常性乾癬に対する用法及び用量が推奨される

3.4.1 第 III 相臨床試験の用法・用量選択に用いた母集団 PK/PD 解析

第 III 相臨床試験で検討した BKZ の推奨用法・用量は、PsA を有する被験者を対象とした第 IIb 相臨床試験の PA0008 試験から得た安全性、有効性及び PK データ、並びに PA0008 試験を用いた母集団 PK/PD 解析（CL0464 解析、要約は M2.7.2-PsA 2.2.4 項）に基づき選択された。当初、より速い作用の発現のため負荷用量が検討されたが、初期の負荷投与に伴う高い曝露量は早い評価時点で治療効果をもたらすが、それは長期治療における長期有効性を反映したものではないと判断され

た。負荷用量によって Week 16 又は Week 24 の結果に対してアーティフィシャルに効果を増大させることが可能かもしれないが、それは慢性疾患に対する効果の持続を反映したものではないと考えられた。

以上に基づき、PsA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の BKZ の推奨用法・用量を、BKZ 160mg Q4W 投与とした。

3.4.2 乾癬性関節炎患者における推奨用法・用量

すべてのデータに基づき、PsA 患者における BKZ の推奨用法・用量を BKZ 160mg Q4W 投与とした。

第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の有効性の併合解析（Pool E1）の結果から、PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で導入期間の主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）に統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた。Week 16 の ACR50 改善率は、BKZ 160mg Q4W を投与した被験者で 43.7%、PBO を投与した被験者で 8.9%であった（名目上の p<0.001、表 4-2）。同様に、ベースラインに体表面積（BSA）に対する乾癬の病変面積の割合（以下、病変 BSA）が 3%以上の乾癬を有していた被験者の Week 16 の PASI90 改善率（副次評価項目）は、BKZ 160mg Q4W を投与した被験者で 64.6%、PBO を投与した被験者で 4.4%であった（名目上の p<0.001、表 4-2）。

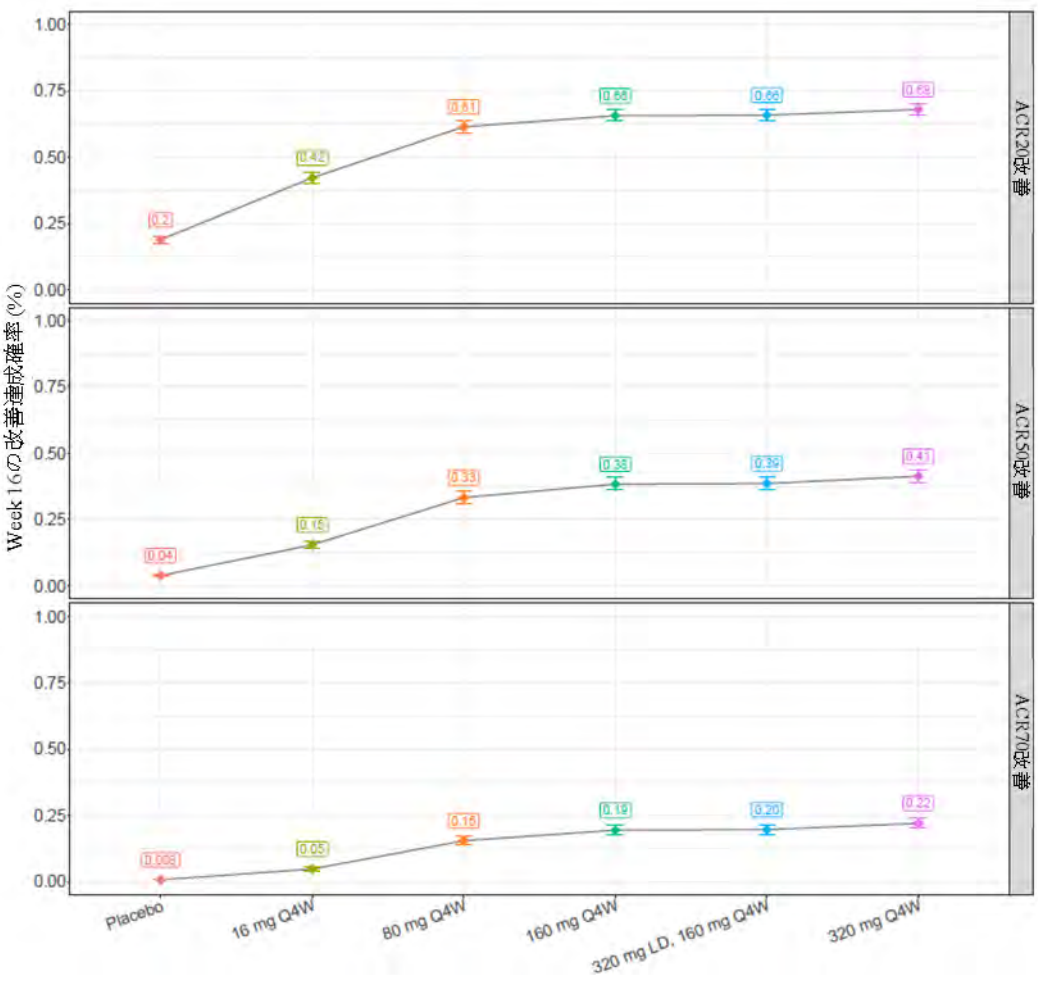
年齢、性別、人種、地理的地域、罹病期間、ベースラインの体重、ベースラインの BMI、ベースラインの hs-CRP、過去の cDMARD の使用、ベースラインの cDMARD の使用、ベースラインの MTX の使用、病変 BSA、乾癬の重症度（中等度／重度）、BASDAI カテゴリー、HLA-B27 発現状況、抗 BKZ 抗体発現状況及び中和抗体発現状況を含む、すべての部分集団において、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 の ACR50 改善率及び PASI90 改善率に一貫した臨床的に意味のある改善が認められた（ISE-PsA Section 5.3.1 及び Section 5.3.3）。

血漿中 BKZ 濃度と ACR 改善率の関係を記述するため、第 II 相臨床試験（PA0008 試験）及び第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の ACR 改善率の併合データを用いて PK/PD 解析を実施し、ACR 改善率に影響する可能性のある共変量を評価した（M2.7.2-PsA 2.2.5.2.1 項）。BKZ 用量及び血漿中 BKZ 濃度に対する Week 16 の ACR20/50/70 改善率のシミュレーション結果を、それぞれ図 3-1 及び図 3-2 に示した。シミュレーションの結果、BKZ 160mg Q4W 投与により、PsA 患者の多くで、定常状態の血漿中 BKZ 濃度が、曝露-反応曲線がプラトーとなる付近で維持されることが示され、BKZ 160mg Q4W 投与は ACR 改善率を最大化するために適切な用法・用量であることが確認された。

また、第 III 相臨床試験で、BKZ 160mg Q4W を投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、有害事象又は感染症に該当する有害事象の発現率の臨床的に重要な上昇に関連しないことが示された（M2.7.2-PsA 2.2.6 項）。第 IIb 相臨床試験（PA0008 試験）では BKZ 320mg Q4W までの用量が検討され、いずれの用量も忍容性良好であり、想定外の安全性上の徴候は認められなかった（PA0008 CSR Section 11）。

以上のことから、安全性、有効性及び PK/PD の臨床データに基づき、PsA 患者に対する BKZ の推奨用法・用量は BKZ 160mg を Q4W で投与とした。

図 3-1　BKZ 用量に対する Week 16 の ACR 改善達成確率のシミュレーション（CL0540 解析）

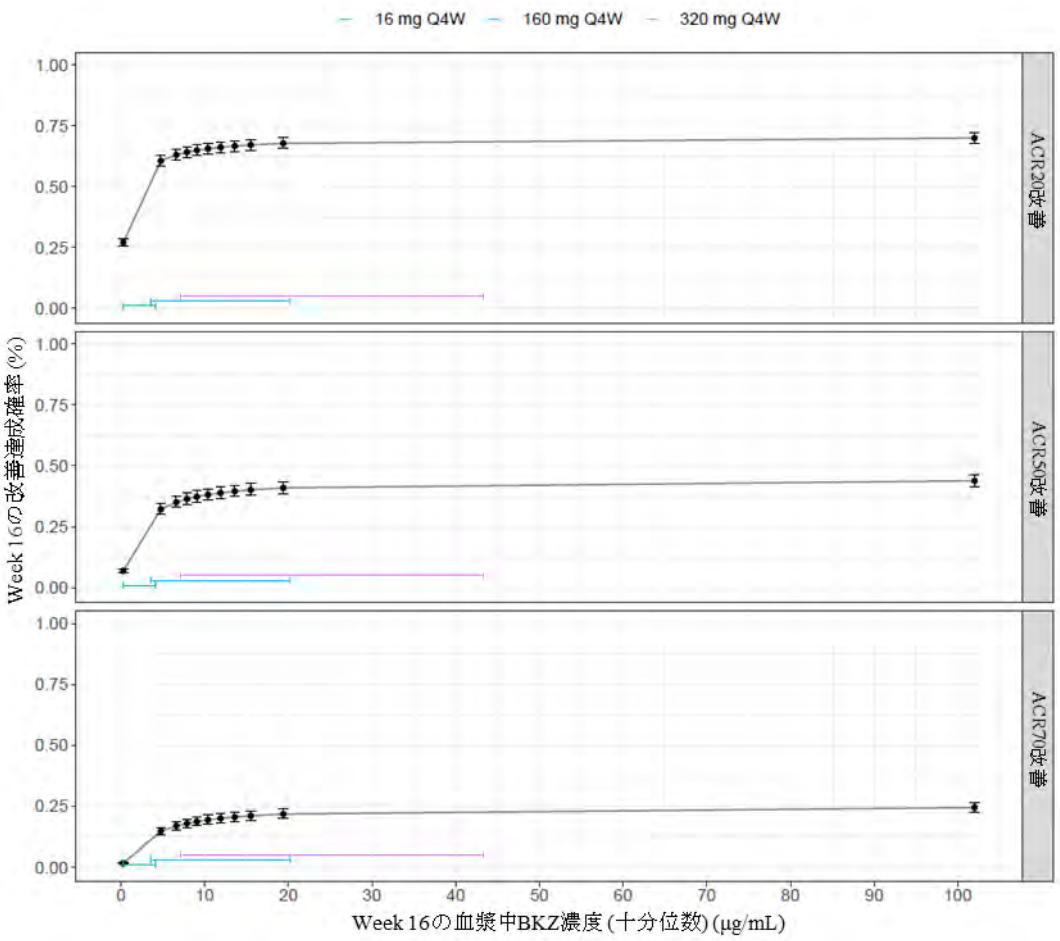


BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量

Note: The points and the vertical error bars represent the median and 95% prediction interval of the mean probabilities for each dose group. The labels indicate the median response rates for each dose. The plot is based on 862 bootstrap samples of 862 simulated study participants, with doses administered Q4W.

Data source: CL0540 Figure 32

図 3-2　Week 16 の血漿中 BKZ 濃度（十分位数）に対する Week 16 の ACR 改善達成確率のシミュレーション（CL0540 解析）



BKZ：ビメキズマブ、PsA：乾癬性関節炎
Note: The points and the vertical error bars represent the median and 95% prediction interval of the mean probabilities for each concentration. The colored horizontal error bars show the 5th to 95th percentile range of the observed concentrations in each dose group at all time points (excluding safety follow-up), in the PsA population in the PK analysis data set. The plot is based on 862 bootstrap samples of 862 simulated study participants.
Data source: CL0540 Figure 33

3.4.3　　中等度～重度の皮疹を有する乾癬性関節炎患者における推奨用量

平均的には尋常性乾癬発症の 10 年後に PsA が発症（診断）するが、15%の患者では、PsA と尋常性乾癬が同時に発症、又は PsA が先行して発症する（Ritchlin et al, 2017）。疾患の多面的性質から、PsA 患者の治療はリウマチ専門医及び皮膚科専門医の両方で行われることが多い。PsA の主な徴候は乾癬であり、乾癬の徴候及び症状を効果的に治療することで、PsA 患者がベネフィットを得られる可能性がある。関節症状及び皮膚症状の疾患重症度によって、PsA 患者に異なる BKZ 用法・用量を推奨することで、関節症状及び皮膚症状の両方をバランス良く治療することが可能となり、PsA の疾患ドメインの治療に対する包括的アプローチが可能となる。PsA 患者の皮膚症状の治療に対する考え方は、GRAPPA ガイドライン及び EULAR の勧告で一致しており、疾患の重症度が最も高いドメインに基づく治療を推奨している。

乾癬性関節炎を対象とした臨床試験結果及び母集団 PK/PD 解析結果

PsA を有する被験者を対象とした第 IIb 相臨床試験（PA0008 試験）及び PA0008 試験に基づく PK/PD モデル解析から得た臨床データでは（M2.7.2-PsA 2.2.4 項）、BKZ 160mg Q4W 投与は関節症状への効果のために最適な用量であるが、皮膚症状に対しては、BKZ 320mg Q4W 投与の方が BKZ 160mg Q4W 投与よりも高い効果（特に PASI90 及び PASI100 改善率）をもたらすことが示された。これらの高い臨床反応は、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした臨床試験（PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験及び PS0015 試験）で認められた PASI 改善率の結果を反映していた。関節症状への効果に関して、PA0008 試験で BKZ 320mg Q4W を投与した被験者が、長期継続投与試験である PA0009 試験で BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた場合、これらの被験者の ACR 改善は最長 2 年間維持された（Coates et al, 2022）。

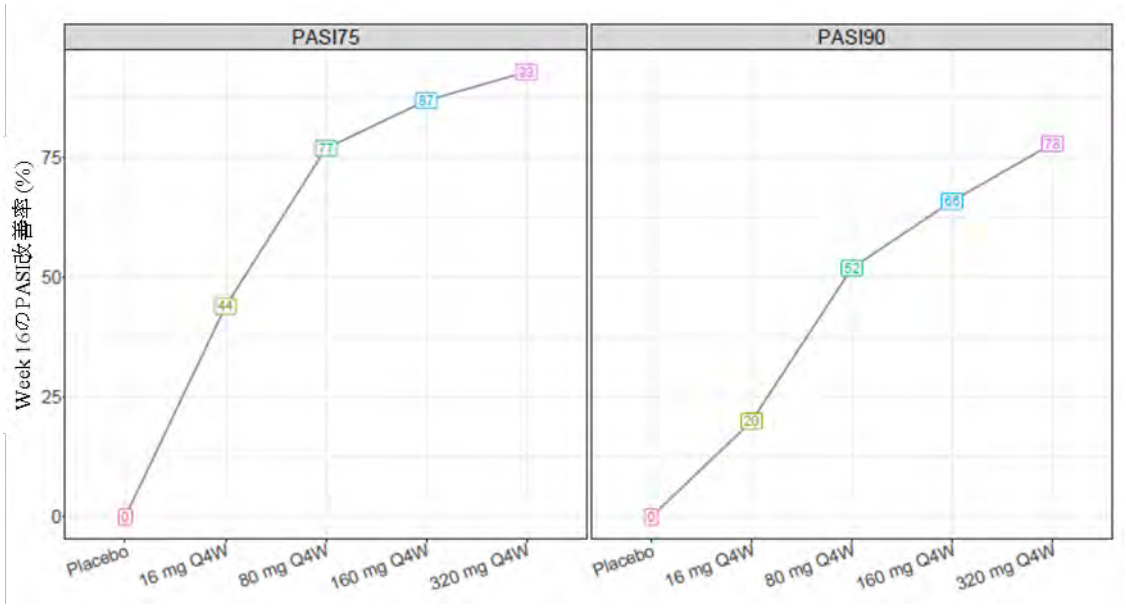
BKZ 160mg Q4W を用いた PA0010 試験及び PA0011 試験の両方の結果で、ベースラインに病変 BSA が 10%超［中等度～重度の尋常性乾癬の 3 つの基準のうちの 1 つ（残り 2 つは PASI スコア 12 以上及び IGA スコア 3 以上）］の部分集団及び全体集団で Week 16 に同程度の PASI90 改善率が認められた（PA0010 試験：部分集団 68.5%及び全体集団 61.3%、PA0011 試験：部分集団 64.2%及び全体集団 68.8%）（PA0010 Final CSR Section 8.2.1.2 及び Section 8.4.2、PA0011 CSR Section 8.2.1.2 及び Section 8.4.2）。しかし、これらの PASI90 改善率は BKZ 320mg Q4W を用いた尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験で Week 16 に認められた PASI90 改善率よりも低かった［PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験の Week 16 の PASI90 改善率の範囲：85.0%～90.8%（初回承認申請資料 ISE Section 3.1）］。この結果は、一部の中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者が、尋常性乾癬に対する用法・用量を用いることでベネフィットを得られる可能性があることを示唆している。

血漿中 BKZ 濃度と PASI スコアの関係を記述するため、第 II 相臨床試験（PA0008 試験）及び第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の PASI 改善率の併合データを用いて PK/PD 解析を実施し、PASI 改善率に影響する可能性のある共変量を評価した。PASI 改善率に関する PK/PD 最終モデルに基づく、BKZ 用量に対する Week 16 の PASI75 及び PASI90 改善率のシミュレーション結果を図 3-3 に示した。シミュレーションにより、中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者に対しては、BKZ 320mg Q4W 投与の方が BKZ 160mg Q4W 投与よりも Week 16 の高い PASI90 改善率を期待できることから、初期治療の適切な用量は BKZ 320mg Q4W 投与であることが示された。BKZ 320mg Q4W 投与による改善率の上昇は PASI75 改善率よりも PASI90 改善率で顕著であった。

M2.7.2-PsA 2.2.5.1 項及び M2.7.2-PsA 2.2.5.2.2 項で示したように、ベースラインの体重は PK 及び PASI 改善率に大きな影響を及ぼす共変量であった。体重の増加に伴い BKZ の曝露量は減少し、PASI90 改善率は PASI75 改善率よりも敏感に体重の影響を受けた。PsA を有する被験者を対象とした PASI 改善率に関する最終モデルに基づくシミュレーションで、体重 120kg 以上の被験者では体重 120kg 未満の被験者と比較して、BKZ 160mg Q4W を継続投与した時の Week 48 の PASI90 改善率が約 12%低くなることが示された。これらの結果から、体重 120kg 以上で中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者等では、PASI90 改善の最大化を持続するために用量又は投与頻度を増やすことで、ベネフィットが得られる可能性があることが示唆された。

また、3.4.2 項に示したように、第 IIb 相臨床試験（PA0008 試験）では 320mg Q4W までの BKZ 用量で忍容性良好であり、想定外の安全性上の徴候は認められなかった。更に、過去に PsA を有する被験者及びその他の患者集団を対象に 320mg よりも多い BKZ 用量の検討を行っており、重要な安全性上の懸念は認められていない（PA0007 CSR Section 8、PS0010 CSR Section 11）。

図 3-3　BKZ 用量に対する Week 16 の PASI75 及び PASI90 改善率のシミュレーション（CL0540 解析）



Note: The labels indicate the median response rates for each dose. These simulation results represent the median predictions in the study population which is defined by ≥3% body surface area of psoriasis at Baseline, a median body weight of 85.5kg (CL0540 Table 4), and no prior biologics use for 61.6% of study participants (CL0540 Table 5).
Data source: CL0540 Figure 21

尋常性乾癬を対象とした臨床試験結果及び母集団 PK/PD 解析結果

前述の結果は、尋常性乾癬を適応症とした臨床開発プログラムで実施した、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした過去の PK/PD 解析の結果と一致していた。これらの結果から、多くの被験者の Week 16 の血漿中 BKZ 濃度の平均値が、BKZ 320mg Q4W を投与した時に曝露-反応曲線の最高値又はそれに近い値となることが示された（初回承認申請資料 M2.7.2 図 2-21）。BKZ 160mg Q4W 投与では、全被験者の約半数で血漿中 BKZ 濃度が低くなり、Week 16 の臨床反応も低くなることが予測された。このため、BKZ 320mg Q4W 投与が、中等度～重度の尋常性乾癬患者の初期治療において PASI 改善率を最大化するために適切な用量として選択された。同様に、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした過去の PASI 改善率に関する PK/PD モデル解析では、多くの被験者で臨床反応の維持のために BKZ 320mg を 8 週間隔（Q8W）で投与が適切な用量であることが示された。Week 56 の血漿中 BKZ 濃度範囲（90 パーセンタイル）は、BKZ 320mg Q8W 投与と BKZ 320mg Q4W 投与でおおむね重なっており、曝露-反応曲線上の範囲も同様であったが、体重がより重い被験者が含まれる、濃度範囲の下限値では違いが認められた（初回承認申請資料 M2.7.2 図 2-22）。更に、シミュレーションの結果、体重 120kg 以上の被験者では、第 III 相臨床試験で検討した 2 つの用法・用量（BKZ 320mg Q4W を継続投与又は Week 16 まで BKZ 320mg Q4W を投与後 Q8W で投与）で、PASI90 及び PASI100 改善率の予測値（中央値）に Week 16 以降差が認められることが示された（CL0485 Figure 34）。この結果は、PASI100 改善率のような、患者にとって望ましく臨床的に意義のある評価項目でより顕著であり、体重 120kg 以上の一部の被験者では、Week 16 以降も BKZ 320mg Q4W を継続投与することでベネフィットを得られる可能性が示された。

前述の結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした臨床試験データで認められた結果と一致していた。尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験では、導入期間の BKZ 320mg Q4W 投与による良好な有効性プロファイルが示され、ほとんどの被験者（88.1%）が Week 16 までに PASI90 改善を達成した（初回承認申請資料 M2.7.3 表 3-3）。尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験で検討した 2 つの維持用量（BKZ 320mg Q4W 及び BKZ 320mg Q8W）の有効性プロファイルは良好で、ほとんどの被験者で Week 52 に PASI90 改善が維持された（BKZ 320mg Q4W 投与で 89.9%、BKZ 320mg Q8W 投与で 90.3%）（初回承認申請資料 M2.7.3 表 3-7）。

中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する用法・用量（案）に伴う乾癬性関節炎患者の ACR 改善の検討

中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する推奨維持用量（BKZ 320mg Q8W）を用いて PsA 患者の ACR 改善率を評価した臨床データは限られるが、BKZ 320mg Q8W 投与による定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の低下が ACR 改善にもたらす結果を検討するため PK 解析及び PK/PD 解析を用いた。PK シミュレーションの結果から、BKZ 160mg Q4W 投与時と BKZ 320mg Q8W 投与時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の分布に十分な重なりが認められた（M2.7.2-PsA 2.2.5.2.3 項）。この結果から、中等度～重度の皮疹を有する少数の PsA 患者へのリスクが限定的である可能性が示唆された。BKZ 320mg Q8W 投与による ACR 改善低下の潜在的なリスクは、中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する推奨用量を適用することによって緩和される。これにより、一部の体重 120kg 以上の患者で Week 16 以降も BKZ 320mg Q4W を継続投与することが可能となり、その結果、BKZ 160mg Q4W 投与時と比較して同程度又は高い BKZ 曝露量となり、ACR 改善への影響の可能性は限定的となる。

用法・用量（案）

前述の臨床試験及びモデル解析のデータに基づき、中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者では、尋常性乾癬に対する用法・用量で投与することを提案する。それにより、多くの患者で関節症状に対する効果を損なうことなく、皮膚症状に対する効果を最適化できると考えられる。すなわち、中等度～重度の皮疹を有する PsA 成人患者に対する推奨用法・用量は、「16 週までは BKZ 320mg の Q4W 投与、以降は Q8W 投与」とし、一部の中等度～重度の皮疹を有する患者（一部の体重 120kg 以上の患者等）は、Week 16 以降も BKZ 320mg を Q4W で継続投与することを検討可能とする。本用法・用量（案）は、中等度～重度の尋常性乾癬に対する効果を最適化するために、関節症状のみ又は軽度の皮膚症状を有する PsA 患者よりも、高い用量を必要とするものであり、現在承認されているその他の複数の bDMARD（その他の IL-17 抗体薬を含む）の海外での推奨用量と同様である。

承認審査中の議論を踏まえた乾癬性関節炎に対する用法・用量

承認審査中の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との議論において、中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者に対する維持投与期間（投与 16 週以降）の用法・用量について、M2.7.2-PsA 3.7.2 項の内容に基づき、更なる詳細データを提示した[1]。

[1] 用法・用量については、PK/PDモデリングデータの詳細情報に基づき、申請時の用法・用量（案）「通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1回160mgを4週間隔で皮下注射する。なお、中等度から重度の皮疹を有する患者では、尋常性乾癬に対する用法及び用量が推奨される。」に続く形で「なお、患者の状態に応じて16週以降も1回160 mgを4週間隔で皮下注射できる。」の追加文案を提示した。

最終的に、機構での審査及び専門協議後の議論を踏まえ、申請者は尋常性乾癬の皮膚症状を有する PsA 患者に関する文言を用法・用量（案）から削除し、「通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。」のみとすること、及び中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者での適正使用を目的として、医療従事者向け資材を通じて別途情報提供することに同意した。

4.　有効性の概括評価

本承認申請に示した主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）のデータから、PsA 患者の治療で PBO と比較して BKZ の頑健な有効性エビデンスが示された。これらの試験は十分な検出力を有し、治療対象となる患者集団を適切に反映していた。BKZ の主な臨床的ベネフィットは BKZ 独自の作用機序（IL-17A 及び IL-17F の両方を選択的に阻害）に由来し、多様な PsA の関節及び皮膚ドメインに渡る速やかかつ頑健な臨床反応を含み、結果として疾患の臨床的に重要な評価項目における改善及び低疾患活動性をもたらした。また、乾癬の疾患重症度全体においても臨床的に意味のある改善が認められた。BKZ は、PsA 治療に対する包括的アプローチを可能にし、QOL（特に身体機能）の上昇に一致する、臨床反応の改善並びに臨床徴候及び症状（疼痛や疲労等）の鎮静をもたらす。

BKZ 160mg Q4W を投与した被験者では、bDMARD による治療経験のない被験者（PA0010 試験）又は TNFα-IR である被験者（PA0011 試験）であるかに関わらず、PsA の疾患徴候及び症状に有意な改善が認められた。この結果から、BKZ 160mg Q4W 投与が疾患のもつ多様な側面の改善をもたらすことが示された。

完了した PA0010 試験の長期データ（Week 52 まで）から、BKZ 160mg Q4W 投与により Week 16 に認められた有効性の結果は、Week 52（1 年間）まで更に改善又は持続することが示された。

その他に有効性の補助的データとして第 II 相臨床試験である PA0008 試験の結果、長期有効性（152 週まで）の補助的データとして第 II 相臨床試験である PA0009 試験の結果を本概要、並びに M2.7.3-PsA 2.2.2 項及び M2.7.3-PsA 2.3.1 項に示した。

4.1　主な試験デザイン

主要な第 III 相臨床試験の概要について 1.4 項及び M2.7.3-PsA 2.1 項に示した。

4.1.1　試験デザイン

本承認申請では、BKZ の有効性及び安全性を検討するため、2 つの主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）のデザインに無作為化、二重盲検、PBO 対照を選択した。両試験とも 16 週間の二重盲検期間（導入期間）に PBO を用いて BKZ の有効性を比較した。PA0010 試験では実薬参照群としてアダリムマブも用い、導入期間以降の長期安全性及び有効性データを収集できるよう治療期間を 52 週までとした。

第 III 相臨床開発プログラムで検討された患者集団は、予定される適応症である活動性 PsA を代表するものであった。選択基準及び除外基準は、対象とする集団を反映しており、また、作用機序が類似している製品で既に知られている安全性上の懸念や BKZ の安全性プロファイルを考慮し、

被験者の安全性と福祉を確保するものであった。これらの試験では、CASPAR 基準に基づく活動性 PsA の診断を有し、圧痛関節数が 3 関節以上及び腫脹関節数が 3 関節以上の成人被験者を参加適格とした。本臨床開発プログラムは幅広く、PsA 又は乾癬の治療に bDMARD を使用した経験のない被験者（PA0010 試験）及び過去の 1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容であった難治性の高い被験者集団（PA0011 試験）を含めた。また、本臨床開発プログラムには cDMARD による治療経験のない被験者又は 1 剤以上の cDMARD による治療経験のある被験者も含めた。両試験とも関節及び皮膚の両方に関する 1 つ以上の疾患徴候を有する被験者を含めた。

PA0010 試験及び PA0011 試験共に、用法・用量に BKZ 160mg Q4W 皮下投与を用いて評価した。この用法・用量は、第 II 相臨床試験（PA0008 試験）及び母集団 PK/PD 解析の結果に基づき選択した（3.4 項）。

4.1.2 有効性評価項目

有効性は医師による報告及び患者報告アウトカムの両指標を用いて評価した。BKZ の有効性は、関節病変、皮膚疾患、付着部炎、指趾炎、疾患活動性、関節構造の破壊進行及び QOL に対する影響に関して評価した。

2 つの第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の主要評価項目はいずれも Week 16 の ACR50 改善率とした。これは他の既承認 bDMARD の試験の主要評価項目（Week 24 の ACR20 改善率）と比較して、より高い改善基準であり、より早い評価時点であった（McInnes et al, 2013; McInnes et al, 2015; Ritchlin et al, 2014）。

PA0010 試験及び PA0011 試験の固定順序法による検定に含めた主要評価項目及び副次評価項目を図 4-1 に示した。

両試験で順位付けされた副次評価項目とされたのは、Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化、Week 16 の PASI90 改善率、Week 16 の MDA 達成率、及び Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化であった。主要、副次及びその他の有効性評価項目は、PsA を適応症とした他剤の試験で用いられている評価項目と一致しており、BKZ の有効性の頑健なエビデンス（臨床反応の速さ、深さ及び広範さを含む）を確立するのに適していると考えられた。いずれも広く受け入れられている評価項目であると考えられる。

PA0010 試験及び PA0011 試験で用いた主要評価項目及び副次評価項目については、ISAP-PsA Amendment 2 Table 4-4 に要約した。その他の評価項目については各 CSR 及び M2.7.6-PsA に示した。

図 4-1　PA0010 試験及び PA0011 試験の検定順序



H：仮説、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ
* In PA0010 study participants who were positive for elevated hs-CRP (hs-CRP ≥6mg/L) and/or had at least 1 bone erosion at Screening.
** Based on the overall population in PA0010.

PASI 改善に関するすべての解析及び結果は、ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者を対象とした。IGA 改善に関するすべての解析及び結果は、ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有し、IGA スコアが 2 以上の被験者を対象とした。LDI、LEI 及び SPARCC に基づくすべての解析及び結果は、ベースラインにそれぞれ LDI が 0 超、LEI が 0 超及び SPARCC が 0 超の被験者を対象とした。

より頑健な混合集団（TNFα-IR の被験者及び bDMARD による治療経験のない被験者）から、指趾炎及び付着部炎の評価項目に関して、十分な検出力及びより臨床的に解釈可能な結果を得るため、これらの評価項目では、2 つの第 III 相臨床試験のデータを併合し、PA0010 試験の固定順序検定の一環として評価した。この併合した評価項目の根拠については M2.7.3-PsA 2.1.1.2.6 項に示した。

関節構造の破壊進行については vdHmTSS を用いて PA0010 試験のみで評価した。PA0010 試験の患者集団は、関節構造の破壊抑制が示されている他の生物学的製剤の臨床試験の患者集団と一致しており、bDMARD による治療経験のない集団では、16 週間の PBO 対照期間に関節構造の破壊進行がみられる可能性が高かった。また、PA0010 試験には、最も関節構造の破壊進行のリスクが高い被験者を評価するため、ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん又は hs-CRP が 6mg/L 以上、若しくはその両方が認められる被験者を対象とした部分集団解析を含めた。PA0011 試験は難治性の高い患者集団を対象としており、短期である 16 週間の PBO 対照期間に関節構造の破壊抑制がみられる可能性は低いと考え、評価を行わなかった。

4.1.3　統計手法

主な第 III 相臨床試験

統計解析手法には規制当局のガイダンスに則したものを用いた。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。欠測値の取扱い方法及び主要な第 III 相臨床試験の個々の試験データに対して実施した多重性の制御についての詳細は、各試験の統計解析計画書（SAP）に示した（PA0010 SAP 及び PA0011 SAP）。

特定の部分集団における有効性の検討と共に、併合した試験対象集団を用いてより精度を高く BKZ による治療効果を評価するため、PA0010 試験及び PA0011 試験のデータを併合した。部分集団解析及び BKZ 推奨用量の裏付けとなる有効性併合解析（Pool E1）の概要を表 4-1 に示した。併合データに対して実施した統計解析の詳細は、ISAP-PsA Amendment 2 に示した。

表 4-1　有効性併合解析の概要

併合解析対象集団	併合した臨床試験	併合した投与群	併合した試験期間	併合の目的
E1	PA0010 試験 PA0011 試験	BKZ 160mg Q4W 群 PBO 群	導入期間 (Week 0～16)	部分集団解析 治療効果 (BKZ 群 vs PBO 群) をより精度を高く評価する

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

4.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

合計 1112 例の PsA を有する被験者が、第 III 相臨床試験である PA0010 試験及び PA0011 試験で無作為化され、BKZ 160mg Q4W 又は PBO のいずれかの投与を受けた（ISE-PsA Table 2.1.1）。PA0010 試験では、その他に 140 例の PsA を有する被験者が実薬参照群に無作為化され、アダリムマブの投与を受けた（PA0010 Final CSR Section 7.1.1）。組み入れられた被験者は北米、欧州及びアジアからの参加であった。

PA0010 試験及び PA0011 試験は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的流行の最中に実施されたが、主要評価項目の評価時点（Week 16）より前に治験薬の未投与となった被験者又は試験中に欠測データがあった被験者はごくわずかであった（PA0010 Final CSR Section 7.1.3 及び PA0011 CSR Section 7.1.1）。

導入期間を完了した被験者の割合は全体的に非常に高かった（ISE-PsA Table 1.1.1）。PA0010 試験及び PA0011 試験共に、二重盲検下での導入期間の試験中止率は非常に低かった（PA0010 Final CSR Section 7.1.1 及び PA0011 CSR Section 7.1）。PA0010 試験では、52 週間の治療期間を完了した被験者のうち 99.1%が非盲検継続投与試験である PA0012 試験に移行した（PA0010 Final CSR Section 7.1.2）。PA0011 試験では、全被験者の 94.5%が 16 週間の治療期間を完了し、PA0012 試験に移行した（PA0011 CSR Section 7.1）。

Pool E1 のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間で全体的に同程度で均衡しており、生物学的製剤の治療対象となる PsA 患者集団の特性を反映していた。全被験者の平均年齢は 49.3 歳で、約半数の被験者が 45～65 歳未満（51.6%）及び女性（53.4%）であった。ほとんどの被験者が白人（95.7%）で、全被験者の体重の平均値は 85.33kg、BMI の平均値は 29.50kg/m^2 であった（M2.7.3-PsA 3.1.1.1 項）。

被験者は、指趾炎、付着部炎、並びに皮膚及び爪疾患等の多様な PsA 疾患ドメインにおいて活動性疾患を有しており、広範な関連のある集団での有効性評価が可能であった。Pool E1 の PsA の初回診断からの期間の平均値は 7.15 年（範囲：0.0～56.0 年）であった（M2.7.3-PsA 3.1.1.2 項）。PA0010 試験では全被験者の PsA の初回診断からの期間の平均値は 5.87 年（範囲：0.0～49.8 年）であったが、PA0011 試験では全被験者の PsA の初回診断からの期間の平均値は 9.50 年（範囲：0.4～56.0 年）と長かった（PA0010 Final CSR Section 7.4.2 及び PA0011 CSR Section 7.4.2）。試験デザイン的に PA0011 試験の被験者はより疾患が進行していることを考えると、この差は想定内の結果であった。

Pool E1 の約 10%の被験者が中等度～重度の乾癬を有していた。全被験者の乾癬の初回診断からの期間の平均値は 15.94 年（範囲：0.0～58.5 年）であった。PASI スコアの平均値は 8.71 であり、病変 BSA が 3%以上の被験者の割合は 55.9%であった。全被験者のうち、爪乾癬を有していた被験者の割合は 57.7%、指趾炎を有していた被験者の割合は 12.3%、付着部炎を有していた被験者は約 3 分の 1（SPARCC に基づく付着部炎 38.6%、LEI に基づく付着部炎 31.9%）であった（M2.7.3-PsA 3.1.1.2 項）。

bDMARD による治療経験のない集団及び TNFα-IR の集団を対象とした PA0010 試験及び PA0011 試験では、PsA の異なるサブタイプを有する被験者が横断的に組み入れられた。いずれの試験対象集団でも、多くの被験者は対称性多関節炎型（63.5%）を有しており、次いで非対称性少関節炎型（25.9%）を有している被験者が多かった（M2.7.3-PsA 3.1.1.2 項）。

Pool E1 の全被験者のうち、過去に cDMARD の使用経験があった被験者の割合は 72.9%であった。ベースラインに cDMARD（MTX 又はその他の cDMARD）の使用経験があった被験者の割合は 62.5%であり、このうち 52.5%が MTX を併用（その他の cDMARD の併用は問わない）、10.0%が MTX の併用なしでその他の cDMARD を併用していた。ベースラインに cDMARD を使用していなかった被験者の割合は 37.5%であった。ベースラインに非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を使用していた被験者の割合は 57.8%であった（M2.7.3-PsA 3.1.1.2 項）。

全体的に、これらの被験者特性は、治療対象となる PsA 患者集団における BKZ の有効性評価に適していた。

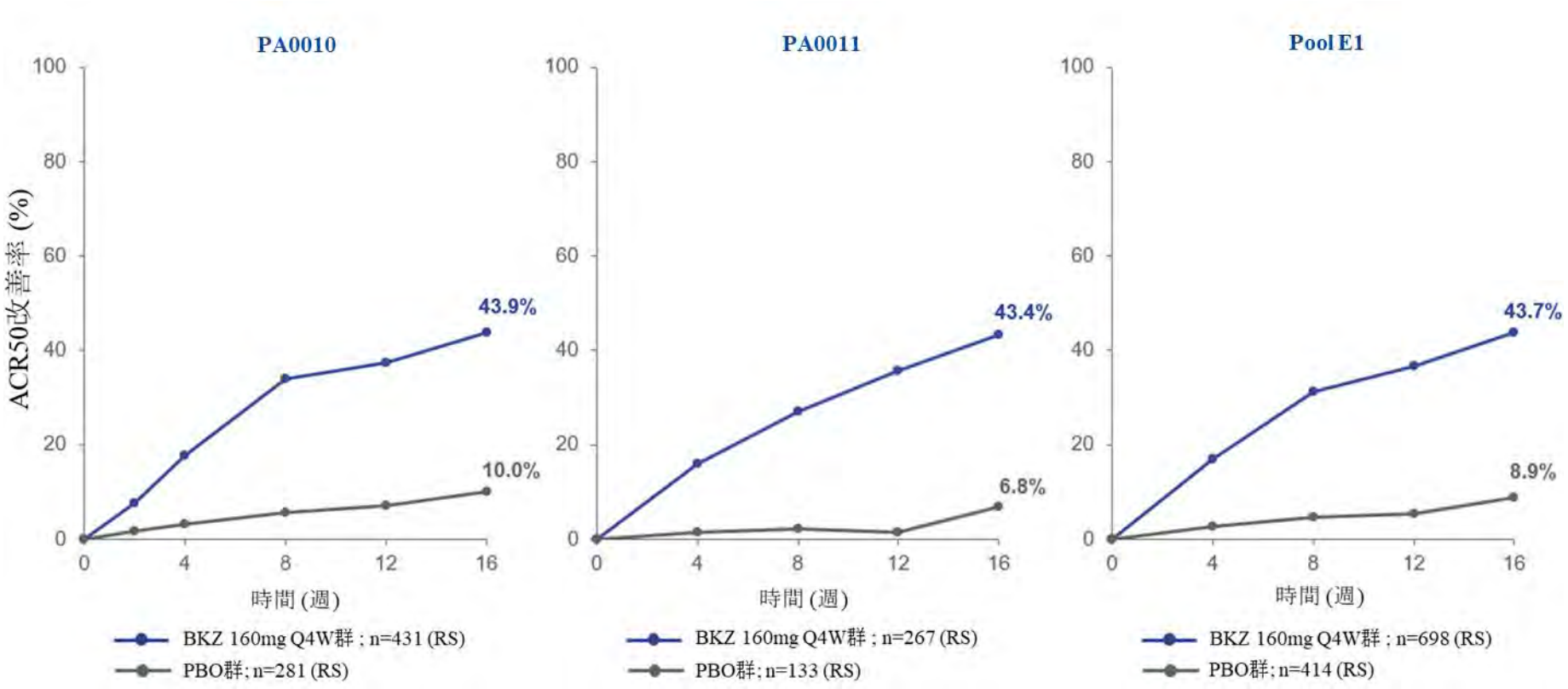
4.3　主な第 III 相臨床試験の有効性の結果

2 つの主要な第 III 相臨床試験の有効性の結果は M2.7.3-PsA 2.1 項に示した。本項では結果の要約を示す。第 III 相臨床試験の結果は、併合解析（Pool E1）によって裏付けられた（M2.7.3-PsA 3 項）。

PA0010 試験及び PA0011 試験の主要評価項目及び順位付けされた副次評価項目の結果から、BKZ 投与の PBO 投与に対する優越性が一貫して示され、PsA を有する被験者に対して頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善をもたらすことが示された。

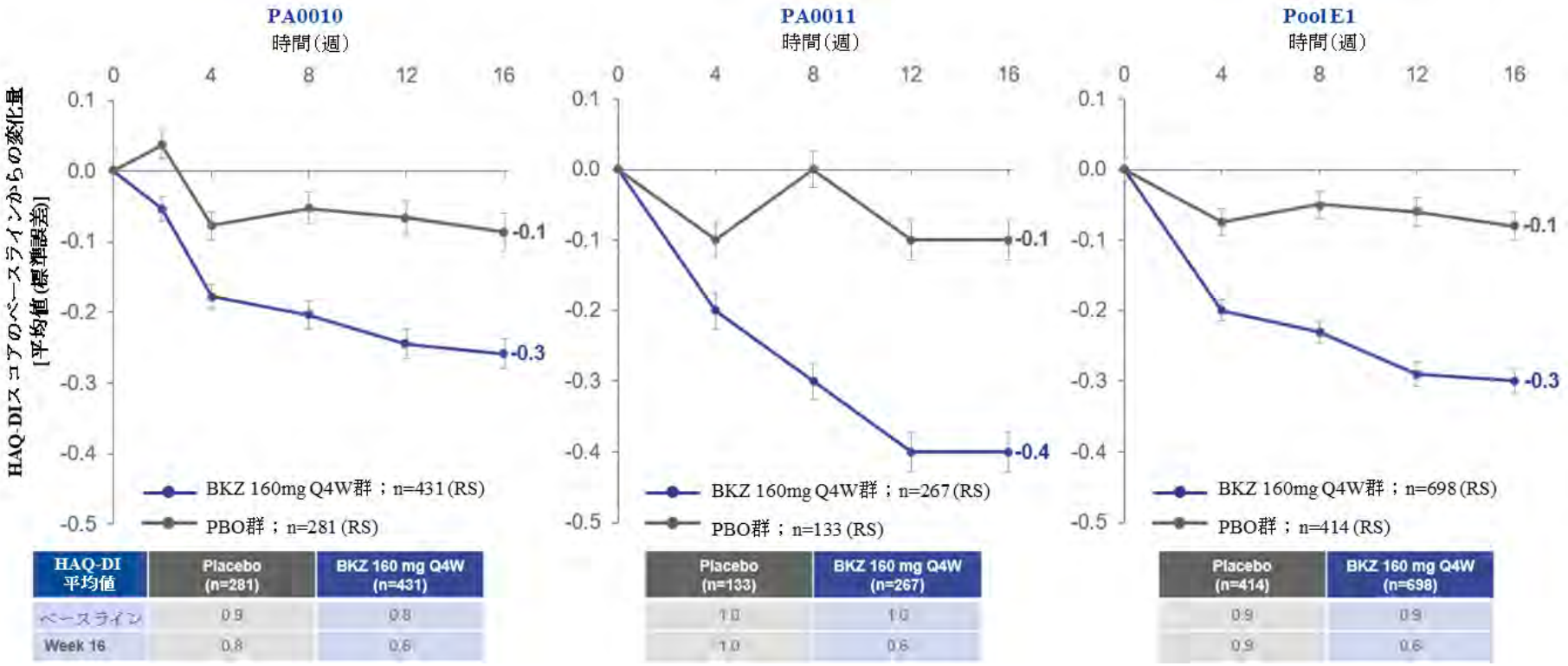
2 つの主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）及び併合解析（Pool E1）の導入期間（すなわち Week 16 まで）における主要な有効性評価項目の結果の要約を表 4-2 に示した。PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 における、Week 16 までの ACR50 改善率、HAQ-DI スコアのベースラインからの変化及び PASI90 改善率をそれぞれ図 4-2、図 4-3 及び図 4-4 に示した。

図 4-2　PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 のロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率の推移（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Data source: PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.2.1, PA0011 CSR Table 8.4.2; ISE Table 7.3.1

図 4-3　PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 の Week 16 までの HAQ-DI スコアのベースラインからの平均変化量の推移（MI）



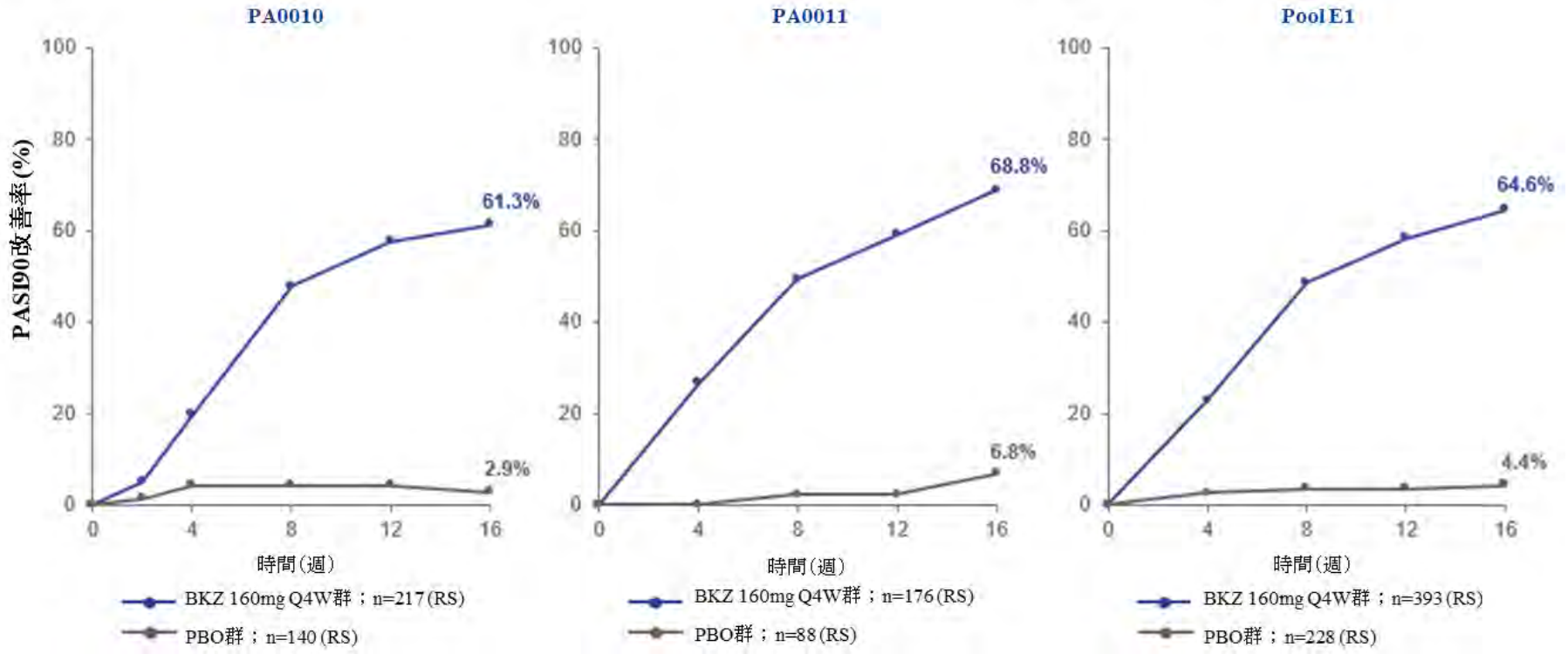
HAQ-DI 平均値	Placebo (n=281)	BKZ 160 mg Q4W (n=431)
ベースライン	0.9	0.8
Week 16	0.8	0.6

	Placebo (n=133)	BKZ 160 mg Q4W (n=267)
ベースライン	1.0	1.0
Week 16	1.0	0.6

	Placebo (n=414)	BKZ 160 mg Q4W (n=698)
ベースライン	0.9	0.9
Week 16	0.9	0.6

BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Data source: PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.21.1, PA0011 CSR Table 8.4.21.1, ISE Table 7.3.7.1

図 4-4　PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 の Week 16 までの PASI90 改善率の推移（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、PSO：乾癬、RS：無作為化解析対象集団
Note: PASI90 was assessed in those study participants with PSO involving ≥3% BSA at Baseline.
Data source: PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.8.1, PA0011 Table 8.4.8, ISE Table 7.3.4

表 4-2　PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 の導入期間（Week 16）における臨床反応の要約（RS）

	PA0010 試験 (bDMARD による治療経験のない被験者)			PA0011 試験 (TNFα-IR の被験者)			Pool E1		
有効性評価項目	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	p 値	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	p 値	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698	p 値 [a]
改善、n (%)									
ACR50 改善率	28 (10.0)	189 (43.9)	<0.001	9 (6.8)	116 (43.4)	<0.001	37 (8.9)	305 (43.7)	<0.001
ACR20 改善率 [a]	67 (23.8)	268 (62.2)	<0.001	21 (15.8)	179 (67.0)	<0.001	88 (21.3)	447 (64.0)	<0.001
ACR70 改善率 [a]	12 (4.3)	105 (24.4)	<0.001	1 (0.8)	71 (26.6)	<0.001	13 (3.1)	176 (25.2)	<0.001
MDA 達成率	37 (13.2)	194 (45.0)	<0.001	8 (6.0)	118 (44.2)	<0.001	45 (10.9)	312 (44.7)	<0.001
PASI90 改善率 [b]	(N=140) 4 (2.9)	(N=217) 133 (61.3)	<0.001	(N=88) 6 (6.8)	(N=176) 121 (68.8)	<0.001	(N=228) 10 (4.4)	(N=393) 254 (64.6)	<0.001
PASI100 改善率 [b]	(N=140) 3 (2.1)	(N=217) 103 (47.5)	≤0.006	(N=88) 4 (4.5)	(N=176) 103 (58.5)	<0.001	(N=228) 7 (3.1)	(N=393) 206 (52.4)	<0.001
IGA 0/1 改善率 [a, c]	(N=129) 5 (3.9)	(N=204) 103 (50.5)	<0.001	(N=82) 3 (3.7)	(N=163) 99 (60.7)	<0.001	(N=211) 8 (3.8)	(N=367) 202 (55.0)	<0.001
指趾炎が消失した被験者の割合 (LDI に基づく)[d, e]	(N=33) 18 (54.5)	(N=56) 44 (78.6)	0.010	(N=14) 6 (42.9)	(N=34) 24 (70.6)	0.048	(N=47) 24 (51.1)	(N=90) 68 (75.6)	0.002
付着部炎が消失した被験者の割合 (LEI に基づく)[e, f]	(N=70) 29 (41.4)	(N=143) 72 (50.3)	0.301	(N=36) 8 (22.2)	(N=106) 52 (49.1)	0.007	(N=106) 37 (34.9)	(N=249) 124 (49.8)	0.008
付着部炎が消失した被験者の割合 (SPARCC に基づく)[a, g]	(N=90) 32 (35.6)	(N=166) 83 (50.0)	0.043	(N=51) 12 (23.5)	(N=122) 56 (45.9)	—	(N=141) 44 (31.2)	(N=288) 139 (48.3)	<0.001
VLDA 達成率 [h]	3 (1.1)	63 (14.6)	—	3 (2.3)	36 (13.5)	—	NA	NA	NA
ACR50 及び PASI100 の複合改善率 [a, b]	(N=140) 0	(N=217) 60 (27.6)	—	(N=88) 1 (1.1)	(N=176) 59 (33.5)	<0.001	NA	NA	NA
ベースラインからの変化、平均値 (標準誤差)									
HAQ-DI	−0.0880 (0.0273)	−0.2567 (0.0208)	<0.001	−0.0701 (0.0432)	−0.3751 (0.0286)	<0.001	−0.0809 (0.0226)	−0.3014 (0.0170)	<0.001
SF-36 の PCS スコア	2.326 (0.478)	6.219 (0.402)	<0.001	1.413 (0.714)	7.258 (0.531)	<0.001	2.053 (0.390)	6.615 (0.321)	<0.001
PtAAP	−6.2 (1.5)	−23.6 (1.3)	<0.001	−4.5 (2.1)	−27.7 (1.7)	<0.001	−5.8 (1.3)	−24.9 (1.1)	<0.001
PsAID-12 総スコア	−0.53 (0.10)	−1.83 (0.09)	<0.001	−0.32 (0.16)	−2.24 (0.13)	<0.001	−0.48 (0.09)	−1.97 (0.08)	<0.001
FACIT-疲労サブスケールスコア [a]	1.54 (0.50)	3.92 (0.35)	<0.001	0.12 (0.70)	5.45 (0.61)	<0.001	1.09 (0.40)	4.52 (0.32)	—
vdHmTSS (ベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方が認められる被験者)[i]	(N=227) 0.36 (0.10)	(N=361) 0.04 (0.05)	0.001	NA	NA	NA	NA	NA	NA

有効性評価項目	PA0010 試験 (bDMARD による治療経験のない被験者) PBO 群 N=281	PA0010 試験 (bDMARD による治療経験のない被験者) BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PA0010 試験 (bDMARD による治療経験のない被験者) p 値	PA0011 試験 (TNFα-IR の被験者) PBO 群 N=133	PA0011 試験 (TNFα-IR の被験者) BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PA0011 試験 (TNFα-IR の被験者) p 値	Pool E1 PBO 群 N=414	Pool E1 BKZ 160mg Q4W 群 N=698	Pool E1 p 値 [a]
vdHmTSS (全体集団)[i]	(N=269) 0.32 (0.09)	(N=420) 0.04 (0.04)	0.001	NA	NA	NA	NA	NA	NA

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、NA：該当せず、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RBMI：Reference-based 多重代入、RS：無作為化解析対象集団

Note: PA0010 is 52-week study that includes an adalimumab reference arm (data not shown).

Note: ACR20/70 responses were based on at least 20/70 percent improvement from Baseline in ACR criteria; PASI90 responses were based on at least 90 percent improvement from Baseline in PASI score; IGA 0/1 response was defined as a score of 0 or 1 with at least a 2-grade reduction from Baseline.

Note: Missing data imputation methods: NRI was applied to binary endpoints; RBMI was applied to continuous endpoints.

a For Pool E1, p-values are nominal and not multiplicity-controlled, however, pooled LDI and LEI were included in the PA0010 hierarchy. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05. The PA0010 statistical hierarchy included ACR50, HAQ-DI, PASI90, SF-36 PCS, MDA, and vdHmTSS as well as LDI and LEI pooled with the PA0011 data. The PA0011 statistical hierarchy included ACR50, HAQ-DI, PASI90, SF-36 PCS, and MDA. P-values from the study hierarchies were multiplicity controlled and are statistically significant.

b Performed on participants with BSA ≥3% at Baseline. The ACR50/PASI100 composite endpoint was not included in the pooled analyses.

c Performed on participants with Baseline psoriatic skin lesions (IGA ≥2) and with BSA≥3% at Baseline.

d Performed on participants with dactylitis at Baseline (LDI>0).

e For individual PA0010 and PA0011 data, p-values are nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05 In PA0010, the pooled PA0010/PA0011 population was in the hierarchy (data not shown).

f Performed on participants with enthesitis at Baseline (LEI>0). In PA0010, the pooled PA0010/PA0011 population was in the hierarchy (ie, same as Pool E1).

g Performed on participants with enthesitis at Baseline (SPARCC>0). For Pool E1 and PA0010, p-values are nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05 (note: the inferential analysis was not performed in PA0011).

h VLDA was assessed in PA0010 and PA0011; no inferential analysis was performed. VLDA was not included in the pooled analyses.

i vdHmTSS was assessed in PA0010 only.

Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.1.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.2.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.3.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.5.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.7.5, PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.8.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.2.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.3.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.4.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.6.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.7.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.10, PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.11.2, PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.13, PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.31.1, PA0011 CSR Table 8.2.1.1, PA0011 CSR Table 8.2.2.1, PA0011 CSR Table 8.2.3.1, PA0011 CSR Table 8.3.2.1, PA0011 CSR Table 8.4.14.1, PA0011 CSR Table 8.4.23.3, PA0011 CSR Table 8.4.25.3, PA0011 CSR Table 8.3.6.1, PA0011 CSR Table 8.4.10, PA0011 CSR Table 8.4.11.2, PA0011 CSR Table 8.4.13, PA0011 CSR Table 8.4.24.3, PA0011 CSR Table 8.4.31.1, ISE Table 7.2.1.1, ISE Table 7.2.3.1, ISE Table 7.2.4.1, ISE Table 7.2.5.1, ISE Table 7.2.7.1, ISE Table 7.2.9.1, ISE Table 7.2.10.1, ISE Table 7.2.11.1, ISE Table 7.2.12.1, ISE Table 7.3.6.1, ISE Table 7.3.18.1

4.3.1　導入期間（Week 16 まで）の有効性結果

BKZ 投与による速やかな改善

BKZ 投与により、PsA の多様な関節及び皮膚ドメインに渡る速やかかつ頑健な改善が認められ、結果として、疾患の臨床的に重要な評価項目において、PBO 投与と比較して有意かつ十分な改善が示された。これらの改善は、bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団共に、同様の範囲で認められた。2 つの主要な第 III 相臨床試験の主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）で認められた一貫した結果は、併合解析（Pool E1）の主要及び副次評価項目の結果により裏付けられ、PBO 投与に対する BKZ 投与の頑健な治療効果が確認された（表 4-2 及び図 4-2）。

BKZ 投与は疾患症状に速やかな改善をもたらし、初回投与後 PsA の徴候及び症状（関節及び皮膚の両方）に改善が認められ始めた。投与開始早期の Week 2 に、PA0010 試験の bDMARD による治療経験のない被験者集団で、PBO 投与と比較した ACR20 改善率及び ACR50 改善率に有効性が示された［ACR20 改善率：BKZ 160mg Q4W 群 27.1%及び PBO 群 7.8%（名目上の p<0.001）、ACR50 改善率：BKZ 160mg Q4W 群 7.7%及び PBO 群 1.8%（名目上の p=0.002）］（PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.2.1、PA0010 Week 24 CSR 8.4.4 及び PA0010 Week 24 CSR Table 8.5）。投与開始早期の Week 4 に、PA0011 試験の TNFα-IR の被験者集団で、PBO 投与と比較した ACR20 改善率及び ACR50 改善率にベネフィットが示された［ACR20 改善率：BKZ 160mg Q4W 群 42.7%及び PBO 群 6.8%（名目上の p<0.001）、ACR50 改善率：BKZ 160mg Q4W 群 16.1%及び PBO 群 1.5%（名目上の p<0.001）］（PA0011 CSR Table 8.4.2、PA0011 CSR Table 8.4.4 及び PA0011 CSR Table 8.5）。なお PA0011 試験では、Week 2 に有効性評価は行わず、Week 4 に最初の有効性評価を行った。

個々の試験の結果は併合解析の結果により裏付けられた。投与開始早期の Week 4 に、Pool E1 の BKZ 160mg Q4W 群で PBO 群と比較して高い ACR20 改善率及び ACR50 改善率が認められた［ACR20 改善率：BKZ 160mg Q4W 群 42.4%及び PBO 群 11.1%（名目上の p<0.001）、ACR50 改善率：BKZ 160mg Q4W 群 17.0%及び PBO 群 2.7%（名目上の p<0.001）］（ISE-PsA Table 7.3.1 及び Table 7.3.2）。

Pool E1 の有効性の結果の詳細は M2.7.3-PsA 3.2 項に示した。

BKZ 投与による深い改善

BKZ 160mg Q4W 投与により、bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団共に、多様な関節及び皮膚ドメインに渡り、同程度の改善が認められた（表 4-2、図 4-2、図 4-3 及び図 4-4）。

BKZ の臨床開発プログラムでは、PsA 患者に関してより高い有効性の基準を設定した。高い基準とは、Week 16 までの疾患徴候及び症状の 50%以上の改善達成（Week 16 の ACR50 改善率）において、PBO 投与に対する BKZ 投与の優越性を示すことであり、それは PsA に関連する疼痛、疲労及び日常生活における患者の身体的機能の改善と解釈できる。Pool E1 では、Week 16 に PBO 群（8.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（43.7%）で高い ACR50 改善率が認められ（名目上の p<0.001）、この差は臨床的に意義のあるものと考えられた。この結果は、bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団を対象とした個々の試験で認められた結果と一致していた（いずれも p<0.001）（表 4-2、図 4-2 及び M2.7.3-PsA 3.2.1.1 項）。

BKZ 投与後、約 25%の被験者が Week 16 までに PsA 徴候及び症状の 70%以上の改善を達成（Week 16 の ACR70 改善率）した。Pool E1 では、Week 16 に PBO 群（3.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（25.2%）で高い ACR70 改善率が認められた（名目上の p<0.001）。同様の結果は個々の試験でも認められた（M2.7.3-PsA 3.2.2.9 項）。

BKZ 投与により低疾患活動性がもたらされた。Pool E1 の被験者の約半数（44.7%）が、BKZ 160mg Q4W 投与により Week 16 に MDA を達成した（PBO 群の MDA 達成率は 10.9%、名目上の p<0.001）（M2.7.3-PsA 3.2.2.4 項）。Pool E1 を構成する個々の試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）では、Week 16 の MDA 達成率に PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で統計学的に有意な改善が認められた。低疾患活動性における臨床的に意義のある改善は、BKZ 投与後の Week 16 の複数の複合有効性評価項目［ACR50 及び PASI100 の複合改善率並びに VLDA 達成率（表 4-2）、ACR50 及び PASI90 の複合改善率、DAPSA スコア、PASDAS スコア並びに PsARC 改善率］でも認められた（PA0010 Week 24 CSR Section 12.1.1 及び PA0011 CSR Section 12.1.1）。

BKZ 投与による関節構造の破壊抑制

BKZ 投与により、更なる関節構造の破壊が生じやすい高リスク集団（ベースラインに hs-CRP 上昇／骨びらんを有する）及び bDMARD による治療経験のない一般集団において、統計学的に有意な関節構造の破壊抑制が示された。PA0010 試験では、ベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方を有する被験者を対象とした X 線解析対象集団と全被験者を対象とした X 線解析対象集団で有意なベネフィットが示され、これらの結果は PsA を有する被験者集団全体への一般化可能性を裏付けるものであった（表 4-2）。TNFα-IR の被験者を対象とした PA0011 試験では、関節構造の破壊抑制は評価しなかった。

ベースラインに hs-CRP 上昇又は 1 ヵ所以上の骨びらん、若しくはその両方を有する被験者を対象とした X 線解析対象集団では、Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は、PBO 群（0.36）で悪化が認められたのに対し、BKZ 160mg Q4W 群（0.04）では最小限であった。この差は統計学的に有意（p=0.001）であり、BKZ 投与後の関節構造の破壊抑制が示された（M2.7.3-PsA 2.1.1.2.5 項）。

全被験者を対象とした X 線解析対象集団では、Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は、PBO 群（0.32）で悪化が認められたのに対し、BKZ 160mg Q4W 群（0.04）では最小限であった。この差は統計学的に有意（p=0.001）であり、BKZ 投与後の関節構造の破壊抑制が示された。BKZ 160mg Q4W 投与から 4 ヵ月以降に悪化が認められるというエビデンスはない（M2.7.3-PsA 2.1.1.2.8 項）。

BKZ 投与による皮膚症状の改善

BKZ 投与による包括的アプローチによって、個々の PsA 患者で関節及び皮膚症状の両方に改善がみられた。PsA を対象とした第 III 相臨床試験では、被験者はベースラインに乾癬の皮膚病変の徴候について評価を受けた。PASI 改善率は、ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者を対象に評価した。IGA 0/1 改善率は、ベースラインに乾癬の皮膚病変を有し（IGA スコア 2 以上）、かつ病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者を対象に評価した。

BKZ 投与により、病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者で、皮膚徴候に臨床的に意義のある改善（皮膚病変の消失を含む）が認められた。2 つの主要な第 III 相臨床試験及び Pool E1 で、

Week 16 を含むすべての評価時点で PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高い PASI90 改善率が認められた（p<0.001、表 4-2）。PASI75 改善率及び PASI100 改善率でも、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で同様の臨床的に意義のある結果が認められた（名目上の p<0.001、ISE-PsA Section 5.2.3.2）。Week 16 に皮膚病変の消失（PASI100 改善率で評価）を達成した被験者の割合は、PBO 群では 3.1%であったのに対し、BKZ 160mg Q4W 群では 52.4%であった（名目上の p<0.001、ISE-PsA Table 7.3.6.1）。IGA 改善率［IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）、かつベースラインから 2 段階以上改善と定義］でも、同様の臨床的に意義のある改善が認められた。2 つの主要な第 III 相臨床試験及び Pool E1 で、Week 16 を含むすべての評価時点で PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高い IGA 0/1 改善率が認められた（名目上の p<0.001、表 4-2 及び M2.7.3-PsA 3.2.2.10 項）。

BKZ を投与した被験者では、投与開始後短期間で皮膚病変の徴候及び症状の臨床的に意義のある改善を一貫して達成した。皮膚の改善は、第 III 相臨床試験の bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団のいずれでも認められた。BKZ 投与により、すべての PASI 改善率は速やかに改善した。Pool E1 では、投与開始早期の Week 4 に PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高い PASI75、PASI90 及び PASI100 改善率が認められた（いずれも名目上の p<0.001、ISE-PsA Section 5.2.3.2）。同様の改善は IGA 改善率でも認められた。Pool E1 では、Week 4 に PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高い IGA 0/1 改善率が認められた（名目上の p<0.001、M2.7.3-PsA 3.2.2.10 項）。

これらの臨床的に意義のある結果は、尋常性乾癬を対象とした臨床試験で認められた皮膚症状の有意な改善と一致していた。

BKZ 投与による関節及び皮膚症状にまで及ぶ広範な改善

BKZ 160mg Q4W 投与により、PsA のすべての疾患ドメイン（乾癬、付着部炎及び指趾炎を含む）に渡り、被験者に同様の臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な改善が示された。改善は bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団のいずれでも認められた（表 4-2）。

PA0010 試験及び PA0011 試験の両方の被験者集団を併合した付着部炎及び指趾炎の評価項目の結果で、PBO 投与に対する BKZ 160mg Q4W 投与の臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な臨床反応が示された。Pool E1 では、ベースラインに指趾炎を有する被験者（LDI に基づく）で、Week 16 に指趾炎が消失した被験者の割合は PBO 群（51.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（75.6%）で高かった（p=0.002、M2.7.3-PsA 3.2.2.5 項）。同様に、ベースラインに付着部炎を有する被験者（LEI に基づく）で、Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合は PBO 群（34.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（49.8%）で高かった（p=0.008、M2.7.3-PsA 3.2.2.6 項）。PA0010 試験及び PA0011 試験のそれぞれの被験者集団で、LEI に基づく付着部炎の改善及び LDI に基づく指趾炎の改善に同様の傾向が認められた（表 4-2）。また、BKZ 投与により、被験者に SPARCC に基づき評価した付着部炎の臨床的に意義のある改善が示された。Pool E1 では、ベースラインに付着部炎を有する被験者（ベースラインに SPARCC が 0 超）で、Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合は PBO 群（31.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（48.3%）で高く（名目上の p<0.001）、この差は臨床的に意義があると考えられた（M2.7.3-PsA 3.2.2.7 項）。

2 つの主要な第 III 相臨床試験では、複合評価項目である ACR50 改善のすべてのサブコンポーネント（圧痛関節数、腫脹関節数、患者による PsA の全般的評価、医師による PsA の全般的評価、

PtAAP、HAQ-DI 及び hs-CRP）で一貫した良好な改善傾向が認められ（いずれも名目上の p<0.001）、Week 16 の ACR 改善は単独のコンポーネントによる影響ではなかった（PA0010 Week 24 CSR Section 8.1.2.1、PA0010 Week 24 CSR Section 8.3.1.4、PA0011 CSR Section 8.1.2.1 及び PA0011 CSR Section 8.3.1.3）。

PA0010 試験及び PA0011 試験共に、Week 16 に PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で爪乾癬の臨床的に意義のある改善が認められた。両試験では、ベースラインに爪乾癬を有する被験者（mNAPSI スコアが 0 超）で、各評価時点の mNAPSI スコアのベースラインからの減少（改善）の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で一貫して大きかった（PA0010 Week 24 CSR Section 8.3.2.4.1 及び PA0011 CSR Section 8.3.14）。また、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 に mNAPSI の寛解を達成した被験者の割合は大きく、この差は臨床的に意義のあるものであると考えられた（PA0010 Week 24 CSR Section 8.3.2.4.2 及び PA0011 CSR Section 8.3.14）。

BKZ 投与により、臨床徴候及び症状の改善／消失が向上した。この改善は、患者にとって最も問題となる、疼痛及び疲労の改善、並びに日常生活における患者の身体的機能の改善を含む多様な疾患ドメインに渡る QOL の向上に合致する。これらの健康関連 QOL の改善は、bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団の両方で認められた（表 4-2）。

BKZ 投与による身体機能及び健康関連アウトカムの改善

BKZ 投与により、HAQ-DI で評価した身体機能の有意な改善がもたらされた。2 つの主要な第 III 相臨床試験及び Pool E1 では、Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少（改善）の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きく（p<0.001、表 4-2）、これは PsA の症状から経験する困難さの程度の大きな改善を意味する。また、Pool E1 では、投与開始早期の Week 4 の HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きく、この減少は Week 16 までの各評価時点で更に大きくなった（M2.7.3-PsA 3.2.2.1 項）。

SF-36 の PCS スコアの評価で、身体的健康（体の痛みを含む）の臨床的に意義のある改善が示された。2 つの主要な第 III 相臨床試験及び Pool E1 では、Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの上昇（改善）の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった（p<0.001、表 4-2）。投与開始早期の Week 4 に PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群ではスコアの改善が認められ、BKZ 160mg Q4W 群の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの上昇は、Week 16 までの各評価時点で PBO 群と比較して更に大きくなった（M2.7.3-PsA 3.2.2.3 項）。

BKZ 投与により、疾患徴候（患者にとって PsA に関連する疼痛及び疲労、並びにこれらの症状による日常生活における身体機能への影響等を意味する）の速やかかつ臨床的に意義のある改善がもたらされた。この改善は評価期間を通じて維持された。

2 つの主要な第 III 相臨床試験及び Pool E1 を通じて、Week 16 の PtAAP のベースラインからの減少（改善）の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった（名目上の p<0.001、表 4-2）。Pool E1 では、投与開始早期の Week 4 の PtAAP のベースラインからの減少は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きく、この差は Week 16 までの各評価時点で更に大きくなった（M2.7.3-PsA 3.2.2.11 項）。

Pool E1 では、投与開始早期の Week 4 の FACIT-疲労サブスケールスコアのベースラインからの上昇（改善）の平均値は、PBO 群（1.01）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（2.98）で大きく（ISE-PsA Section 5.2.3.12）、Week 16 まで一貫して大きかった（Week 16 の平均変化量：BKZ 160mg

Q4W 群 4.52、PBO 群 1.09、表 4-2）。同様の臨床的に意義のある結果が個々の試験でも認められた（いずれも名目上の p<0.001、表 4-2）。

PsA 患者における身体的及び精神的健康に関する PsAID-12 の評価で、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きな改善が示された。2 つの主要な第 III 相臨床試験及び Pool E1 を通じて、Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの減少（改善）の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった（名目上の p<0.001、表 4-2）。また、Pool E1 では、投与開始早期の Week 4 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−0.1）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.3）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群の PsAID-12 総スコアのベースラインからの減少は、Week 16 までの各評価時点で PBO 群と比較して更に大きくなった（M2.7.3-PsA 3.2.2.12 項）。

同様に、投与開始早期の Week 4 から Week 16 までの PsAID-12 の個々のドメイン（疼痛、疲労、皮膚症状、仕事及び余暇活動、機能的能力等を含む）のスコアのベースラインからの減少の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で数値的に大きかった（PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.28.3、PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.28.4、PA0011 CSR Table 8.4.28.3 及び PA0011 CSR Table 8.4.28.4）。

QOL 及び／又は仕事の生産性に関するその他の評価（PsAQoL、EQ-5D-3L 及び WPAI-SHP）で、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群でベネフィットが示された。これらの結果については、個々の CSR で検討した（PA0010 Week 24 CSR Section 8.3 及び PA0011 CSR Section 8.3）。

4.3.2　有効性の持続

52 週間の第 III 相試験である PA0010 試験からは Week 52 までの有効性データが入手可能であった。PA0010 試験の 36 週間の実薬投与盲検期間（Week 52 まで、アダリムマブ投与群を含む）では、最長 1 年間の治療効果の維持及び 16 週以降に PBO 投与から BKZ 投与に切り替えた被験者の有効性（36 週まで）を評価することが可能であった。

BKZ 投与後、16 週間の導入期間中に、以下に示す医師による評価及び患者による評価に基づく評価項目の両方で、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で顕著な改善が認められ、この改善は Week 52 まで持続した。

- ACR 改善率（ACR 20/50/70 改善率）、PtAAP、PASDAS 及び PsARC で評価した疾患活動性の徴候及び症状
- MDA 達成率及び VLDA 達成率、並びに DAPSA で評価した低疾患活動性
- PASI 改善率（PASI75/90/100 改善率）及び IGA 改善率で評価した乾癬全体の病変領域及び疾患重症度
- HAQ-DI スコア及び臨床反応、並びに SF-36 の PCS スコアで評価した身体機能

PA0010 試験の有効性評価項目の Week 52 までの結果の詳細は、M2.7.3-PsA 2.1.1.4 項及び PA0010 Final CSR Section 8 に示した。

PA0009 試験では長期有効性も評価した。PA0009 試験は、PsA を有する被験者を対象に BKZ 160mg Q4W 投与の 48 週間の長期安全性、忍容性及び有効性を評価した第 IIb 相臨床試験の PA0008 試験の補助的な非盲検継続投与試験である。PA0009 試験で BKZ 160mg Q4W を非盲検下で長期間投与したところ、PA0008 試験終了時に認められた PA0008 試験のベースラインからの改

善は、PA0009 試験のすべての評価時点で一貫して維持された（PA0009 試験の期間は約 2 年間）。PA0009 試験の結果に関する詳細は ISE-PsA Section 3.3.1 及び PA0009 CSR に示した。

結論として、PsA を有する被験者を対象とした BKZ の臨床開発プログラムにおいて、PA0010 試験及び PA0008／PA0009 試験のいずれでも、活動性 PsA に対する BKZ の長期有効性を支持する十分なエビデンスが得られた。これらの試験では、投与開始早期の評価時点で達成した有効性の改善がそれぞれ 1 年間（PA0010 試験）及び 3 年間（PA0008／PA0009 試験）まで維持された。

4.3.3　参照群における有効性

PA0010 試験では、有効性及び安全性を記述的に評価するため、PBO 対照群に加えアダリムマブを用いた実薬参照群を含めた。アダリムマブに対する正式な統計学的比較は実施しなかった。ベースラインにアダリムマブ群に割り付けられた被験者は、16 週間の二重盲検期間（導入期間）から実薬盲検投与期間までを通じて、アダリムマブ 40mg を 2 週間隔で継続投与した。

PA0010 試験のアダリムマブ群では、Week 16 の ACR50 改善率は 45.7%、PASI90 改善率は 41.2%及び MDA 達成率は 45.0%であった（M2.7.3-PsA 2.1.1.1 項、M2.7.3-PsA 2.1.1.2.2 項、M2.7.3-PsA 2.1.1.2.4 項）。Week 52 の ACR50 改善率は 53.0%、PASI90 改善率は 60.3%及び MDA 達成率は 52.9%であった（M2.7.3-PsA 2.1.1.4.1 項、PA0010 Final CSR Section 8.3.2.1.2, PA0010 Final CSR Section 8.3.4）。

4.3.4　部分集団における有効性

個々の第 III 相臨床試験

個々の主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の部分集団解析については各 CSR に示し、ベースラインに評価した年齢、性別、罹病期間、地理的地域、人種、体重、hs-CRP、過去の cDMARD の使用、病変 BSA、BASDAI 及び HLA-B27 等の部分集団を含めた。また、試験中の cDMARD の併用、MTX の併用及び抗 BKZ 抗体の発現状況の部分集団も含めた。

PA0010 試験の部分集団解析には、ベースラインに評価した 1 ヵ所以上の骨びらんの有無、並びに 1 ヵ所以上の骨びらん及び／又は hs-CRP（6mg/L 未満、6mg/L 以上）を含めた。PA0011 試験の部分集団解析には、過去の TNFα 阻害薬による治療経験（効果不十分又は不耐容）も含めた。

個々の第 III 相臨床試験では、すべての部分集団で、ACR50 改善率、PASI90 改善率及び HAQ-DI スコアの改善（HAQ-DI スコアのベースラインからの減少が 0.35 以上）に PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で一貫した臨床的に意義のある改善が認められた。ただし、解析を行った一部の部分集団カテゴリーでは被験者数が相対的に少なかったため、データの結果の解釈には注意が必要である（PA0010 Final CSR Section 8.4 及び PA0011 CSR Section 8.4）。

有効性併合解析

Pool E1 の部分集団解析（16 週間の治療の臨床反応の評価）については M2.7.3-PsA 1.4.5 項に示した。Pool E1 の部分集団は PA0010 試験及び PA0011 試験の両方で解析した部分集団と同一で、追加の部分集団としてベースラインの BMI、ベースラインの中等度／重度の乾癬（病変 BSA10%超、IGA スコア 3 以上及び PASI スコア 12 以上と定義）及び試験中の中和抗体の発現状況を加えた。

Pool E1 の個々の部分集団で、主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）並びに副次及びその他の評価項目（Week 16 の ACR20 改善率、ACR70 改善率、PASI90 改善率、PASI100 改善率、MDA 達成率及び HAQ-DI スコアの改善）に一貫した治療効果が認められた（M2.7.3-PsA 3.3 項）。

Pool E1 のすべての部分集団で、Week 16 に前述の主要、副次及びその他の評価項目に PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で一貫して臨床的に意義のある改善が認められた。なお、MTX の併用の有無別又は cDMARD の併用の有無別の有効性は同程度であり、bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団で認められた臨床反応は同程度であった。

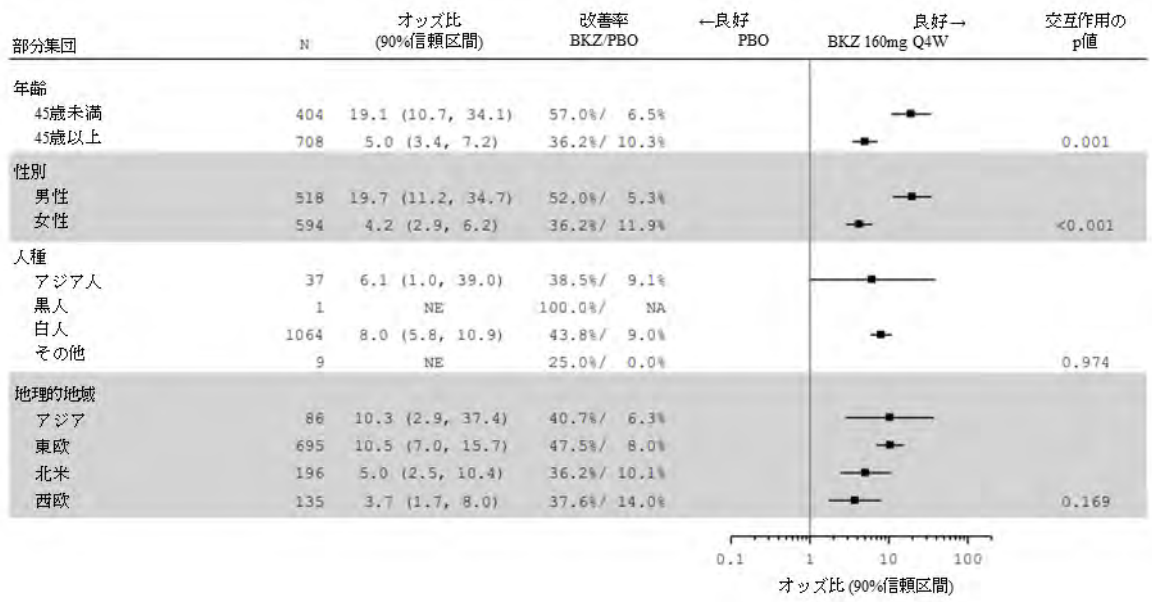
一部の有効性評価項目では、一部の部分集団の BKZ 160mg Q4W 群で、Week 16 の臨床反応の程度に意義のある差が認められた。

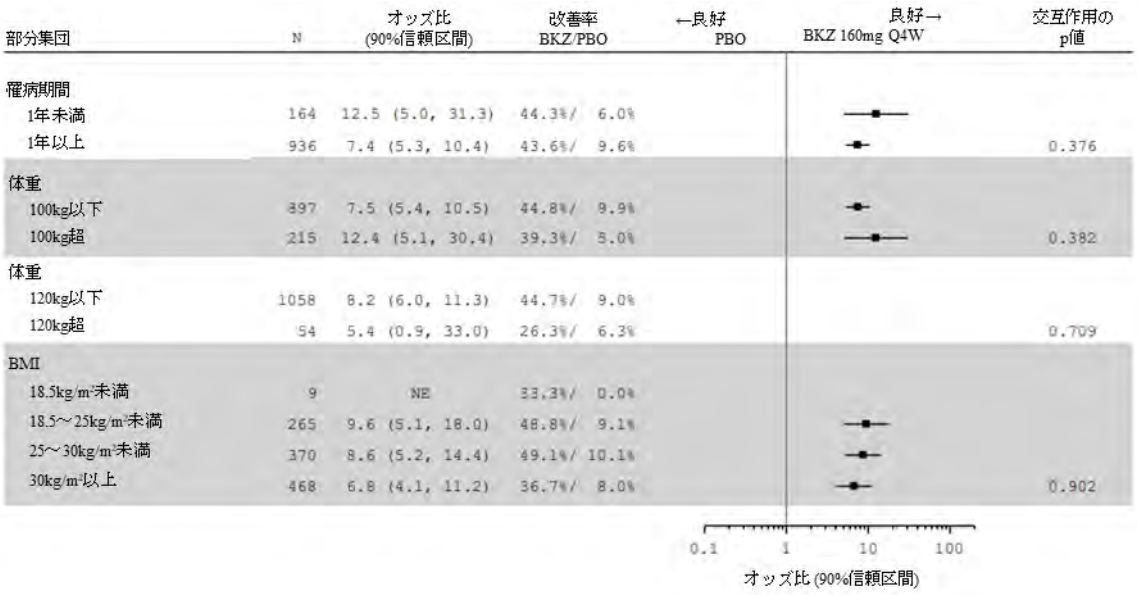
- BKZ 160mg Q4W 群では、45 歳以上の集団と比較して 45 歳未満の集団で改善率が高かった（ACR20/50/70 改善率、HAQ-DI スコアの改善、PASI90 改善率及び MDA 達成率）
- BKZ 160mg Q4W 群では、女性の集団と比較して男性の集団で改善率が高かった（ACR 20/50/70 改善率、HAQ-DI スコアの改善及び MDA 達成率）
- BKZ 160mg Q4W 群では、西欧以外の地域の集団と比較して西欧の集団で改善率が高かった（ACR 20/50/70 改善率、HAQ-DI スコアの改善、PASI90/100 改善率、MDA 達成率）

Pool E1 における Week 16 の ACR50 改善率の部分集団解析の要約は ISE-PsA Table 7.1.4.1 に示し、図を図 4-5（年齢、性別、人種、地理的地域、罹病期間、ベースラインの体重及び BMI）及び図 4-6（hs-CRP、過去の cDMARD の使用、ベースラインの cDMARD の併用、ベースラインの MTX の併用、ベースラインの cDMARD/MTX の併用、病変 BSA、中等度／重度の乾癬の有無及び BASDAI カテゴリー）に示した。

併合解析から得た抗 BKZ 抗体及び中和抗体の全体的な結果の要約は ISI Section 6.3.2.1 に示した。ACR20/50/70 改善率、PASI90/100 改善率、MDA 達成率及び HAQ-DI スコアの改善に関する部分集団解析のすべての結果については ISE-PsA Section 5.3 に示した。

図 4-5　Pool E1 の年齢、性別、人種、地理的地域、罹病期間、ベースラインの体重及び BMI の部分集団別の Week 16 の ACR50 改善率（NRI）





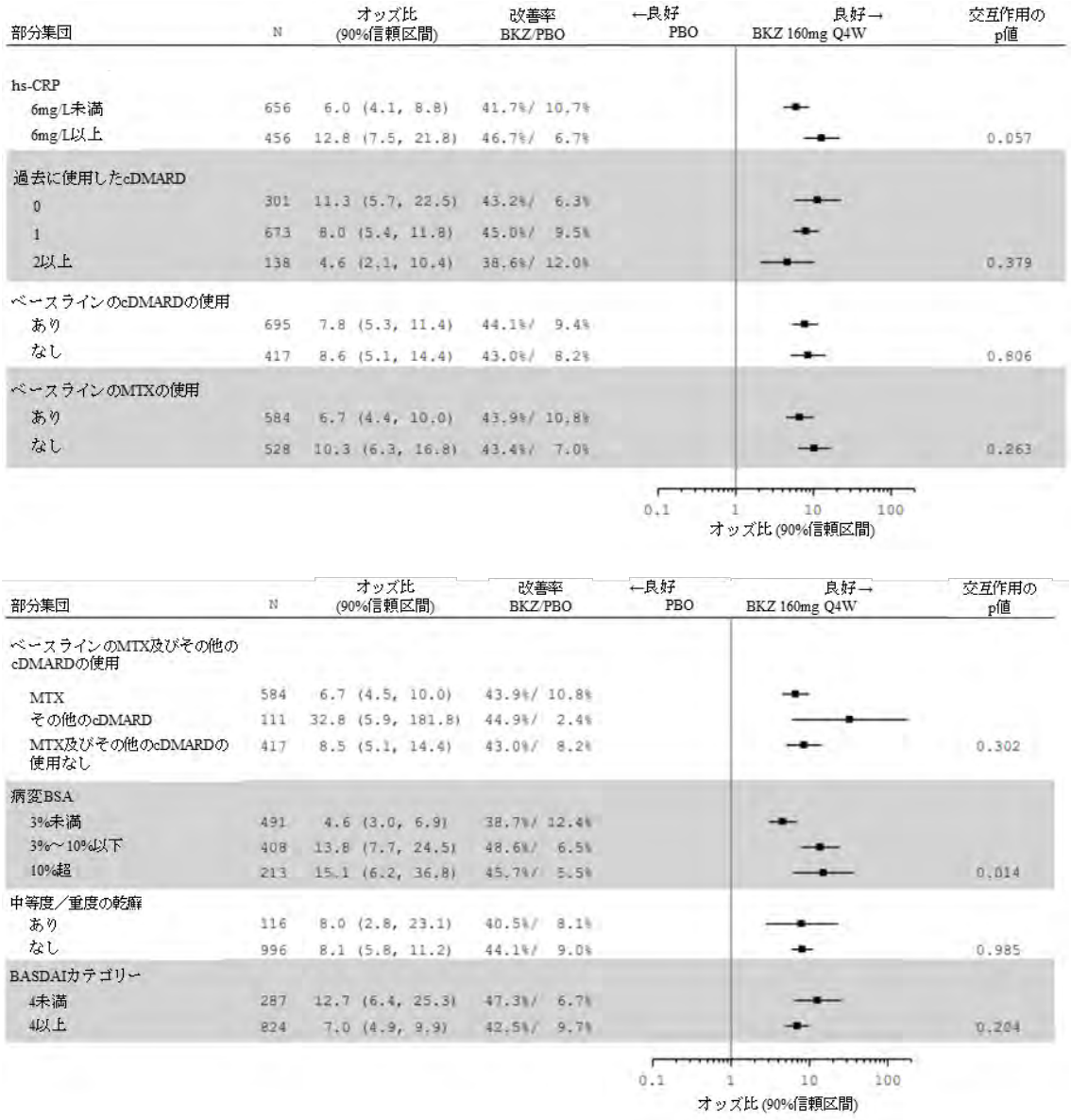
BKZ：ビメキズマブ、NA：該当せず、NE：評価不能、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: Odds ratio, confidence interval, and treatment by subgroup interaction p-value were calculated using logistic regression with factors for treatment, feeder study, region, subgroup and treatment*subgroup.

Note: Participants who had missing ACR50 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16, regardless of whether they had data, were counted as nonresponders.

Data Source: ISE Figure 2.1

図 4-6　Pool E1 の hs-CRP、過去の cDMARD の使用、ベースラインの cDMARD/MTX の併用、病変 BSA、中等度／重度の乾癬の有無及び BASDAI カテゴリーの部分集団別の Week 16 の ACR50 改善率（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、PSO：乾癬
Note: Odds ratio, confidence interval, and treatment by subgroup interaction p-value were calculated using logistic regression with factors for treatment, feeder study, region, subgroup and treatment*subgroup.
Note: Participants who had missing ACR50 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16, regardless of whether they had data, were counted as nonresponders.
Note: moderate/severe PSO is defined as BSA>10 and IGA≥3 and PASI≥12.
Data Source: ISE Figure 2.1

4.3.5　日本人集団における有効性

PsA を有する日本人集団における BKZ の有効性は、PsA を有する全体集団の有効性と同様であった。PsA を有する日本人集団では、BKZ 160mg Q4W 投与により、第 III 相臨床試験で評価した有効性評価項目全般において、一貫した臨床的に意義のある改善が認められた。

bDMARD による治療経験のない PsA を有する日本人被験者（PA0010 試験）

PA0010 試験の無作為化被験者 852 例のうち、23 例（BKZ 160mg Q4W 群 14/431 例、アダリムマブ群 4/140 例、PBO 群 5/281 例）が日本人であった（PA0010 Final CSR Table 1.4.1、Table 1.4.1.J）。

日本人集団の被験者背景に関する結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。日本人集団及び全体集団間で認められた違いは、有効性又は安全性の結果に影響を与えるものではなかった。人口統計学的特性及びベースライン特性に関する日本人集団の結果の詳細は、M2.7.3-PsA 3.4.1.1 項、M2.7.6-PsA 及び PA0010 Final CSR Section 7.6 に示した。

日本人被験者数は 23/852 例と少なかったが、日本人集団の有効性の結果は全体集団の有効性の結果とおおむね同様の傾向であり、有効性の改善が認められた。有効性に関する日本人集団の結果の詳細は、M2.7.3-PsA 3.4.1.2 項、M2.7.6-PsA 及び PA0010 Final CSR Section 8.5 に示した。

1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容の PsA を有する日本人被験者（PA0011 試験）

PA0011 試験の無作為化被験者 400 例のうち、12 例（BKZ 160mg Q4W 群 8/267 例、PBO 群 4/133 例）が日本人であった（PA0011 CSR Table 1.4、Table 1.4.J）。日本人集団で試験を中止した被験者はいなかった（PA0011 CSR Table 1.4.J）。

日本人集団の被験者背景に関する結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。日本人集団及び全体集団間で認められた人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の違いは、有効性又は安全性の結果に影響を与えるものではなかった。人口統計学的特性及びベースライン特性に関する日本人集団の結果の詳細は、M2.7.3-PsA 3.4.2.1 項、M2.7.6-PsA 及び PA0011 CSR Section 7.6 に示した。

日本人被験者数は 12/400 例と少なかったが、日本人集団の有効性の結果は全体集団の有効性の結果とおおむね同様の傾向であり、有効性の改善が認められた。有効性に関する日本人集団の結果の詳細は、M2.7.3-PsA 3.4.2.2 項、M2.7.6-PsA 及び PA0011 CSR Section 8.5 に示した。

4.4　BKZ の自己注射

PsA を有する被験者を対象とし、2 種類の注射製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて臨床使用を評価する DV0004 試験で、いずれの製剤も安全かつ効果的な使用が可能であることが示された。いずれかの製剤を用いた自己注射による利便性を得ることは、PsA 患者にとって価値あるベネフィットとなると期待される。

DV0004 試験は PA0012 試験のサブスタディであり、PA0012 試験に組み入れられた PsA を有する被験者を対象に、2 つの注射製剤を用いて BKZ の安全かつ効果的な自己注射を評価するために北米及び欧州で実施した。DV0004 試験では、ベースラインに自己注射法についての導入トレーニングを受けて 4 週間後に、PsA を有する被験者は BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的な自己注射の継続が可能であることが示された。すべての評価可能な被験者が Week 4 にいずれかの製剤を用いて安全かつ効果的な自己注射が可能であった（DV0004 CSR Table 8-1）。

自己注射評価質問票（SIAQ）による自己注射評価で、被験者から全体的に肯定的な回答が得られ、ベースライン及び Week 4 の BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射後の注射部位疼痛に関する視覚的アナログ尺度（VAS）スコアは低かった。

すべての試験結果については DV0004 CSR に示した。PsA を有する被験者を対象に BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた自己注射に関する DV0004 試験の結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に実施した自己注射用製剤の臨床使用を評価したサブスタディである DV0002 試験及び DV0006 試験の結果と一致していた。

4.4.1　日本人集団における BKZ の自己注射

BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する進行中の非盲検継続投与試験である PA0012 試験では、データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに組み入れられた日本人被験者の結果を要約し、PsA を有する日本人被験者を対象とした BKZ の自己注射による安全性及び有効性の裏付けとした。PsA を有する日本人被験者の BKZ の有効性に、投与方法（自己投与又は非自己投与）による影響は認められなかった（M2.7.3-PsA 2.3.2.1.2 項）。

4.5　有効性の結論

PsA を有する被験者を対象とした個々の試験の結果及び併合解析の結果から、全被験者集団及びすべての重要な部分集団において BKZ 投与により一貫した臨床的に意義のあるベネフィットが示された。同様のベネフィットは、bDMARD による治療経験のない被験者集団（PA0010 試験）及び TNFα-IR の被験者集団（PA0011 試験）でも達成された。BKZ 投与による包括的アプローチにより PsA を有する被験者で関節及び皮膚症状の両方に対する有意な改善が認められた。

PA0010 試験及び PA0011 試験の主要評価項目及び順位付けされた副次評価項目の結果では、PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与の優越性が一貫して示され、PsA を有する被験者に頑健で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善をもたらすことが示された。

導入期間の BKZ 160mg Q4W 投与により、PsA の多様な関節及び皮膚ドメインに渡る速やかかつ頑健な改善が認められ、疾患の臨床的に重要な評価項目において、PBO 投与と比較して有意かつ十分な改善がもたらされた。bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団で、統計学的に有意な改善がすべての PsA 疾患ドメイン（乾癬、付着部炎及び指趾炎）に渡り認められた。初回投与後から、関節（ACR20/50/70 改善率）及び皮膚（PASI75/90/100 改善率及び IGA 0/1 改善率）の徴候及び症状に影響する速やかな改善が認められた。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、より高い有効性基準を設定し、Week 16 までの疾患の徴候及び症状の 50%以上の改善（ACR50 改善）達成における PBO 投与に対する BKZ 投与の優越性を示すこととした。Week 16 の ACR50 改善率は、他の既承認 bDMARD の試験の主要評価項目（Week 24 の ACR20 改善率）と比較して、より高い改善基準であり、より早い評価時点であった（McInnes et al, 2013; McInnes et al, 2015; Ritchlin et al, 2014）。BKZ 投与後、約 25%の被験者が Week 16 までに疾患の徴候及び症状の 70%以上の改善（ACR70 改善）を達成した。

BKZ 投与により低疾患活動性がもたらされた。併合した第 III 相臨床試験の被験者（Pool E1）の約半数が、BKZ 160mg Q4W 投与により Week 16 に MDA を達成した（PBO 群の MDA 達成率は約 10%）。この Pool E1 で認められた改善は、Week 16 の MDA 達成率に PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で統計学的に有意な改善が認められた個々の第 III 相臨床試験の結果により裏付けられた。臨床的に意義のある改善は、BKZ 投与後の複数の複合有効性評価項目［ACR50 及び PASI90 の複合改善率、VLDA 達成率、ACR50 及び PASI100 の複合改善率、DAPSA スコア、PASDAS スコア並びに PsARC 改善率］でも認められた。

BKZ 投与により、更なる関節構造の破壊が生じやすい高リスク集団（ベースラインに hs-CRP 上昇／骨びらんを有する）及び bDMARD による治療経験のない一般集団において、PBO 投与と比較して統計学的に有意な関節構造の破壊抑制（vdHmTSS）が示された。PA0010 試験では、いずれの被験者集団でも有意なベネフィットが示され、これらの結果は PsA を有する被験者集団全体への一般化可能性を裏付けるものであった。TNFα-IR の被験者を対象とした PA0011 試験では、関節構造の破壊抑制は評価しなかった。PA0010 試験では、BKZ 160mg Q4W 群でアダリムマブ群と同程度の関節構造の破壊抑制が認められた。

PsA は患者の身体機能及び健康関連アウトカムに著しい影響をもたらす。BKZ 投与により、疾患徴候（患者にとって PsA に関連する疼痛及び疲労、並びにこれらの症状による日常生活における身体機能への影響等を意味する）の速やかかつ臨床的に意義のある改善がもたらされた。この改善は評価期間を通じて維持された。第 III 相臨床開発プログラムの裏付けのため実施した質的研究において、インタビューした被験者の半数以上が最も煩わしい症状として「疼痛」を挙げ、生活に深刻な影響を及ぼす疾患経験の中で切り離せない部分は「疲労」であると報告しており、これらが日常の活動への従事に大きな影響を及ぼすことが示された。

PA0010 試験では、BKZ 投与後、16 週間の導入期間中に医師による評価及び患者による評価に基づく評価項目の両方で、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で顕著な改善が認められ、この改善は Week 52 まで持続した。

PsA を有する日本人集団における BKZ の有効性は、PsA を有する全体集団の結果と一致していた。PA0010 試験及び PA0011 試験で評価した有効性評価項目において、PsA を有する日本人集団と全体集団とで、同様の臨床的に意義のある改善が認められた。

PsA を有する被験者を対象とし、2 種類の注射製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いて臨床使用を評価する DV0004 試験で、いずれの製剤も安全かつ効果的な使用が可能であることが示された。PA0012 試験から得られた日本人集団の結果において、BKZ の自己注射は、医療従事者による注射と比較して有効性への影響がないことが示された。いずれかの製剤を用いた自己注射による利便性を得ることは、PsA 患者にとって価値あるベネフィットとなると期待される。

5.　安全性の概括評価

PsA を対象とした本承認申請資料に提示したデータから、PsA 成人患者の治療薬として、BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有することが確認された。本臨床開発プログラムの安全性プロファイルは、尋常性乾癬を適応症とした臨床開発プログラムや既承認の他の IL-17A 阻害薬の安全性プロファイルと一致していた。

本邦での承認申請に必要な BKZ の安全性データは、PsA を対象としたグローバル臨床開発プログラム（PsA を有する日本人被験者も含む）にて、安全性併合解析のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）まで集積した。また、本邦における承認申請のため、進行中の第 III 相非盲検継続投与試験（PA0012 試験）から入手した、BKZ の自己注射をした日本人被験者と自己注射をしなかった日本人被験者の有害事象のデータを要約し、中間報告書（PA0012 Japan Self-administration CSR）及び M2.7.6-PsA に示した。

申請時データカットオフ以降、PA0010 試験（52 週間の第 III 相臨床試験）が完了した。PsA を対象とした第 II 相／第 III 相臨床試験の最も包括的な安全性併合解析対象集団である Pool SP2 を用いて安全性更新データの解析を実施した。更新データには、PA0010 試験の長期安全性データ［安

全性追跡調査期間完了までのすべてのデータ（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）］を含めた。また、完了した第 III 相臨床試験である PA0011 試験のすべての安全性追跡調査データ（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）並びに PA0010 試験及び PA0011 試験の非盲検継続投与試験である PA0012 試験の更新データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、PA0010 試験で最後に組み入れられた被験者が Week 52 を完了した時点）のすべての安全性データも含めた。安全性の概要を更新するため、Pool SP2 の更新では、これらのデータと第 II 相臨床試験である PA0008 試験及び PA0009 試験から得たデータを組み合わせた。

5.1 安全性評価、試験対象集団の特性及び曝露状況

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

データモニタリング委員会、心血管系事象判定委員会、神経精神系事象判定委員会及び、炎症性腸疾患判定委員会を含む、外部の独立した委員会が定期的に安全性データのレビュー及びモニタリングを行った。また、肝臓系事象判定委員会は、治験薬投与後に発現したトランスアミナーゼ上昇の顕著な異常をレトロスペクティブレビューし、BKZ との関連性を評価した。

注目すべき有害事象としてあらかじめ選定した有害事象については、BKZ の開発プログラムにおけるすべての臨床試験で解析し、併合解析では重点的に解析を実施した。注目すべき有害事象には、感染症（重篤な感染症、日和見感染症、真菌感染症及び結核）、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患、過敏症（アナフィラキシー、過敏症及び注射部位反応）、肝臓系事象／肝機能検査値上昇を含めた。注目すべき有害事象の定義及び選定については ISS-PsA Section 3.1.3 に示した。

安全性併合解析の概要を表 5-1 に示した。

PsA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムの安全性解析では、3 つの併合解析（Pool SP1、Pool SP2 及び Pool S3）及び併合に含めなかった試験（他の適応症を対象とした試験を含む）から得た安全性データを検討した。併合した安全性解析の結果は ISS-PsA に示した。

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

- Pool SP1：主要な安全性併合解析対象集団であり、PsA を有する被験者集団を対象に実施した主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約するために設定した
- Pool SP2：補助的な安全性併合解析対象集団であり、PsA を有する被験者集団を対象に実施した第 II 相及び第 III 相臨床試験の非盲検期間を含む長期継続投与時の BKZ の安全性を要約するために設定した。この併合解析対象集団を用いて、PsA を有する被験者集団における BKZ 160mg Q4W 投与時の安全性データの包括的概要を提示した

また、補助的な安全性併合解析対象集団である Pool S3 が、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を対象とした第 III 相 PBO 対照臨床試験データから、疾患適応症横断的に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約するために設定された。Pool S3 は主に、Pool SP1 と併せてすべての適応症の

データを検討することで、新たに特定される BKZ の副作用の有無についての情報を得ることが主な用途であり、Pool S3 に基づく要約は、選択された項目のみの補助的な要約となる。

安全性更新データでは、PsA を対象とした臨床試験の最も包括的な安全性併合解析対象集団である Pool SP2 の要約を更新し、BKZ 投与を受けたすべての PsA を有する被験者における長期投与及び安全性データを示した。申請時データカットオフ以降、PA0010 試験（52 週間の第 III 相臨床試験）及び PA0011 試験（16 週間の第 III 相臨床試験）が安全性追跡調査期間まで完了し、すべての安全性データを Pool SP2 の要約の更新に含めた。また、安全性更新データカットオフ時点までに入手した PA0012 試験（非盲検継続投与試験）のすべての安全性データも含めた。Pool SP2 のデータは、これらの更新した第 III 相臨床試験のデータと第 II 相臨床試験（PA0008 試験及び PA0009 試験）のデータを組み合わせている。

導入期間（Week 16 まで）のみを併合した Pool SP1 及び Pool S3 については、申請時データカットオフ時点ですべて完了しているため、安全性更新データでは取り上げなかった。

安全性併合解析の詳細は M2.7.4-PsA 1.1.7.1 項及び M2.7.4-PsA 1.1.7.3 項（日本人被験者を対象とした安全性サブ併合解析）に示した。安全性解析に用いた併合解析に含まれない試験の要約は M2.7.4-PsA 1.1.7.2 項及び ISS-PsA Table 4-2 に示した。すべての併合解析及び併合方法の詳細は ISAP-PsA Amendment 2 に示した。

表 5-1　安全性併合解析の概要

併合解析対象集団	併合した臨床試験	併合した投与群	併合した試験期間	併合解析の目的
SP1	PA0010 試験 [a] PA0011 試験	・ PBO 群 ・ BKZ 160mg Q4W 群	導入期間 (Week 0～16)	主要な安全性併合解析対象集団であり、PsA を有する被験者集団を対象に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する
SP1j	PA0010 試験 [a] PA0011 試験	・ PBO 群 ・ BKZ 160mg Q4W 群	導入期間 (Week 0～16)	Pool SP1 の安全性サブ併合解析対象集団であり、PsA を有する日本人集団を対象に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する
SP2	PA0008 試験 PA0009 試験 PA0010 試験 [b] PA0011 試験 PA0012 試験	・ 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 [c] ・ 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 [c] ・ 全 BKZ 群 [d]	導入期間 維持期間 非盲検継続投与期間	PsA を有する被験者集団を対象に BKZ の安全性について最も包括的な概要を提示する
SP2j [g]	PA0010 試験 [b] PA0011 試験 PA0012 試験	・ 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 [c] ・ 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 [c] ・ 全 BKZ 群 [d]	導入期間 維持期間 非盲検継続投与期間	Pool SP2 の安全性サブ併合解析対象集団であり、PsA を有する日本人集団を対象に BKZ の安全性について最も包括的な概要を提示する

併合解析対象集団	併合した臨床試験	併合した投与群	併合した試験期間	併合解析の目的
S3	AS0010 試験 AS0011 試験 PA0010 試験 PA0011 試験 PS0009 試験 PS0013 試験	リウマチ領域 [e] ・ PBO 群 ・ BKZ 160mg Q4W 群 皮膚領域 [f] ・ PBO 群 ・ BKZ 320mg Q4W 群 全体 ・ PBO 群 ・ 全 BKZ 群	導入期間 (Week 0～16)	BKZ 臨床開発プログラムの第 III 相 PBO 対照臨床試験におけるリウマチ領域（PsA 及び axSpA）及び皮膚領域（尋常性乾癬）の Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する

axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、PsA：乾癬性関節炎
a Study participants from the PA0010 adalimumab treatment group are not be included in Pool SP1
b Data from study participants whilst receiving adalimumab in PA0010 are not be included in Pool SP2 but their data from the PA0012 study will be included if applicable
c BKZ 160mg Q4W treatment groups include study participants with or without a 320mg loading dose at Baseline or participants who switched to bimekizumab 160mg Q4W at any point in the study
d Study participant exposure to other bimekizumab treatment groups will only be displayed in the BKZ total column
e Rheumatology includes studies AS0010, AS0011, PA0010, and PA0011
f Dermatology includes studies PS0009 and PS0013
g The Phase 2 studies PA0008 and PA0009 were not conducted at sites in Japan, so PA0008 and PA0009 are not included in Japan safety Pool SP1j and Pool SP2j
Data source: ISAP Amendment 2 Table 3-3

5.1.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は全体的に投与群間で均衡しており、bDMARD の治療対象となる PsA 患者集団の特性を反映していた。すべての臨床試験で選択除外基準が同様であったことから、Pool SP1 及び Pool SP2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に明らかな違いは認められなかった。

Pool SP1 の全被験者の平均年齢は 49.3 歳（範囲 20～85 歳）で、40～65 歳未満の被験者の割合は 64.1%であった。半数以上の被験者が女性（53.4%）、ほとんどの被験者が白人（95.7%）であった。体重及び BMI の平均値は、それぞれ 85.32kg 及び 29.50kg/m^2 であった。体重及び BMI の平均値と中央値は投与群間でおおむね同程度であった。

Pool SP1 では PsA の初回診断からの平均期間は 7.15 年（範囲：0.0～56.0 年）であり、初回診断時の平均年齢は 42.67 歳（範囲：7.4～78.1 歳）であった。多くの被験者（63.5%）は、PsA サブタイプの対称性多関節炎型を有していた。

Pool SP1 では、半数以上の被験者（57.9%）がベースラインに NSAID を使用していた。過去に抗 TNF 治療経験がある被験者は合計 399 例（35.9%）であった。ベースラインに経口副腎皮質ステロイドを使用していた被験者の割合は 14.9%であった。MTX を使用していた被験者の割合は 52.6%、その他の cDMARD を使用していた被験者の割合は 10%であった。全被験者の 37.4%はいずれの cDMARD も併用していなかった。多くの被験者（60.6%）には過去に 1 剤以上の cDMARD 使用経験があり、一方で cDMARD 使用経験が全くない被験者の割合は 27.0%、2 剤以上の cDMARD 使用経験がある被験者の割合は 12.4%であった。

ベースラインに報告された関節外症状の既往歴又は合併症の罹患率は投与群間で同程度であった。炎症性腸疾患の既往歴を有していた被験者数は Pool SP1 で 12 例、Pool SP2 で 14 例と報告され、その罹患率は Pool SP1 及び Pool SP2 共に投与群間で同程度であった。

人口統計学的特性及びその他のベースライン疾患特性については詳細を M2.7.4-PsA 1.3 項に示した。

全体的に、これらの被験者の特性は BKZ の安全性を評価するうえで適切であり、実臨床における PsA 患者の特性を反映していた。

5.1.2 曝露状況

PsA を対象とした臨床開発プログラム全体で、BKZ を投与した被験者数は、主要な安全性併合解析対象集団である Pool SP1 で 698 例、より包括的な安全性併合解析対象集団である Pool SP2 で 1401 例であり、総リスク曝露期間はそれぞれ 218.7 人年及び 2217.5 人年であった。

安全性更新データでは、承認申請時から新たに 12 例（先行試験でアダリムマブ群に割り付けられ、PA0012 試験に移行した被験者）を Pool SP2 に含めた。全 BKZ 群（1413 例）の総リスク曝露期間は 2664.0 人年であった。

BKZ の曝露状況は、尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請資料の曝露状況のデータ（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に上乗せされた。当該臨床開発プログラムでは、主要な PBO 対照安全性併合解析集団で 670 例、より包括的な安全性併合解析集団で 1789 例が BKZ の投与を受け、総リスク曝露期間はそれぞれ 207.7 人年及び 1830.4 人年であった（初回承認申請資料 M2.5.5.1.2）。

Pool SP1 及び Pool SP2 の曝露状況の詳細は M2.7.4-PsA 1.2 項に示した。

5.2 有害事象

5.2.1 有害事象の概要

PsA を対象とした臨床開発プログラムで認められた安全性データは、全体的に BKZ の作用機序及び試験対象集団において想定されるものであった。PsA を有する被験者に BKZ 160mg Q4W 投与した時の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは、尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験及び過去の PsA を対象とした臨床試験で得られた結果と一致していた。継続投与においても安全性プロファイルは変わらず維持された。Pool SP1 及び Pool SP2 では、試験中止に至った有害事象、高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は低かった（表 5-2 及び M2.7.4-PsA 2.1.1 項）。

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（M2.7.4-PsA 2.1.4 項）。BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象又は重篤な有害事象発現リスクの上昇は認められなかった（ISS-PsA Section 6.3、M2.7.4-PsA 2.1.1.2 項）。

Pool SP1 及び Pool SP2 の有害事象及び特定の注目すべき有害事象の概要（承認申請時）を表 5-2 に示した。

表 5-2　乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の有害事象の概要（Pool SP1 及び Pool SP2、承認申請時）

パラメータ	Pool SP1[a] PBO 群 N=413 100 人年=1.28		Pool SP1[a] BKZ 160mg Q4W 群 N=698 100 人年=2.19		Pool SP2[b] 全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
すべての有害事象	183 (44.3)	198.0	365 (52.3)	245.9	1081 (77.2)	143.5
すべての重篤な有害事象	3 (0.7)	2.3	12 (1.7)	5.5	127 (9.1)	6.0
すべての試験中止に至った有害事象	3 (0.7)	2.3	10 (1.4)	4.6	67 (4.8)	3.1
死亡	0	NA	0	NA	3 (0.2)	0.1
注目すべき有害事象						
重篤な感染症	0	NA	3 (0.4)	1.4	26 (1.9)	1.2
真菌感染症 (HLGT)	4 (1.0)	3.1	32 (4.6)	15.0	199 (14.2)	10.0
カンジダ感染 (HLT)	2 (0.5)	1.6	18 (2.6)	8.3	118 (8.4)	5.6
真菌感染 NEC (HLT)	2 (0.5)	1.6	13 (1.9)	6.0	86 (6.1)	4.1
白癬乾癬 (HLT)	0	NA	1 (0.1)	0.5	5 (0.4)	0.2
日和見感染症	0	NA	0	NA	17 (1.2)	0.8
悪性腫瘍 (SMQ)	2 (0.5)	1.6	1 (0.1)	0.5	14 (1.0)	0.6
重大な心血管系事象[c]	0	NA	0	NA	9 (0.6)	0.4
顕著な異常 (好中球数低値)	1 (0.2)	NA	5 (0.7)	NA	30 (2.1)	NA
神経精神系事象 (自殺念慮及び自殺行為)	0	NA	0	NA	1 (<0.1)	0.0
炎症性腸疾患 (definite and probable)	0	NA	0	NA	7 (0.5)	0.3
過敏症反応 (SMQ)	7 (1.7)	5.5	25 (3.6)	11.7	132 (9.4)	6.4
アナフィラキシー反応	0	NA	0	NA	0	NA
注射部位反応 (HLT)	3 (0.7)	2.3	8 (1.1)	3.7	32 (2.3)	1.5
肝臓系事象[d]	11 (2.7)	8.7	28 (4.0)	13.1	130 (9.3)	6.3
肝機能検査 (HLT)	11 (2.7)	8.7	22 (3.2)	10.2	103 (7.4)	4.9
基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST	0 (0)	NA	4 (0.6)	NA	16 (1.1)	NA

BKZ：ビメキズマブ、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、NA：該当せず、OLE：非盲検継続投与
PBO：プラセボ、PsA：乾癬性関節炎
a Pool SP1: data to assess safety of bimekizumab vs placebo through Week 16 in Phase 3 placebo-controlled studies (PA0010, PA0011)
b Pool SP2: data from all blinded PsA studies and their respective OLE studies (PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012) for investigation of long-term exposure and safety data in all bimekizumab-treated study participants with active PsA.
c A MACE was defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and stroke.
d By SMQ Drug related hepatic disorders (excluding sub-SMQs Liver neoplasms, benign (including cysts and polyps) and Liver neoplasms, malignant and unspecified).
Data sources: ISS Table 5.1.1, ISS Table 5.1.2, ISS Table 5.1.3, ISS Table 5.1.4.1, ISS Table 5.1.5, ISS Table 5.1.9.1.1, ISS Table 5.1.9.1.2, ISS Table 5.1.9.1.3, ISS Table 5.1.9.2.1, ISS Table 5.1.9.3.1, ISS Table 5.1.9.5.1, ISS Table 5.1.9.6.2, ISS Table 5.1.9.7.1.1, ISS Table 5.1.9.7.2.1, ISS Table 5.1.9.7.3.1, ISS Table 5.1.9.8, ISS Table 5.2.1, ISS Table 5.2.2, ISS Table 5.2.3, ISS Table 5.2.4.1, ISS Table 5.2.5, ISS Table 5.2.9.1.1, ISS Table 5.2.9.1.2, ISS Table 5.2.9.1.3, ISS Table 5.2.9.2.1, ISS Table 5.2.9.3.1, ISS Table 5.2.9.5.1, ISS Table 5.2.9.6.2, ISS Table 5.2.9.7.1.1, ISS Table 5.2.9.7.2.1, ISS Table 5.2.9.7.3.1, ISS Table 5.2.9.8, ISS Table 6.1.3.1, ISS Table 6.1.4.1, ISS Table 6.2.3.1, ISS Table 6.2.4.1

安全性更新データの要約

Pool SP2 の有害事象及び特定の注目すべき有害事象の概要（承認申請時及び更新時）を表 5-3 に示した。

更新データでは、有害事象発現率は承認申請時のデータと比較して高かった。この結果は曝露期間が長くなることから想定されたことであった。有害事象カテゴリー別の曝露期間で補正した発現率は、承認申請時と更新時で同程度であり、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった。

表 5-3　乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の有害事象の概要
（Pool SP2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]		更新時データ [b]	
	Pool SP2 [c]		Pool SP2 [c]	
	全 BKZ 群 N=1401 100 人年=22.18		全 BKZ 群 N=1413 100 人年=26.64	
パラメータ	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
すべての有害事象	1081 (77.2)	143.5	1184 (83.8)	141.5
すべての重篤な有害事象	127 (9.1)	6.0	148 (10.5)	5.9
すべての試験中止に至った有害事象	67 (4.8)	3.1	80 (5.7)	3.0
死亡	3 (0.2)	0.1	3 (0.2)	0.1
注目すべき有害事象				
重篤な感染症	26 (1.9)	1.2	30 (2.1)	1.1
真菌感染症 (HLGT)	199 (14.2)	10.0	222 (15.7)	9.4
カンジダ感染 (HLT)	118 (8.4)	5.6	135 (9.6)	5.4
真菌感染 NEC (HLT)	86 (6.1)	4.1	93 (6.6)	3.7
白癬乾癬 (HLT)	5 (0.4)	0.2	17 (1.2)	0.6
日和見感染症	17 (1.2)	0.8	18 (1.3)	0.7
悪性腫瘍 (SMQ)	14 (1.0)	0.6	21 (1.5)	0.8
重大な心血管系事象 [d]	9 (0.6)	0.4	10 (0.7)	0.4
顕著な異常 (好中球数低値)	30 (2.1)	NA	36 (2.5)	NA
神経精神系事象 (自殺念慮及び自殺行為)	1 (<0.1)	0.0	2 (0.1)	0.1
炎症性腸疾患 (definite and probable)	7 (0.5)	0.3	7 (0.5)	0.3
過敏症反応 (SMQ)	132 (9.4)	6.4	153 (10.8)	6.2
アナフィラキシー反応	0	NA	0	NA
注射部位反応 (HLT)	32 (2.3)	1.5	32 (2.3)	1.2
肝臓系事象 [e]	130 (9.3)	6.3	149 (10.5)	6.0
肝機能検査 (HLT)	103 (7.4)	4.9	119 (8.4)	4.7
基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST	16 (1.1)	NA	20 (1.4)	NA

BKZ：ビメキズマブ、DBL：データベースロック、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、NA：該当せず、OLE：非盲検継続投与、PsA：乾癬性関節炎、SFU：安全性追跡調査

a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

b The Safety Update is based on the following data cut-off dates: PA0010 [redacted] 20[redacted] (SFU Period DBL), PA0011 [redacted] 20[redacted] (SFU Period DBL), and PA0012 [redacted] 20[redacted] (last Week 52 Visit of PA0010).

c Pool SP2: data from all blinded PsA studies and their respective OLE studies (PA0008, PA0009, PA0010, PA0011, and PA0012) for investigation of long-term exposure and safety data in all bimekizumab-treated study participants with active PsA.

d A MACE was defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and stroke.

e By SMQ Drug related hepatic disorders (excluding sub-SMQs Liver neoplasms, benign (including cysts and polyps) and Liver neoplasms, malignant and unspecified).

Data sources: ISS Table 5.2.1, ISS Table 5.2.2, ISS Table 5.2.3, ISS Table 5.2.4.1, ISS Table 5.2.4.2, ISS Table 5.2.5, ISS Table 5.2.9.1.1, ISS Table 5.2.9.1.2, ISS Table 5.2.9.1.3, ISS Table 5.2.9.2.1, ISS Table 5.2.9.3.1, ISS Table 5.2.9.5.1, ISS Table 5.2.9.6.2, ISS Table 5.2.9.7.1.1, ISS Table 5.2.9.7.2.1, ISS Table 5.2.9.7.3.1, ISS Table 5.2.9.8, ISS Table 6.2.3.1, ISS Table 6.2.4.1, Safety Update Table 5.2.1, Safety Update Table 5.2.2, Safety Update Table 5.2.3, Safety Update Table 5.2.4.1, Safety Update Table 5.2.5, Safety Update Table 5.2.9.1.1, Safety Update Table 5.2.9.1.2, Safety Update Table 5.2.9.1.3, Safety Update Table 5.2.9.2.1, Safety Update Table 5.2.9.3.1, Safety Update Table 5.2.9.5.1, Safety Update Table 5.2.9.6.2, Safety Update Table 5.2.9.7.1.1, Safety Update Table 5.2.9.7.2.1, Safety Update Table 5.2.9.7.3.1, Safety Update Table 5.2.9.8, Safety Update Table 6.2.3.1, Safety Update Table 6.2.4.1

5.2.2　比較的よくみられる有害事象

Pool SP1 及び Pool SP2 共に、BKZ を投与した被験者で最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎及び上気道感染であった。Pool SP1 で比較的よくみられた有害事象の発現率は、鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症を除き、全体的に BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で同程度であった。鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症の発現率は BKZ を投与した被験者で高かったが、試験中止に至った被験者はほとんどいなかった。

PsA を対象とした臨床開発プログラムで認められた安全性データは、全体的に BKZ の作用機序及び試験対象集団において想定されるものであり、尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験及び過去の PsA を対象とした臨床試験で得られた安全性プロファイルと一致していた。

Pool SP1 及び Pool SP2 で比較的よくみられた有害事象の要約は M2.7.4-PsA 2.1.2 項に示した。

5.2.3　重篤な有害事象

5.2.3.1　死亡

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した 3 例の死亡が報告された（M2.7.4-PsA 表 2-6）。すべての死亡に至った有害事象は、心血管系事象判定委員会及び神経精神系事象判定委員会が判定した。

治験薬と関連ありと判断された死亡に至った有害事象はなかった。3 例の死亡のうち、2 例に発現した死亡に至った有害事象（急性心筋梗塞及び突然死、各 1 件）が重大な心血管系事象と判定された（ISS-PsA Section 6.8.2）。1 例はバイク事故による高度の外傷性ショックのため死亡した（M2.7.4-PsA 表 2-6）。

Pool SP1 では死亡の報告はなかった。すべての死亡（要約表を含む）の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.7 項に示した。更新データで新たな死亡は報告されなかった。

5.2.3.2　その他の重篤な有害事象

Pool SP1 及び Pool SP2 の重篤な有害事象発現率は全体的に低く、PsA を有する被験者集団において BKZ の許容可能な安全性プロファイルが示された。

導入期間（Pool SP1）の重篤な有害事象発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.7%）及び PBO 群（0.7%）で同程度であった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）の重篤な有害事象発現率は全 BKZ 群で 9.1%であった。曝露期間で補正した重篤な有害事象発現率に、BKZ の曝露期間の延長に伴う明らかな上昇は認められなかった（Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群で 5.5/100 人年、Pool SP2 の全 BKZ 群で 6.0/100 人年）。全 BKZ 群で発現した重篤な有害事象で、多く報告された器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」1.9%、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」いずれも 1.1%、「傷害、中毒および処置合併症」1.0%であった（M2.7.4-PsA 2.1.8 項）。

Pool SP1 及び Pool SP2 の重篤な有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.8 項に示した。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時のデータで認められた重篤な有害事象の傾向に変化はみられなかった。重篤な有害事象発現率は Pool SP2 の全 BKZ 群で 10.5%であった。曝露期間で補正した重篤な有害事象発現率に、BKZ の曝露期間の延長に伴う明らかな上昇は認められなかった（申請時データカットオフ時点で 6.0/100 人年、更新時で 5.9/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.3 及び Safety Update-PsA Table 5.2.3）。

全 BKZ 群で発現した重篤な有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」2.1%、「筋骨格系および結合組織障害」1.3%、「傷害、中毒および処置合併症」1.2%であった（M2.7.4-PsA 2.1.8.2 項）。

5.2.4　その他の重要な有害事象

5.2.4.1　試験中止に至った有害事象

Pool SP1 及び Pool SP2 共に試験中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、PsA を有する被験者集団において BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。導入期間（Pool SP1）の試験中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.4%）と PBO 群（0.7%）で同程度であった。試験中止に至った有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）の試験中止に至った有害事象発現率も全体的に低かった（4.8%）。全 BKZ 群で発現した試験中止に至った有害事象のうち、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」1.5%、「胃腸障害」0.9%及び「皮膚および皮下組織障害」0.7%であった。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時のデータで認められた試験中止に至った有害事象の傾向に変化はみられず、おおむね同様であった。試験中止に至った有害事象発現率は Pool SP2 の全 BKZ 群で 5.7%であった。曝露期間で補正した試験中止に至った有害事象発現率は承認申請時と更新時で同程度であり、試験中止に至った有害事象発現リスクの経時的な上昇は示唆されなかった（申請時データカットオフ時点で 3.1/100 人年、更新時で 3.0/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.4.1 及び Safety Update-PsA Table 5.2.4.1）。

全 BKZ 群で発現した試験中止に至った有害事象のうち、最も多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」1.7%であり、次いで「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」いずれも 0.8%であった（Safety Update-PsA Table 5.2.4.1）。

Pool SP1 及び Pool SP2 の試験中止に至った有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.1 項に示した。

5.2.4.2　その他の注目すべき有害事象

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

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

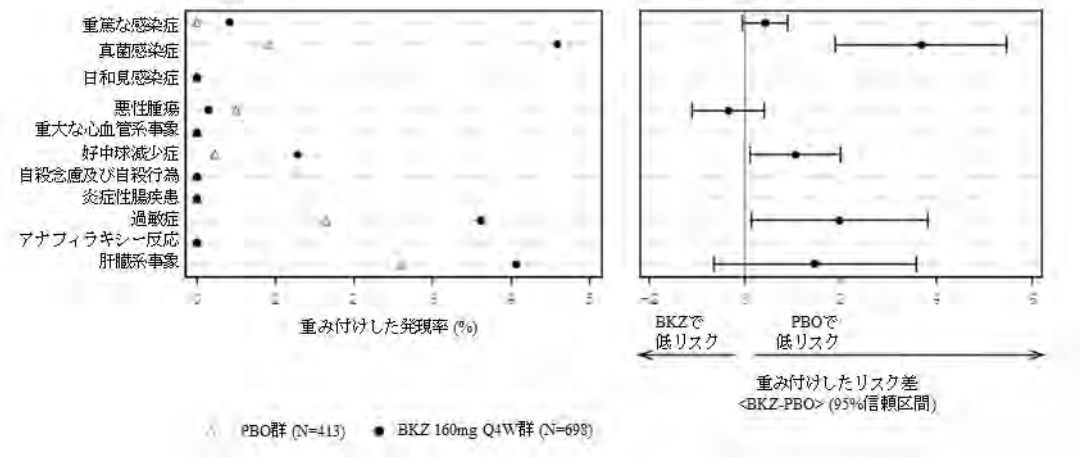
すべての注目すべき有害事象の調査方法は ISS-PsA Section 4.6.1.9 に示した。

導入期間（Pool SP1）の注目すべき有害事象について、重み付けした有害事象発現率及び有害事象のリスク差を算出した。

重篤な感染症、日和見感染症、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患（definite 又は probable）、並びに肝臓系事象について、BKZ 投与と PBO 投与の間にリスク差は認められなかった。真菌感染症、好中球減少症及び過敏症反応では、重み付けしたリスク差が 0 より大きく、その信頼区間は 0 を含まなかったため、BKZ 投与でリスクが高いことが示された（ISS-PsA Table 5.1.15）。

導入期間（Pool SP1）の注目すべき有害事象の重み付けした発現率及びリスク差を図 5-1 に示した。

図 5-1　Pool SP1 の注目すべき有害事象の要約



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: Weighted incidence proportions and weighted risk differences displayed are based upon the study size adjusted method (Crowe et al, 2016).
Data source: ISS Figure 1.1.2

5.2.4.2.1　感染症

あらゆる免疫調節性生物学的製剤は感染症の潜在的リスクと関連している。IL-17A 及び IL-17F は、様々な病原体に対する粘膜表皮免疫の保護に関与しており、IL-17 の阻害により曝露期間中の感染症、特にカンジダ種に対する感受性を増加させる可能性がある（Blauvelt et al, 2015; Ishigame et al, 2009）。尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムでは、感染症は最も発現率の高い有害事象であった。しかし、発現した感染症のほとんどは非重篤で、重症度は軽度～中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでも、発現した感染症のほとんどは非重篤で、重症度は軽度～中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。また、感染症の種類は尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験で認められたものと一致していた。PsA を対象とした臨床開発プログラムで多く報告された感染症は、上気道感染及び口腔カンジダ症であった。曝露期間で補正した発現率からは、時間経過に伴う感染症リスクの上昇は認められなかった。Pool SP1 及び Pool SP2 の感染症に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.1 項に示した。

COVID-19 感染症の発現リスクは BKZ を投与した被験者と PBO を投与した被験者で同程度であった。COVID-19 感染症のために試験を中止した被験者はいなかった。COVID-19 感染症の結果の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.10.2 項に示した。

5.2.4.2.1.1　重篤な感染症

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、重篤な感染症の発現率は低く、感染症の種類に特定の傾向は認められなかった。

導入期間（Pool SP1）の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は全体的に低く、BKZ 160mg Q4W 群で 0.4%であった。重篤な感染症は 3 例に 3 件［肺炎 2 例（0.3%）及び気管支炎 1 例（0.1%）］報告された。肺炎の転帰はいずれも回復であり、気管支炎の転帰は軽快であった。PBO 群では重篤な感染症に該当する有害事象は認められなかった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は全体的に低かった（全 BKZ 群 1.9%、曝露期間で補正した発現率 1.2/100 人年）。全 BKZ 群で報告された MedDRA 高位語（HLT）別の重篤な感染症に該当する有害事象のほとんどは 1 例のみの報告であった。HLT 別で 2 例以上に報告された重篤な感染症は、ウイルス感染 NEC［6 例（0.4%）、いずれも基本語（PT）はコロナウイルス感染］、下気道および肺感染及び尿路感染［各 4 例（0.3%）］、細菌感染 NEC 及び上気道感染［各 3 例（0.2%）］及び耳部感染［2 例（0.1%）］であった。

安全性更新データの要約

更新データでは、感染症が最もよくみられた有害事象であり、承認申請時のデータと一致していた。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は 2.1%と低く、曝露期間で補正した発現率に、承認申請時のデータと比較して上昇は認められなかった（全 BKZ 群で承認申請時に 1.2/100 人年、更新時に 1.1/100 人年）。

申請時データカットオフ以降、新たに 4 件（蜂巣炎、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎及びコロナウイルス感染）の重篤な感染症に該当する有害事象が報告された。このうち、腎盂腎炎が治験薬と関連ありと判断され、蜂巣炎が試験中止に至った。4 件とも転帰は回復であった（Safety Update-PsA Table 5.2.9.1.1、Listing 2.2.2 及び Listing 2.2.3）。

PA0010 試験では、実薬参照群（アダリムマブ）の重篤な感染症に該当する有害事象の曝露期間で補正した発現率は、BKZ 160mg Q4W 群と同程度であった（PA0010 Final CSR Section 11.6.3.1.1）。

Pool SP1 及び Pool SP2 の重篤な感染症に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.1.1 項に示した。

5.2.4.2.1.2　日和見感染症

発現したすべての日和見感染症は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であった。このような粘膜皮膚感染症は BKZ の作用機序から想定されるものであった。

導入期間（Pool SP1）では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に日和見感染症は認められなかった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では日和見感染症の発現率は全体的に低かった（全 BKZ 群 1.2%、曝露期間で補正した発現率 0.8/100 人年）。全 BKZ 群で報告された日和見感染症に該当する有害事象は食道カンジダ症及び真菌性食道炎（いずれも 0.4%）並びに中咽頭カンジダ症（0.3%）であった。Pool SP2 で報告されたその他の日和見感染症はいずれも発現率が 0.1%未満であった。全身性の日和見感染症は報告されなかった。

PA0010 試験では、実薬参照群（アダリムマブ）の日和見感染症に該当する有害事象の曝露期間で補正した発現率は、BKZ 160mg Q4W 群と同程度であった（PA0010 Week 24 CSR Section 11.6.3.1.2）。

Pool SP1 及び Pool SP2 の日和見感染症に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.1.2 項及び ISS-PsA Section 6.11.1.2 に示した。

文献レビューの結果、マイコバクテリア感染に対する免疫応答において IL-17 の関与は限定的であった（Li et al, 2012; Torrado and Cooper, 2010; Curtis et al, 2009）。潜伏結核を有する被験者は、試験開始前に予防治療を開始し、4 週間経過していれば組入れ可能であった。結核の評価及び管理、結核のリスク因子及びインターフェロン-γ 遊離検査に関する詳細は、各 CSR に示した。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、ベースラインで潜伏結核と診断された又は試験中にインターフェロン-γ 遊離検査で陽性と判定された被験者における結核の再活性化を含め、活動性結核は報告されなかった。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時のデータと同様の結果が認められ、BKZ 投与下で発現したすべての日和見感染症は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であった。

全身性の真菌感染症の報告はなかった。真菌感染症の詳細はすべて 5.2.4.2.1.3 項に示した。

更新データでは、PsA を対象とした臨床開発プログラムでベースラインに潜伏結核と診断された又は試験中にインターフェロン-γ 遊離検査で陽性と判定された被験者において、引き続き結核の再活性化は認められなかった。また、活動性結核を発現した被験者もいなかった（M2.7.4-PsA 2.1.9.2.1.2 項）。

5.2.4.2.1.3　真菌感染症

IL-17 阻害薬の特性から予想されたとおり、真菌感染症に該当する有害事象の発現率は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高く、この差は主に口腔カンジダ症によるものであった。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、全身性のカンジダ感染は認められなかった。

発現した真菌感染症に該当する有害事象のほとんどは非重篤、限局性、重症度は軽度又は中等度であり、経口又は局所の抗真菌薬が有効であり、試験中止には至らなかった。

Pool SP1 及び Pool SP2 共に、真菌感染症に該当する有害事象で最も多く報告された HLT は「カンジダ感染」及び「真菌感染 NEC」であった。Pool SP2 の全 BKZ 群で発現率が 2%以上であった PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（6.7%）及び口腔真菌感染（2.7%）であった（M2.7.4-PsA 表 2-10）。14 例（1.0%）の被験者に白癬感染が報告された（ISS-PsA Table 5.2.9.1.2）。

全 BKZ 群で真菌感染症に該当する有害事象が報告された 199 例のうち、12 例が真菌感染症［口腔カンジダ症（7 例）、口腔真菌感染（2 例）、皮膚カンジダ、真菌性舌感染及び真菌性消化管感染（各 1 例）］のために試験を中止した。1 例の被験者に重篤な真菌感染症（中咽頭カンジダ症）が発現し、治験薬の投与を中断した。転帰は回復であり、本被験者は試験を継続した。2 例に高度の真菌感染症（口腔カンジダ症及び真菌性中耳炎）が発現した。真菌感染症に該当する有害事象のほとんどは、治験薬と関連ありと判断された。全 BKZ 群で報告された真菌感染症のうち、データカットオフ時点でほとんどの転帰は回復（330 件中 295 件）であった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群（高用量の BKZ 投与被験者を含む）の真菌感染症に該当する有害事象発現率は 15.7%であった。曝露期間で補正した発現率に、承認申請時のデータと比較して上昇は認められず、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（全 BKZ 群で承認申請時に 10.0/100 人年、更新時に 9.4/100 人年）。全 BKZ 群で発現率が 2%以上であった PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（7.5%）及び口腔真菌感染（2.8%）であった（M2.7.4-PsA 2.1.9.2.1.3 項）。

申請時データカットオフ以降、新たに 2 例が真菌感染症に該当する有害事象（PT：口腔カンジダ症及び皮膚真菌感染）のため試験を中止した（Safety Update-PsA Listing 2.2.5.1.1）。新たに真菌感染症に該当する重篤な有害事象は報告されなかった。

PA0010 試験では、BKZ 160mg Q4W 群と比較して、実薬参照群（アダリムマブ）の真菌感染症に該当する有害事象発現率は低かった（PA0010 Final CSR Section 11.6.4.1.3）。

Pool SP1 及び Pool SP2 の真菌感染症に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.1.3 項に示した。

5.2.4.2.2　悪性腫瘍

炎症誘発性を有する IL-17 は、悪性腫瘍に対し、おそらく放出元の細胞種依存的に促進的にも抑制的にも関与し得る可能性がある。いくつかの研究で、IL-17 は腫瘍縮小に至る抗癌細胞傷害性 T 細胞及びナチュラルキラー反応を促進することが示されている。一方で、IL-17 は血管形成の促進、骨髄由来免疫抑制細胞及び好中球の動員並びにアポトーシスの阻害によって、早期腫瘍形成、腫瘍増殖、転移及び化学療法抵抗性に関与していると考えられている。

他の IL-17 阻害薬と同様に、PsA 患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ 投与による悪性腫瘍のリスク上昇は認められなかった。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ 群で認められた悪性腫瘍の種類の傾向、及び PsA 患者集団で想定される発現率と比較して BKZ 群で発現率が上昇する傾向は認められなかった。Pool SP2 では、悪性腫瘍の有害事象はすべての投与群で認められ、発現率は低かった（全 BKZ 群 1.0%、曝露期間で補正した発現率 0.6/100 人年）。BKZ を投与した被験者で認められた悪性腫瘍に死亡に至った事象はなく、ほとんどの事象（14 件中 12 件）は治験薬と関連なしと判断された。2 件の悪性腫瘍（表皮内悪性黒色腫及び慢性リンパ性白血病第 0 期）が治験薬と関連ありと判断された（M2.7.4-PsA 2.1.9.2.2 項）。

BKZ 投与により IL-17A 及び IL-17F を長期的に阻害することによるがん原性を評価するため、本承認申請にあたり、Carcinogenicity Assessment Document（CAD）を更新した。BKZ を用いた毒性試験では、抗腫瘍免疫防御メカニズム又はシグナル伝達に対する意味のある影響は認められず、IL-17A 阻害薬を用いた時の発がん性リスクに違いはないと考えられた。CAD の要約は M2.4.4.3 項に示した。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の悪性腫瘍に該当する有害事象発現率は 1.5%と低かった。曝露期間で補正した発現率は、承認申請時と更新時で同程度であった（全 BKZ 群で承認申請時に 0.6/100 人年、更新時に 0.8/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.9.2.1 及び Safety Update-PsA Table 5.2.9.2.1）。

申請時データカットオフ以降、新たに 6 件（再発胃癌、慢性リンパ性白血病、卵巣癌、前立腺癌、骨巨細胞腫瘍及び腎新生物）の悪性腫瘍に該当する有害事象が報告された。このうち、卵巣癌が治験薬と関連ありと判断された。いずれの有害事象も重篤であった。骨巨細胞腫瘍を除くすべての有害事象が試験中止に至った（Safety Update-PsA Table 5.2.9.2.1 及び Listing 2.2.2）。

その他の PsA 患者における悪性腫瘍の背景情報並びに Pool SP1 及び Pool SP2 の悪性腫瘍に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.2 項に示した。

5.2.4.2.3　重大な心血管系事象

PsA 患者で最も多い合併症は高血圧、心血管系疾患、代謝症候群、肥満、高脂血症及び糖尿病であると報告されている（Gupta et al, 2021; Bavière et al, 2020）。尋常性乾癬の臨床開発プログラムでは、中等度～重度の尋常性乾癬患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇は認められなかった。

心血管系疾患及びそのリスク因子と PsA との間に既知の関連があることから、UCB は心血管系事象の綿密な調査を実施し、心血管系の有害事象を盲検下で判定するために独立した心血管系事象判定委員会を設置した。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、心血管リスク因子の保有率が高い PsA 患者集団で想定される発現率又は尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験での重大な心血管系事象の発現率と比較して、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇は認められなかった。重大な心血管系事象と判定された有害事象のほとんどは、複数の心血管系リスク因子を有する高リスクの被験者で報告され、BKZ と関連ありと判断された事象はなかった。死亡に至った 2 例（急性心筋梗塞及び突然死）を除き、いずれの被験者も重大な心血管系事象から回復後に治験薬の投与を再開した。

導入期間（Pool SP1）では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に心血管系事象判定委員会によって重大な心血管系事象と判定された有害事象はなかった。BKZ 160mg Q4W 群での広範囲の重大な心血管系事象の発現率は 0.1%［1 例、重篤な有害事象（うっ血性心不全）］であり、PBO 群では報告されなかった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群で重大な心血管系事象が 9 例（0.6%、曝露期間で補正した発現率 0.4/100 人年）報告され、内訳は虚血性脳卒中及び急性心筋梗塞（いずれも 0.1%、0.1/100 人年）であった。その他の重大な心血管系事象と判定された有害事象発現率はいずれも 0.1%未満であった。9 例に報告された重大な心血管系事象は、いずれも重篤な有害事象で、高度の有害事象が 8 例に認められた。1 例に発現した重大な心血管系事象が治験薬と関連ありと判断された［PA0010 試験で、虚血性脳卒中 1 件が治験薬と関連ありと判断され、非盲検継続投与試験（PA0012 試験）で、同一被験者に先天性心房中隔欠損症が報告された。ベースラインの高脂血症と心房中隔欠損症の既往歴がリスク因子であると考えられた］。2 例が重大な心血管系事象（急性心筋梗塞及び突然死）によって死亡に至った（M2.7.4-PsA 表 2-6）。全 BKZ 群で認められた重大な心血管事象のほとんどは、転帰が回復であった。重大な心血管系事象の発現までの期間に傾向は認められなかった。

Pool SP2 では、広範囲の重大な心血管系事象が全 BKZ 群の 13 例で報告された。いずれも重篤な有害事象で、9 例は高度な有害事象であった。医師記載用語が変更されたため、データカットオフ後に追加で 1 件の虚血性脳卒中が重大な心血管系事象と判定された（重大な心血管系事象の集計表

には反映されていない）。全 BKZ 群で認められた広範囲の重大な心血管系事象のほとんどは、転帰が回復であった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、心血管リスク因子の保有率が高い PsA 患者集団で想定される発現率又は尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験での重大な心血管系事象の発現率と比較して、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスクの上昇は認められなかった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の重大な心血管系事象と判定された有害事象発現率は 0.7%と低く、曝露期間で補正した発現率は、承認申請時と更新時で同じであった（承認申請時及び更新時共に、全 BKZ 群で 0.4/100 人年）（M2.7.4-PsA 2.1.9.2.3 項）。

申請時データカットオフ以降、新たに 1 例に重大な心血管系事象と判定された有害事象（PT：虚血性脳卒中）が報告された。当該事象は6[redacted]歳の女性被験者に認められ、本被験者は高血圧、高コレステロール血症、冠動脈疾患、一過性脳虚血発作の再発及び重症の症候性頚動脈狭窄を含む重要な既往歴を有していた。当該事象は重篤で、重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止には至らなかった。更新データカットオフ時点で転帰は回復であった（Safety Update-PsA Listing 2.2.5.3.1）。

申請時データカットオフ以降、新たに 1 例に広範囲の重大な心血管系事象（心血管系事象の種類：心不全による入院）と判定された有害事象（PT：うっ血性心不全及び低酸素症）が報告された。当該事象は7[redacted]歳の女性被験者に認められ、本被験者は高血圧の既往歴を有していた。うっ血性心不全は重篤で、重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、試験中止には至らなかった。更新データカットオフ時点で転帰は未回復であった。低酸素症は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。報告時点で転帰は不明であった（Safety Update-PsA Listing 2.2.5.3.3）。

PA0010 試験では、実薬参照群（アダリムマブ）で重大な心血管系事象及び広範囲の重大な心血管系事象は報告されなかった（PA0010 Final CSR Section 11.6.4.3）。ただし、PA0010 試験では被験者を BKZ 群とアダリムマブ群に 3：1 の割合で無作為化したことから、総リスク曝露期間はアダリムマブ群（43.4 人年）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（134.2 人年）で長かった（PA0010 Final CSR Table 11-1）。

その他の PsA 患者における重大な心血管系事象の背景情報並びに Pool SP1 及び Pool SP2 の重大な心血管系事象と判定された有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.3 項に示した。PsA に伴う潜在的リスクを超える、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇は認められなかった。

5.2.4.2.4　好中球減少症

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

好中球減少症は、有害事象（検索基準は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.4 項参照）に加え、治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値により評価した。顕著な好中球数低値は、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上に合致する好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）と定義した。

好中球減少症に該当する有害事象発現率は Pool SP1 及び Pool SP2 共に BKZ を投与した被験者で低かった（Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群 1.3%、Pool SP2 の全 BKZ 群で 2.4%）。発現した好中球減少症に該当する有害事象のほとんどは一過性で、重篤なものはなく、2 件の高度の有害事象（PT：好中球減少症）を除き重症度は軽度又は中等度であった。2 件の高度の好中球減少症のうち、1 件は治験実施計画書に規定した中止基準（絶対好中球数が 1.0×10^3/μL 未満）に該当したため試験中止に至り、もう 1 件の転帰は回復であった。Pool SP2 の全 BKZ 群に発現した好中球減少症に該当する有害事象のほとんどは、治験薬と関連ありと判断された。好中球減少症に該当する有害事象の 84.6%は、データカットオフ時点の転帰が回復であった。

導入期間（Pool SP1）では、BKZ 160mg Q4W 群の 5 例（0.7%）及び PBO 群の 1 例（0.2%）に治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）が認められた。BKZ 160mg Q4W 群の 5 例全例に CTCAE グレード 3 の異常値が認められ、その後、正常値に回復した。CTCAE グレード 4 の好中球数低値は認められなかった（M2.7.4-PsA 2.1.9.2.4 項）。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の 30 例（2.1%）に治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）が認められた。好中球数低値が認められた 30 例中 23 例で CTCAE グレード 3 又は 4 の異常値が認められたが、一過性であり、データカットオフ時点には回復していた。データカットオフ時点で、この 23 例は試験を完了又は継続中であった。30 例中 6 例は、データカットオフ前の最終来院時に顕著な好中球数低値が認められたため、データカットオフ時点の転帰は未回復であったが、いずれも試験継続中であった。30 例中 1 例は、試験を通じて好中球数が低値であった（M2.7.4-PsA 2.1.9.2.4 項）。治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値で重篤な感染症に関連するものはなかった。

2021 年 1 月～3 月にかけて、多数の好中球数低値が認められた。これは、輸送中の検体が低温下に置かれたことに起因する「偽好中球減少症」であり、実際の好中球減少症ではない可能性が高いと考えられた。詳細については ISS-PsA Section 7.2.1 に示した。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の好中球減少症に該当する有害事象発現率は低く（2.5%、曝露期間で補正した発現率 1.4/100 人年）、承認申請時と同程度であった（2.4%、1.5/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.9.4 及び Safety Update-PsA Table 5.2.9.4）。好中球減少症に該当する有害事象は、ほとんどが一過性で重篤な感染症に関連するものはなかった。重篤な事象はなく、ほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。全 BKZ 群に発現した好中球減少症に該当する有害事象のほとんどは、治験薬と関連ありと判断された（Safety Update-PsA Listing 2.2.5.4）。

Pool SP2 では、新たに全 BKZ 群の 6 例に治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）が認められた（Safety Update-PsA Table 6.2.3.1）。これら 6 例には、いずれも CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球数の異常値が認められたが、一過性であり、次の評価時点には正常値に回復した（Safety Update-PsA Figure 2.2.1 及び Listing 3.2.1）。治験薬投与後に発現した好中球数の顕著な異常で重篤な感染症に関連するもの又は試験中止に至ったものはなかった（Safety Update-PsA Listing 2.2.5.4）。

PA0010 試験では、実薬参照群（アダリムマブ）の好中球減少症に該当する有害事象発現率は同様に低かった（1.4%、1.47/100 人年）（PA0010 Final CSR Section 11.6.4.4）。

その他の PsA 患者における好中球減少症に該当する有害事象の背景情報並びに Pool SP1 及び Pool SP2 の好中球減少症に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.4 項に示した。

5.2.4.2.5　自殺念慮及び自殺行為

Th-17 細胞及び IL-17A はグリアの活性化及び神経炎症に関与しており、脳内炎症部位（例えば、中等度～重度の大うつ病エピソード時の前帯状皮質）に存在して（Holmes et al, 2018）悪影響を及ぼす（Cipollini et al, 2019）。更に、炎症性サイトカインが環境（例えば、アルコール摂取、食事、物質乱用、肥満、併用薬の使用）及び遺伝因子の両方のメディエーターとして関与し、うつ病や自殺リスクを発現する一因となる可能性がある（Felger and Lotrich, 2013）。

データは限られているが、PsA でのうつ病及び自殺傾向の発現率は、うつ病及び自殺傾向の併発が多いことで知られる尋常性乾癬での発現率と同程度であった（Sheahan et al, 2017）。

PsA を対象とした第 III 相臨床試験では、自殺傾向の既往を有する被験者は、直近 5 年以内に自殺企図がみられない又は組入れ前 1 ヵ月で積極的な自殺念慮がみられなければ組入れ可能であった（これらの被験者は、一般的には盲検試験への組入れ対象として適切であるとは考えられていない）。

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

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与下で自殺又は自殺行為のリスク上昇は認められなかった。BKZ を投与した被験者に自殺既遂は認められなかった。

導入期間（Pool SP1）では、神経精神系事象判定委員会によって自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象はなかった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群で自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は低かった（0.1%未満、曝露期間で補正した発現率 0.0/100 人年）。全 BKZ 群では、1 件の有害事象が神経精神系事象判定委員会によって自殺念慮及び自殺行為と判定された。BKZ を投与した被験者で報告された本事象（自殺行為）は重篤で、重症度は中等度、治験薬と関連なしと判断され、データカットオフ時点の転帰は回復であり、試験中止に至った。本被験者にはうつ病と不安の既往歴があり、事象発現前には抗うつ薬／抗不安薬の服薬不遵守があったと報告された。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。

Pool SP2 では、全 BKZ 群で自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は低く（0.1%、曝露期間で補正した発現率 0.1/100 人年）、承認申請時と同程度であった（0.1%未満、0.0/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.9.5.2 及び Safety Update-PsA Table 5.2.9.5.2）。全 BKZ 群では、神経精神系事象判定委員会により新たに 1 件の有害事象が自殺念慮及び自殺行為と判定された（Safety Update-PsA Table 5.2.9.5.2）。BKZ を投与した被験者で報告された本事象（精神医学的評価異常）の重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、更新データカットオフ時点の転帰は未回復

であり、試験中止に至った（Safety Update-PsA Listing 2.2.5.5.1）。本被験者には不安と薬の服薬不遵守に伴ううつ病の既往歴があったと報告された。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、自殺既遂は報告されなかった。

PA0010 試験では、実薬参照群（アダリムマブ）で自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象は報告されなかった（PA0010 Final CSR Section 11.6.4.5）。

その他の PsA 患者における自殺念慮又は自殺行為の背景情報並びに Pool SP1 及び Pool SP2 の自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.5 項に示した。PsA を対象とした臨床開発プログラムで実施した自殺傾向（eC-SSRS）及びうつ（HADS 及び PHQ-9）に関する評価のその他の情報は M2.7.4-PsA 4.4 項に示した。

5.2.4.2.6 炎症性腸疾患

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

PsA と炎症性腸疾患の間に既知の関連があることから、UCB は消化器系事象の綿密な調査を実施し、炎症性腸疾患に該当する有害事象を盲検下で判定するために独立した炎症性腸疾患判定委員会を設置した。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ 投与による炎症性腸疾患のリスク上昇は認められず、発現率は尋常性乾癬の臨床開発プログラムで認められた結果と一致していた。

導入期間（Pool SP1）では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に炎症性腸疾患と判定された有害事象は報告されなかった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が全 BKZ 群の 7 例（0.5%、曝露期間で補正した発現率 0.3/100 人年）に報告され、これらの被験者のほとんどが炎症性腸疾患のリスク因子を有していた。炎症性腸疾患が認められた 7 例のうち 1 例のみが、本事象のため治験薬の投与を中止した。残りの 6 例では治験薬の投与が継続され、いずれの被験者もその後は再燃することなく個々の試験を完了した。

Pool SP2 では、「definite IBD」と判定された有害事象が全 BKZ 群の 3 例（0.2%、曝露期間で補正した発現率 0.1/100 人年）で報告された。3 例に報告された 4 件の有害事象は、潰瘍性大腸炎、小腸炎、炎症性腸疾患及び顕微鏡的大腸炎であった。潰瘍性大腸炎の重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、データカットオフ時点の転帰は回復であった。その他の有害事象（小腸炎を除く）は、重症度が軽度又は中等度で、治験薬と関連なしと判断された。小腸炎の重症度は高度で治験薬と関連なしと判断された。「probable IBD」と判定された有害事象が全 BKZ 群の 4 例（0.3%、0.2/100 人年）で報告された。有害事象の内訳は下痢（3 例）及び大腸炎（1 例）であった。重症度はいずれも軽度又は中等度で、試験中止には至らず、データカットオフ時点の転帰は回復であった。また、下痢 1 件を除き、治験薬と関連なしと判断された。

炎症性腸疾患の既往歴又は合併症を有していた 14 例のうち、1 例のみに試験期間中に「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象（潰瘍性大腸炎）が発現した。「definite IBD」

又は「probable IBD」と判定された残りの 6 例［潰瘍性大腸炎、クローン病、顕微鏡的大腸炎（各 1 例）、鑑別不能な炎症性腸疾患（3 例）］は、新規発症／de novo の炎症性腸疾患であった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。

更新データでは、新たに「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象は報告されず、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は認められなかった（M2.7.4-PsA 表 2-12）。

その他の PsA 患者における炎症性腸疾患の背景情報並びに Pool SP1 及び Pool SP2 の炎症性腸疾患と判定された有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.6 項に示した。

5.2.4.2.7　過敏症

BKZ はモノクローナル抗体であるため、BKZ の投与は免疫原性と関連する可能性がある。免疫原性は、潜在的に過敏症反応（即時型及び遅延型）の原因となる抗薬物抗体の形成により特徴付けられる。

BKZ はヒト化抗体であり、その標的が溶解性の性質であることから、免疫原性リスクは低いと考えられる。抗 BKZ 抗体及び中和抗体が BKZ の安全性に及ぼす影響を評価し、結果を ISI Update Section 6.2.3.1（個々の試験の抗 BKZ 抗体及び中和抗体）及び Section 6.3.2.1.4（併合解析の抗 BKZ 抗体及び中和抗体）で検討した。全体的に、抗 BKZ 抗体発現後又は中和抗体陽性の被験者で、BKZ の安全性に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

BKZ 投与による過敏症反応の発現について検討するため、以下の項目に関して Pool SP1 及び Pool SP2 の検索を実施した。

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

アナフィラキシー反応

BKZ 臨床開発プログラムでは、これまでのところ BKZ 投与に関連する急性アナフィラキシー反応は報告されていない。

過敏症反応

導入期間（Pool SP1）では、SMQ「過敏症」で特定された潜在的な過敏症反応の発現率が PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で上昇した。これは HTL「皮膚炎および湿疹」に該当する事象によるものであった。発現した事象のほとんどは重症度が軽度～中等度で、試験中止に至らず、重篤なものはなかった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の潜在的な過敏症反応の発現率は 9.4%（曝露期間で補正した発現率 6.4/100 人年）であり、HTL「皮膚炎および湿疹」に該当する事象によるものであった。PT 別で多く報告された過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（1.4%）、アレルギー性皮膚炎（1.3%）、皮膚炎及び接触性皮膚炎（いずれも 0.7%）であった。全 BKZ 群で潜在的過敏症反応が認められた 132 例のうち、1 例に重篤な有害事象（皮膚炎）が認

められ、5 例が試験中止に至り、31 例が治験薬と関連ありと判断され、1 例に高度の過敏症反応が認められた。

注射部位反応

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、注射部位反応の発現率は低かった（Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群 1.1%、Pool SP2 の全 BKZ 群 2.3%）。発現した事象の重症度は軽度～中等度であり、非重篤で、試験中止には至らなかった。

抗 BKZ 抗体の発現状況に関連する注射部位反応については ISI Section 6.3.2.1.4 で検討した。

自己注射製剤に関するサブスタディの DV0004 試験で認められた注射部位反応については、ISS-PsA Section 6.11.7.3.1 に要約した。報告された注射部位反応の件数は全体的に少なく、いずれも機器と関連なしと判断され、重篤、高度又は試験中止に至った事象は報告されなかった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められ、SMQ「過敏症（狭域）」を用いて特定された潜在的な過敏症反応のほとんどは、HLT の「皮膚炎および湿疹」（SOC の「皮膚および皮下組織障害」）に分類された。更新データでは、HLT の「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象発現率は全 BKZ 群で 5.0%（曝露期間で補正した発現率 2.7/100 人年）であった（承認申請時では 4.4%、2.8/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.9.7.1.1 及び Safety Update-PsA Table 5.2.9.7.1.1）。PT 別で最も多く報告された過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（1.8%）であり、次いでアレルギー性皮膚炎（1.3%）であった（Safety Update-PsA Table 5.2.9.7.1.1）。過敏症の用語（Safety Update-PsA Table 5.2.16.2）から、いくつかの有害事象は BKZ 以外の要因（他の医薬品に対する過敏症又は他の刺激物による接触性皮膚炎等）により説明可能であった。

新たに重篤な過敏症反応は報告されなかった（Safety Update-PsA Table 5.2.9.7.1.2）。

全 BKZ 群で新たに 1 件の潜在的な過敏症反応（PT：アレルギー性皮膚炎）が報告された。当該事象の重症度は高度で、治験薬と関連ありと判断され、試験中止に至った（Safety Update-PsA Listing 2.2.5.7.1）。

PA0010 試験では、BKZ 160mg Q4W 群と比較して、実薬参照群（アダリムマブ）の過敏症反応に該当する有害事象発現率（5.0%、曝露期間で補正した発現率 5.30/100 人年）はわずかに低かった（PA0010 Final CSR Table 11.2.9.6）。

Pool SP2 の全 BKZ 群の注射部位反応の発現率は、承認申請時から変わらず 2.3%であった。曝露期間で補正した発現率は承認申請時（1.5/100 人年）と更新時（1.3/100 人年）で同程度であり、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は認められなかった（ISS-PsA Table 5.2.9.7.3.1 及び Safety Update-PsA Table 5.2.9.7.3.1）。

承認申請時と同様に、全 BKZ 群で発現率が 1%以上であった PT 別の注射部位反応は注射部位紅斑（1.2%）のみであり、曝露期間で補正した発現率は承認申請時（0.7/100 人年）と更新時（0.6/100 人年）で同程度であった。更新データでは、全 BKZ 群の注射部位反応（PT）の発現率は 0.6%であり、曝露期間で補正した発現率は承認申請時（0.4/100 人年）と更新時（0.3/100 人年）で同程度であった（ISS-PsA Table 5.2.9.7.3.1 及び Safety Update-PsA Table 5.2.9.7.3.1）。

Pool SP1 及び Pool SP2 の過敏症に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.7 項に示した。

5.2.4.2.8　肝臓系事象及び肝機能検査値上昇

BKZ はモノクローナル抗体であり、内因性免疫グロブリンと同様に、異化経路を介して低分子ペプチド及びアミノ酸に分解される。モノクローナル抗体であるため、BKZ は肝代謝又は毒性代謝物の産生を介して肝障害を誘発することは想定されない。カニクイザルを用いた BKZ の非臨床毒性試験では肝毒性の徴候は報告されなかった。IL-17 及び Th-17 細胞の増加が肝臓での局所的炎症反応を形成し、様々な種類の肝疾患及び肝損傷に関与しているものの（Hammerich et al, 2011）、IL-17A 阻害が直接的に肝毒性に関与している病態生理学的メカニズムは特定されておらず、IL-17F 阻害の肝機能に及ぼす作用は不明である。

尋常性乾癬を対象とした BKZ の臨床開発プログラムで肝機能に関して包括的に評価した結果、高度の薬物性肝障害を含む肝毒性を示すデータは示されなかった。

PsA を対象とした第 III 相臨床試験では、スクリーニング時に ALT 又は AST のいずれかが基準範囲上限値の 3 倍未満の被験者を組入れ可能とした。治験実施計画書に規定した中止基準に、潜在的薬物性肝障害に関する基準を含めた。これらの中止基準は第 III 相臨床試験よりも第 II 相臨床試験でより厳格であった。除外又は中止基準に関する詳細は個々の治験実施計画書に示した。

Pool SP1 及び Pool SP2 では、MedDRA の SMQ「薬剤に関連する肝障害」［サブ SMQ の「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「悪性および詳細不明の肝新生物」を除く］を用いて肝臓系の有害事象を包括的にレビューした。

また、Pool SP1 及び Pool SP2 の肝機能検査値の顕著な上昇について BKZ 群と PBO 群又は実薬参照群（アダリムマブ）で比較した。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、肝臓系事象及び肝機能検査値異常について包括的に評価した結果、肝毒性又は高度の薬物性肝障害の可能性は示されなかった。発現が認められた肝臓系事象のほとんどは重症度が軽度～中等度であり、一過性で、BKZ の投与中止を必要とするものではなかった。

導入期間（Pool SP1）では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に肝機能検査値異常の発現率は低く、個々の肝機能検査パラメータで異常値が認められた被験者はわずかで、ほとんどのパラメータで傾向は認められなかった。PBO 群では肝機能検査値が基準範囲上限値の 3 倍超となった被験者はいなかったが、BKZ 160mg Q4W 群では被験者の 1.3%に AST 又は ALT の基準範囲上限値の 3 倍超の上昇が認められた。これらのデータを解釈する際には、サンプルサイズが比較的小さかったことと追跡期間に加えて、PBO 群と BKZ 群の間で曝露量の偏り（無作為化の比率による）があることを考慮する必要がある。

導入期間+維持期間+非盲検長期継続投与期間（Pool SP2）では、肝機能検査値異常の発現率は低く、特に傾向は認められなかった。全 BKZ 投与群の 16 例（1.1%）に、基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 又は AST 上昇が 1 件以上認められた。基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 又は AST 上昇が認められた被験者のほとんどが交絡因子を有しており、11 例は MTX の投与を受けていた。また 16 例中 5 例は肝酵素上昇のため試験を中止した。

また、治験薬投与後に発現した肝酵素の顕著な上昇（基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 又は AST 上昇）が認められた 16 例すべてが、独立した外部の肝臓系事象判定委員会による判定を盲検下で受けた。この肝臓系事象判定委員会によるレビューでは、因果関係評価にカテゴリカル尺度の尤度（薬物性肝障害ネットワークスコアリングシステム；Fontana et al, 2009）を採用した詳細かつ標準

化された評価手法を用いた。これまでに、いずれの臨床開発プログラムでも BKZ 投与による重大な肝臓の安全性に関する懸念は認められなかった。

肝臓系事象判定委員会の判定を受けた 16 例のうち、12 例は治験薬と「おそらく関連なし」と判断されたが、4 例は「関連あるかもしれない」と判断された。PsA を対象とした臨床開発プログラムを通じて、治験薬と「確実に関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「おそらく関連あり」と判断された治験薬投与後に発現した肝酵素の顕著な上昇は認められなかった。これら 16 例のうち 1 例が 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）に該当したが、肝機能検査値上昇の他の原因（アルコールの過剰摂取、肥満及び MTX 併用）が考えられたため、Hy's Law の基準に該当する症例として扱わなかった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、全 BKZ 群の肝臓系の有害事象発現率は 10.5%（曝露期間で補正した発現率 6.0/100 人年）であった（承認申請時では 9.3%、6.3/100 人年）（ISS-PsA Table 5.2.9.8 及び Safety Update-PsA Table 5.2.9.8）。

申請時データカットオフ以降、新たに重篤又は重症度が高度と判断された肝臓系の有害事象は報告されなかった（Safety Update-PsA Table 5.2.14.4.1）。

申請時データカットオフ以降、新たに臨床検査値が Hy's Law の基準に該当した被験者はおらず、重篤な肝臓系の有害事象は報告されなかった（Safety Update-PsA Table 6.2.4.2）。

承認申請時のデータで認められた結果と同様に、更新データでも Pool SP2 のすべての投与群で肝機能検査値異常の発現率は低かった（M2.7.4-PsA 表 2-14）。

全 BKZ 群の 20 例（1.4%）に基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 又は AST 上昇が 1 件以上認められた。全 BKZ 群で認められた ALT 又は AST の CTCAE グレード 3 以上に該当する異常は、ほとんどが一過性のものであった（Safety Update-PsA Listing 3.2.1）。申請時データカットオフ以降、新たに 4 例に基準範囲上限値の 5 倍超の AST 上昇が認められた。基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 上昇は新たに認められなかった。いずれの被験者も、肝機能検査値異常は一過性であり、数日以内にピーク値からの減少が認められた。いずれの検査値異常にも BKZ 以外に可能性の高い要因があった。これら 4 例は独立した外部の肝臓系事象判定委員会により盲検下でレビューされ、3 例は明らかな他の要因がある、又は矛盾する事象の経過がみられたことから、治験薬と「おそらく関連なし」と判断された。1 例は明らかな他の要因がなかったため、治験薬と「関連あるかもしれない」と判断されたが、検査値異常発現までの期間が長いこと、及び AST 優位の AST/ALT 比を考慮すると、治験薬による急性薬物性肝障害の可能性は低いと考えられる。

その他の PsA 患者における肝臓系事象及び肝機能検査値異常の背景情報並びに Pool SP1 及び Pool SP2 の肝臓系事象及び肝機能検査値異常の詳細は M2.7.4-PsA 2.1.9.2.8 項に示した。

5.2.5　血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象

Pool SP2 では、血漿中 BKZ 濃度トラフ値と有害事象又は感染症に該当する有害事象の臨床的に重要な発現率の上昇との間に関連が認められなかった（M2.7.2-PsA 2.2.6 項）。

5.2.6　抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象

Pool SP2（PA0010 試験、PA0011 試験及び PA0012 試験の被験者のみ）での抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象、過敏症反応、アナフィラキシー反応、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象を要約した。

全体的に、抗 BKZ 抗体及び中和抗体は、PsA に対する BKZ の安全性プロファイルに臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況の結果並びにそれらの BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響は ISI Section 6.3.2.1.4 及び ISI Update Section 6.3.2.1.4 で検討した。

5.2.7　その他の有害事象の解析（Pool S3）

Pool S3 は補助的な安全性併合解析対象集団であり、BKZ の適応症としてリウマチ性疾患（PsA 及び axSpA）及び皮膚科疾患（尋常性乾癬）を対象とした臨床開発プログラムでの Week 16 までの BKZ と PBO の投与データを比較することによって BKZ の安全性を要約することを目的とした。Pool S3 は、PsA（PA0010 試験及び PA0011 試験）、axSpA（AS0010 試験及び AS0011 試験）及び尋常性乾癬（PS0009 試験及び PS0013 試験）を有する被験者を対象とした第 III 相 PBO 対照試験の併合データで構成された。データの要約では、Pool S3 全体及び Pool S3 内で治療領域別（リウマチ性疾患又は皮膚科疾患）に層別化したデータを提示した。Pool S3 に関する詳細は M2.7.4-PsA 1.1.7.1 項に示した。

Pool S3［Pool S3 全体及び Pool S3 内の治療領域別（リウマチ性疾患又は皮膚科疾患）］で認められた安全性所見は、有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、高度の有害事象及び重み付けした発現率の観点から、PsA を対象とした臨床開発プログラムで得られた結果とおおむね一致していた。観察された差異は、患者背景にある併存症又は使用する併用薬が異なることによって説明可能であった（ISS-PsA Section 6.16.1）。Pool S3 の結果に基づき、現行の副作用の集計表（5.2.9 項）に追加が検討される事象は認められなかった。

完了した第 I 相及び第 II 相臨床試験（PA0007 試験、PA0008 試験及び PA0009 試験）での安全性の結果の要約は、ISS-PsA Section 12 Table 12-1 及び ISS-PsA Section 12 Table 12-2 に示し、詳細な結果は個々の試験の CSR に示した。

5.2.8　機器による有害作用の解析

自己注射製剤の臨床使用を評価する DV0004 試験（PA0012 試験のサブスタディ）では、機器による有害作用の報告はなかった。全体的に、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いた BKZ の自己注射の安全性及び忍容性は良好であった（M2.7.4-PsA 2.3 項）。

5.2.9　副作用

BKZ との関連が否定できない有害事象を副作用として特定するため、Pool S3 の臨床試験で報告された有害事象のメディカルレビューを実施した（メディカルレビューの方法の詳細は ISS-PsA Section 6.7.1 参照）。

安全性レビューの結果、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで特定された副作用（ISS-PsA Section 6.7.5）と比較して、新たに副作用として追加が検討される有害事象は認められなかった。

BKZ の既知の副作用として特定されている事象を表 5-4 に示した。

表 5-4　副作用の頻度

SOC PT/HLT/HLGT	頻度カテゴリー[a]
感染症および寄生虫症	
上気道感染 [b]	Very common
口腔カンジダ症	Common
白癬感染 [c]	Common
耳部感染 [d]	Common
単純ヘルペス感染 [e]	Common
中咽頭カンジダ症	Common
胃腸炎	Common
毛包炎	Common
結膜炎 [f]	Uncommon
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症 [g]	Uncommon
神経系障害	
頭痛	Common
皮膚および皮下組織障害	
皮膚炎および湿疹 [h]	Common
ざ瘡	Common
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位反応 [i]	Common
疲労	Common

ADR：副作用
事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: This table represents the Company's assessment on ADRs. Differences may be observed in individual Country labels.
a ADR frequencies for bimekizumab from clinical studies (described in Section 1.4) are listed based on the following convention: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100).
b Includes: nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, laryngitis, peritonsillar abscess.
c Includes: Tinea infection, body tinea, tinea pedis, tinea cruris, tinea versicolour.
d Includes: Ear infection, otitis externa, otitis media, otitis media acute.
e Includes: Group Term "Herpes simplex infections" includes: oral herpes, herpes simplex.
f Includes: conjunctivitis, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral.
g Includes: Neutropenia, neutrophil count decreased.
h Includes: Eczema, dermatitis contact, dyshidrotic eczema, intertrigo, dermatitis, dermatitis allergic, hand dermatitis, seborrhoeic dermatitis.
i Group Term "Injection site reactions" includes: Injection site erythema, injection site reaction, injection site oedema, injection site pain, and injection site swelling. Excludes: Injection site bruising.
Data Sources: ISS Table 6-13

更新データにおいてもメディカルレビューを実施した。承認申請時での評価結果と同様に、新たに副作用として追加が検討される有害事象は認められなかった。

5.3　臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び心電図

すべての安全性併合解析に渡って、血液学的検査及び血液生化学検査（M2.7.4-PsA 3 項）、バイタルサイン（M2.7.4-PsA 4.1 項）及び身体検査所見（M2.7.4-PsA 4.2 項）について解析した結果、全体のデータから安全性シグナルは認められなかった。好中球減少症及び肝機能検査値上昇に関わる臨床検査結果は、それぞれ 5.2.4.2.4 項及び 5.2.4.2.8 項で検討した。

Pool SP1 及び Pool SP2 のいずれの投与群でも、12 誘導心電図検査の結果に特筆すべき傾向は認められなかった（M2.7.4-PsA 4.3 項）。心電図所見に関連する有害事象は SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」にコーディングされる事象をプログラムで特定して解析した。Pool SP2 では、1 例に SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」に該当する事象の発現が認められた（ISS-PsA Table 5.2.9.3.4）。本事象の PT は突然死であり、重篤、重症度は高度、治験薬と関連なしと判断された（ISS-PsA Listing 2.2.1）。

安全性更新データの要約

更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）では、申請時データカットオフ以降、新たに 1 例に SMQ「トルサード ド ポアント／QT 延長（広域）」に該当する事象の発現が認められた（Safety Update-PsA Table 5.2.9.3.4）。本事象の PT は心室性頻脈（医師記載用語：非持続性の心室性頻脈）であり、非重篤、重症度は軽度、治験薬と関連なしと判断された（Safety Update-PsA Listing 2.2.1）。

5.4　部分集団解析

内因性要因の安全性解析には、年齢、性別、人種、体重及び BMI 別の有害事象の評価を含めた。外因性要因には、地理的地域及びベースラインの cDMARD 別の有害事象評価を含めた。

5.4.1　内因性要因

年齢別（45 歳未満、45 歳以上の年齢カテゴリー及び 40 歳未満、40～65 歳未満、65 歳以上の年齢カテゴリー）、性別（男性／女性）、人種別（白人、黒人、アジア人）、体重別（100kg 以下、100kg 超）及び BMI 別（25kg/m^2 未満、25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上 35kg/m^2 未満及び 35kg/m^2 以上）の部分集団解析では Pool SP1 及び Pool SP2 を用いた。また、補助的な年齢カテゴリー別（65 歳未満、65～74 歳以下、75～84 歳以下、85 歳以上）の有害事象の部分集団解析には Pool SP2 を用いた。

年齢別の部分集団解析は部分集団間で被験者数に偏りがあったため、結果の解釈には注意が必要である。人種別の部分集団解析では、黒人、アジア人及びその他の人種の被験者数が少なかったため、人種間の比較はできなかった。

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

Pool SP1 及び Pool SP2 の内因性要因の結果の詳細は M2.7.4-PsA 5.1 項に示した。

5.4.2　外因性要因

2 つの外因性要因（地理的地域及びベースラインの cDMARD）に関する部分集団解析を実施し、これらの外因性要因が PsA を有する被験者における BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響を評価した。地理的地域別（北米、西欧、東欧及びアジア）及びベースラインの cDMARD 別［MTX、その他の cDMARD（MTX 以外の cDMARD）及び MTX／その他の cDMARD 共に使用なし］に部分集団を評価した。

地理的地域

Pool SP1 の BKZ 160mg Q4W 群では、北米、西欧及びアジアと比較して東欧で有害事象発現率が低かった。PBO 群でも同様の傾向が認められた。特定の有害事象に関する傾向は認められなかった。

Pool SP2 の全 BKZ 群では、北米、西欧及び東欧と比較してアジアで有害事象発現率が高かった。SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率は、いずれの地理的地域でも同程度であった。

Pool SP1 及び Pool SP2 の地理的地域別の結果の詳細は M2.7.4-PsA 5.2.1 項に示した。

ベースラインの cDMARD

以下に示すベースラインの cDMARD のカテゴリー別に、治験薬の投与後に発現した有害事象を要約した。

- MTX（単独又はその他の cDMARD と併用）
- その他の cDMARD（MTX 以外の cDMARD を使用）
- MTX／その他の cDMARD 共に使用なし

Pool SP1 の PBO 群では、MTX を使用していた被験者及び MTX／その他の cDMARD 共に使用していなかった被験者と比較して、その他の cDMARD を使用していた被験者で有害事象発現率が高かった。BKZ 160mg Q4W 群では逆相関が認められ、MTX を使用していた被験者及び MTX／その他の cDMARD 共に使用していなかった被験者と比較して、その他の cDMARD を使用していた被験者で有害事象発現率が低かった。BKZ 160mg Q4W 群では、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率は、いずれのベースラインの cDMARD カテゴリーでも同程度であった（範囲：26.7%～27.5%）。特定の有害事象に関する傾向は認められなかった。

Pool SP2 の全 BKZ 群では、MTX／その他の cDMARD 共に使用していなかった被験者と比較して、MTX を使用していた被験者及びその他の cDMARD を使用していた被験者で有害事象発現率が高かった。SOC 別の有害事象発現率は、いずれのベースラインの cDMARD カテゴリーでもおおむね同程度であった。

MTX／その他の cDMARD 共に使用していなかった被験者では、MTX を使用していた被験者及びその他の cDMARD を使用していた被験者と比較して、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の報告は少なかった。

その他の cDMARD を使用していた被験者の割合は小さかったが、MTX 併用時の BKZ の安全性プロファイルは、全体的にその他の cDMARD 併用時又は BKZ 単独使用時の結果と同様であった。

安全性更新データの要約

Pool SP2 の全 BKZ 群では、MTX／その他の cDMARD 共に使用していなかった被験者と MTX を使用していた被験者及びその他の cDMARD を使用していた被験者で、有害事象発現率は同程度であった。各 cDMARD のカテゴリー間で有害事象発現率に明らかな差はなかった（Safety Update-PsA Table 5.2.11.7）。

Pool SP1 及び Pool SP2 のベースラインの cDMARD 別の結果の詳細は M2.7.4-PsA 5.2.2 項に示した。

5.4.3　日本人集団の安全性

5.4.3.1　曝露状況、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

Pool SP1j では、導入期間の治験薬の曝露期間（中央値）は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に 112.0 日であった。PA0010 試験及び PA0011 試験では、被験者を BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群にそれぞれ 3：2 及び 2：1 の割合で無作為化したことから予測されたとおり、総リスク曝露期間は PBO 群（9 例）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（22 例）で高かった。Pool SP2j では、治験薬の曝露期間（中央値）は 300.0 日であった。データカットオフ時点で治験薬の曝露期間が 12 ヵ月以上となった被験者は 15/34 例（44.1%）であった。総リスク曝露期間は 35.9 人年であった（M2.7.4-PsA 5.9.1 項）。

Pool SP1j では、ほとんどの被験者が導入期間を完了した。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例（4.5%）が有害事象のため試験を中止した。Pool SP2j では、データカットオフ時点で 30 例（88.2%）が試験を継続中であった。4 例（11.8%）が試験を中止し、中止理由は有害事象 3 例及び同意撤回 1 例であった（M2.7.4-PsA 5.9.2 項）。

安全性更新データの要約

Pool SP2j の更新データでは、治験薬の曝露期間（中央値）は 477.0 日であった。更新データカットオフ時点で治験薬の曝露期間が 12 ヵ月以上となった被験者は 26 例（74.3%）であった。総リスク曝露期間は 48.3 人年であった（M2.7.4-PsA 5.9.1 項）。

Pool SP2j では、更新データカットオフ時点で試験を継続中であった被験者数は、承認申請時と同じ 30 例（85.7%）であった。申請時データカットオフ以降、新たに 1 例が試験を中止し、承認申請時の 4 例と合わせて合計 5 例（14.3%）が試験を中止した。中止理由は有害事象 4 例（11.4%）及び同意撤回 1 例（2.9%）であった（M2.7.4-PsA 5.9.2 項）。

全体的に、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で均衡しており、bDMARD による治療対象となる PsA 患者集団の特性を反映していた。Pool SP1j 及び Pool SP2j の人口統計学的特性及びベースライン特性に明らかな違いは認められなかった。人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細な結果は M2.7.4-PsA 5.9.3 項に示した。

5.4.3.2　有害事象

PsA を有する日本人被験者に BKZ を投与した時の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは PsA を有する全体集団の結果とおおむね一致していた。継続投与においても安全性プロファイルは変わらず維持された。発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。全体として、Pool SP1j 及び Pool SP2j の安全性データの比較からは、BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は認められなかった。

有害事象の概要

Pool SP1j では、有害事象発現率は、PBO 群（66.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（72.7%）でわずかに高かった。重篤な有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群（9.1%）及び PBO 群（11.1%）で同程度であった。試験中止に至った有害事象は、BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に認められ、PBO 群では認められなかった。高度の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象発現率は、PBO 群（0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（27.3%）で高かった。

Pool SP1j と Pool SP2j の安全性データを比較した結果、すべての有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象に、曝露期間の延長に伴う発現率の上昇は認められなかった。Pool SP2j では、全 BKZ 群のほとんどの被験者（85.3%）で有害事象が報告された。重篤な有害事象発現率は 17.6%、試験中止に至った有害事象発現率は 11.8%及び高度の有害事象発現率は 11.8%であった。全 BKZ 群の約 3 分の 1 の被験者（29.4%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。Pool SP2j では全 BKZ 群で死亡が 1 例報告された。当該被験者はバイク事故に起因する外傷性ショックにより死亡した（M2.7.4-PsA 2.1.7 項）。

安全性更新データの要約

更新データでは、有害事象の発現率及び有害事象カテゴリー別の曝露期間で補正した発現率に、承認申請時のデータと同様の結果が認められた。申請時データカットオフ以降、新たに報告された死亡、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象はなかった。

Pool SP2j では、全 BKZ 群のほとんどの被験者（91.4%）で有害事象が報告され、全 BKZ 群の約 3 分の 1 の被験者（31.4%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた（M2.7.4-PsA 表 5-2）。

日本人集団における有害事象の概要の詳細は M2.7.4-PsA 5.9.6.1 項に示した。

比較的よくみられる有害事象

Pool SP1j では、治験薬投与後に発現した有害事象のうち、最もよくみられた SOC は、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に「皮膚および皮下組織障害」であった。Pool SP2j では、全 BKZ 群で治験薬投与後に発現した有害事象のうち、最もよくみられた SOC は「筋骨格系および結合組織障害」であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。Pool SP2j でよくみられた有害事象のうち、PT 別で最も多く報告されたのは発熱（14.7%）であり、次いで頭痛及び湿疹（いずれも 11.8%）、口内炎及び背部痛（いずれも 8.8%）であった。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時のデータと同様に、Pool SP2j の全 BKZ 群で治験薬投与後に発現した有害事象のうち、最もよくみられた SOC は「筋骨格系および結合組織障害」であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。PT 別で最もよくみられた有害事象は湿疹（20.0%）であり、次いで発熱及び背部痛（いずれも 14.3%）、頭痛及び口内炎（いずれも 11.4%）であった。

日本人集団における比較的よくみられる有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 5.9.6.2 項に示した。

重症度別の有害事象

導入期間（Pool SP1j）に高度の有害事象は認められなかった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）に認められた有害事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であった。Pool SP2j では全 BKZ 群の 4 例（11.8%、曝露期間で補正した発現率 11.7/100 人年）に 5 件の高度の有害事象が認められた。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、申請時データカットオフ以降、新たに報告された高度の有害事象はなかった。承認申請時に高度の有害事象として報告された悪性腹水が、再発胃癌に再コーディングされた。

日本人集団における重症度別の有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 5.9.6.3 項に示した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間（Pool SP1j）に BKZ 160mg Q4W 群の 6 例（27.3%）に 9 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。PBO 群では治験薬と関連ありと判断された有害事象は認められなかった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）に全 BKZ 群の 10 例（29.4%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた。発熱が 2 例（5.9%）に認められた。発熱以外の治験薬と関連ありと判断された有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、Pool SP2j の全 BKZ 群の 11 例（31.4%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた（Safety Update-PsA Table 5.2.7j）。全 BKZ 群で最も多く報告された治験薬と関連ありと判断された有害事象は発熱、湿疹及び咽頭炎（各 2 例、5.7%）であった。その他の治験薬と関連ありと判断された有害事象はいずれも 1 例（2.9%）のみの発現であった。

日本人集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 5.9.6.4 項に示した。

死亡

PsA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した日本人被験者 1 例の死亡［外傷性ショック（バイク事故に起因）］が報告された。当該事象は治験薬と関連なしと判断された。詳細については M2.7.4-PsA 表 2-6 に示した。

更新データでは、新たに死亡の報告はなかった（Safety Update-PsA Listing 2.2.4j）。

重篤な有害事象

導入期間（Pool SP1j）の重篤な有害事象発現率は BKZ 160mg Q4W 群（9.1%）及び PBO 群（11.1%）で同程度であった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）の重篤な有害事象発現率は全 BKZ 群で 17.6%であった。曝露期間で補正した重篤な有害事象発現率に、BKZ の曝露期間の延長に伴う明らかな上昇は認められなかった。

Pool SP2j では、全 BKZ 群で発現した重篤な有害事象で、最も多く報告された SOC は「傷害、中毒および処置合併症」であった。発現した重篤な有害事象は、白内障、腸閉塞、薬物性肝障害、術後創感染、脳挫傷、外傷性ショック、悪性腹水、脳出血及び末梢動脈閉塞性疾患であり、いずれも 1 例のみの報告であった。このうち、薬物性肝障害、末梢動脈閉塞性疾患及び術後創感染の 3 件が治験薬と関連ありと判断された。

安全性更新データの要約

更新データでは、重篤な有害事象に関して承認申請時のデータと同様の結果が認められた。重篤な有害事象発現率は Pool SP2j の全 BKZ 群で 17.1%であり、曝露期間で補正した重篤な有害事象

発現率に、BKZ の曝露期間の延長に伴う明らかな上昇は認められなかった（13.4/100 人年）（Safety Update-PsA Table 5.2.3j）。

日本人集団における重篤な有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 5.9.6.6 項に示した。被験者の経過の詳細は、参照先を M2.7.4-PsA 7.1 項に示した。

試験中止に至った有害事象

Pool SP1j 及び Pool SP2j 共に試験中止に至った有害事象発現率は全体的に低く、PsA を有する被験者集団において BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。

導入期間（Pool SP1j）に BKZ 160mg Q4W 群の 1 例に試験中止に至った有害事象（薬物性肝障害）が認められた。PBO 群では試験中止に至った有害事象は認められなかった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）に全 BKZ 群の 4 例（11.8%）に試験中止に至った有害事象が認められた。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、申請時データカットオフ以降、新たに報告された試験中止に至った有害事象はなかった。重症度別の有害事象の項で記載したとおり、承認申請時に報告された悪性腹水が、再発胃癌に再コーディングされた。

日本人集団における試験中止に至った有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 5.9.6.7 項に示した。被験者の経過の詳細は、参照先を M2.7.4-PsA 表 7-1 に示した。

その他の注目すべき有害事象

全体的に、注目すべき有害事象の安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び試験対象集団の特性から想定されるものであった。注目すべき有害事象発現率は、過敏症反応及び肝臓系事象を除き低かった。

- 導入期間（Pool SP1j）では、潜在的な過敏症反応が PBO 群（11.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（22.7%）で多く認められた。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）では、全 BKZ 群で 8 例（23.5%）に過敏症反応に該当する有害事象が認められ、その多くは SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象であり、主に HLT「皮膚炎および湿疹」であった。PT 別で最も多く認められた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（4 例、11.8%）であった。重篤又は高度の過敏症反応は認められず、いずれも試験中止には至らなかった。

  安全性更新データの要約

  Pool SP2j の更新データでは、全 BKZ 群で 12 例（34.3%）に過敏症反応に該当する有害事象が認められた。承認申請時と同様に、最も多く報告された SOC は「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象（10 例に報告された 12 件が該当）であり、主に HLT「皮膚炎および湿疹」であった。PT 別で最も多く認められた過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（7 例、20.0%）であった（Safety Update-PsA Table 5.2.9.7.1.1j）。重篤又は高度の過敏症反応は認められず、いずれも試験中止には至らなかった（Safety Update-PsA Listing 2.2.2j 及び Listing 2.2.3j）。

- 導入期間（Pool SP1j）では、肝臓系事象に該当する有害事象発現率は BKZ 160mg Q4W 群（9.1%）及び PBO 群（11.1%）で同程度であった。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）では、全 BKZ 群で 8 例（23.5%）に肝臓系事象に該当する有害事象が認めら

れ、主に HLT「肝機能検査」に該当する事象であった。肝臓系事象に該当する有害事象に重篤又は高度の肝臓系事象は認められず、1 件（薬物性肝障害）を除き、いずれも試験中止には至らなかった。薬物性肝障害は重篤であり、試験中止に至った。当該被験者はベースライン時から肝機能検査値上昇が認められ、試験を通じて高いままであった。肝腫大を伴う脂肪肝及び肥満の既往歴があり、過去に MTX 及びセルトラリンを使用していた。2 例の日本人被験者に基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 又は AST 上昇が認められた。

安全性更新データの要約

Pool SP2j の更新データでは、申請時データカットオフ以降、新たに報告された肝臓系事象に該当する有害事象はなかった（Safety Update-PsA Table 5.2.9.8j）。

- 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）では、真菌感染症に該当する有害事象が全 BKZ 群の 3 例（8.8%）に認められた。報告された真菌感染症に該当する有害事象は HLT「白癬感染」に分類される事象であり、PT 別で最も多く認められたのは足部白癬（2 例、5.9%）であった。全身性、重篤又は高度の真菌感染症は認められず、いずれも試験中止には至らなかった。

  安全性更新データの要約

  Pool SP2j の更新データでは、申請時データカットオフ以降、新たに報告された真菌感染症に該当する有害事象はなかった（Safety Update-PsA Table 5.2.9.1.2j）。

- 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2j）では、重篤な感染症、重大な心血管系事象、好中球減少症、並びに投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象発現率は低かった（各 1 例、2.9%）。重篤な感染症（術後創感染）及び重大な心血管系事象（脳出血）は同一被験者に認められた。いずれの有害事象も試験中止に至り、重症度は高度で、データカットオフ時点の転帰は後遺症を伴う回復であった。術後創感染は治験薬と関連あり、脳出血は治験薬と関連なしと判断された。好中球減少症、並びに投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復で、治験薬と関連ありと判断され、いずれも試験中止に至らなかった。

  安全性更新データの要約

  Pool SP2j の更新データでは、重篤な感染症、重大な心血管系事象、並びに投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象が認められた被験者数は、承認申請時と同じであった。申請時データカットオフ時点で、好中球減少症に該当する有害事象として 1 例に好中球数減少が認められたが、申請時データカットオフ以降、本事象は electronic data capture（EDC）システムから削除され、更新データカットオフ時点では、好中球減少症に該当する有害事象が認められた被験者はいなかった。

- 日和見感染症、活動性結核、悪性腫瘍、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患、アナフィラキシー反応及び重篤な過敏症反応は認められなかった。

  安全性更新データの要約

  Pool SP2j の更新データでは、引き続き日和見感染症、活動性結核、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患、アナフィラキシー反応及び重篤な過敏症反応は認められなかった。1 例（2.9%）に悪性腫瘍に該当する有害事象として再発胃癌が認められた。本事象は重篤で、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至った（Safety Update-PsA Table 5.2.9.2.1j、Listing 2.2.2j 及び Listing 2.2.3j）。

日本人集団における注目すべき有害事象の詳細は M2.7.4-PsA 5.9.6.8 項に示した。

5.4.3.3　臨床検査値の評価

第 III 相臨床試験の日本人集団では、血液学的検査値及び血液生化学検査値（白血球数を含む）の変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、安全性への影響は臨床的に重要とは判断されなかった（M2.7.4-PsA 5.9.7 項）。

5.4.3.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

第 III 相臨床試験の日本人集団では、収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に重要な変動は認められなかった。第 III 相臨床試験の日本人集団では、12 誘導心電図の結果に注目すべき傾向は認められなかった（M2.7.4-PsA 5.9.8 項）。

5.4.3.5　自己注射における安全性の結果

PA0012 試験に組み入れられた日本人被験者の中間解析の結果から、PsA を有する日本人被験者の BKZ の安全性に、投与方法（自己投与又は非自己投与）による影響は認められなかった（M2.7.4-PsA 5.9.9 項及び M2.7.6-PsA）。

5.5　安全性に関連するその他の観察項目

BKZ の製品情報となる以下の項目について、本承認申請に伴い提案すべき変更はない。

薬物相互作用

BKZ との薬物相互作用を評価する特定の試験は実施していない。BKZ の作用機序並びに他の IL-17 及び IL-23 抗体を用いて実施された薬物相互作用試験の結果を踏まえると、CYP450 で代謝される併用薬が曝露量に及ぼす影響は最小限と予測された（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.1）。

母集団 PK 解析の結果、BKZ の見かけクリアランスは MTX、副腎皮質ステロイド又は cDMARD の併用投与による影響を受けないことが示された。また、PsA を有する被験者を対象とした PA0010 試験及び PA0011 試験から、bDMARD の治療経験がない被験者（PA0010 試験）及び TNFα-IR の被験者（PA0011 試験）における血漿中 BKZ 濃度はおおむね同程度であることが示された。母集団 PK 解析で確認されたこれらの結果から、過去の生物学的製剤の治療経験は BKZ の見かけクリアランス及び定常状態の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された（M2.7.4-PsA 5.3 項）。

妊娠及び授乳時の使用

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

臨床データのカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の UCB Global Safety Database から、Pool SP2 に含まれた臨床試験に参加した被験者で妊娠中の BKZ 曝露が 1 例報告された。1 例の女性被験者に予定外妊娠が認められ、試験を中止した。本被験者に、最終投与後 152 日目に重篤な有害事象の腎結石症が発現し、凝固障害及び部分的な胎盤剥離のため緊急帝王切開を受けた。

臨床試験参加中に妊娠したすべての被験者が治験実施計画書に事前に規定された中止基準に従い試験を中止したため、授乳に関する臨床データはない。

BKZ がヒトの生殖能力に及ぼす影響は評価されていない。動物を対象とした試験の結果、妊娠、胚／胎児発生、出産及び生後の発育への直接的又は間接的な悪影響は示されなかった。

BKZ のすべての適応症の臨床開発プログラム及び入手可能な市販後データ（5.6 項）から得られる妊娠症例は限られており、臨床開発の現段階では妊娠及び授乳時の使用について結論付けることはできない（M2.7.4-PsA 5.4 項）。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点の UCB Global Safety Database から、Pool SP2 に含まれた臨床試験に参加した被験者で妊娠中の BKZ 曝露が 1 例報告された。本症例は承認申請時に報告されたものであり、申請時データカットオフ以降、新たな妊娠の報告はなかった。

過量投与

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、これまでに企図的及び偶発的過量投与は報告されていない。臨床試験では、単回投与で最大 640mg の BKZ が静脈内投与（尋常性乾癬患者を対象とした UP0008 試験）及び皮下投与（中等度～重度の化膿性汗腺炎患者を対象とした HS0001 試験）されたが、用量制限毒性は認められなかった（M2.7.4-PsA 5.5 項）。

薬物乱用

臨床試験では、BKZ の乱用及び依存性の可能性について評価していない。

BKZ の特性及び対象集団に基づくと、薬物乱用及び誤用の可能性が示唆されるエビデンスが得られることはないと予測される（M2.7.4-PsA 5.6 項）。

治療離脱及びリバウンド

PsA を対象としたいずれの臨床試験でも、投与中止後に治療離脱による明らかな影響は認められていない。PsA を対象とした臨床試験では、BKZ のリバウンドの可能性について評価していない（M2.7.4-PsA 5.7 項）。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BKZ による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価する目的で特定のデータの収集は行わなかった。BKZ が自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすことはないと考える（M2.7.4-PsA 5.8 項）。

5.6　市販後データ

BKZ は 2021 年 8 月 20 日に欧州で最初に承認され、複数の国で承認されている。定期的安全性最新報告（PSUR）では、6 ヵ月おきに承認された国の数及び市販後の BKZ 曝露量（臨床試験を除

く）に関するデータを収集して解析を行い、最新の PSUR に情報を提示している。有効性又は安全性、若しくはその両方に関連する知見は認められず、既承認の中等度～重度の尋常性乾癬の適応症での BKZ のベネフィット・リスクバランスは変わらず良好であった。

5.7 安全性の結論

安全性データの詳細な解析の結果、BKZ 160mg Q4W を投与した時の忍容性は良好であり、PsA を有する被験者において許容可能な安全性プロファイルが示された（6.4 項）。新たに特定された安全性シグナルはなかった。

PsA を有する日本人被験者に BKZ を投与した時の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは PsA を有する全体集団の結果とおおむね一致していた。継続投与においても安全性プロファイルは変わらず維持された。発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。全体として、BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は認められなかった。第 III 相臨床試験の日本人集団では、血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、安全性への影響は臨床的に重要とは判断されなかった。第 III 相臨床試験の日本人集団では、血圧に臨床的に重要な変動は認められず、12 誘導心電図の結果においても注目すべき傾向は認められなかった。また、BKZ の自己注射をした被験者及び自己注射しなかった被験者共に、想定外の安全性に関する懸念又は徴候は認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

適応症とする疾患の特徴については、1.1 項に示した。

PsA は乾癬患者の約 6%～41%に発症する慢性炎症性筋骨格障害である（Ogdie and Weiss, 2015）。かなりの割合の患者が多関節炎型を有する（Gladman 2015; McHugh et al, 2003）。平均的には尋常性乾癬発症の 10 年後に PsA が発症（診断）するが、15%の患者では、PsA と尋常性乾癬が同時に発症、又は PsA が先行して発症する（Ritchlin et al, 2017）。また、一部の PsA 患者では、皮疹を有していない場合もある。PsA 患者によくみられる症状としては、疼痛、疲労及び機能障害があり、患者の 50%以上に進行性の骨びらんを伴う関節炎が認められる。PsA の関節及び皮膚徴候の併発は、患者の身体機能、健康状態及び健康関連 QOL に重大な影響を及ぼす可能性がある。また、機能障害は直接的な医療費の増大や就業関連の重大な障害（雇用率の低さ等）とも関連している（Lee et al, 2010; Salaffi et al, 2009）。

一般集団と比較して PsA 患者集団で有病率の高い合併症が多く存在する。概して、多くの研究で一般集団と比較して PsA 患者集団で心血管疾患の有病率の上昇が示されている（Kerschbaumer et al, 2016; Husni, 2015）。

自己免疫に関連する症状（セリアック病、ぶどう膜炎及び自己免疫腸疾患）、SAPHO 症候群、うつ病、並びに不安も PsA と併発することが示された（Zohar et al, 2016; Makredes et al, 2009; Bandinelli et al, 2013; Hagberg et al, 2016）。

6.1.2 現行の治療

現行の治療法については、1.2 項に示した。

PsA は、患者が関節症状以外の症状も有するため、治療に対する包括的アプローチを必要とする多次元的疾患である。EULAR や GRAPPA の国際ガイドラインでは、PsA の治療において、臨床的寛解若しくはそれに代わる低疾患活動性の達成を目指す（EULAR、Gossec et al, 2020）、又はすべての疾患ドメインで可能な限り最も低いレベルの疾患活動性を目指す（GRAPPA、Coates et al, 2022a）ことを推奨している。

PsA の治療には、cDMARD、bDMARD 及び分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬を含む複数の選択肢がある（Vivekanantham et al, 2021）。一般的に cDMARD（ヒドロキシクロロキン、MTX、サラゾスルファピリジン及びレフルノミド等）が第一選択の治療となる。cDMARD で十分な効果が得られない場合、bDMARD 又は分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬が検討される。bDMARD は、TNFα 阻害薬（インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ及びセルトリズマブ ペゴル等）、IL-17A 阻害薬（セクキヌマブ及びイキセキズマブ等）、IL-12/IL-23 阻害薬（ウステキヌマブ等）及び IL-23 阻害薬（リサンキズマブ及びグセルクマブ等）を含む。分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬は、PDE4 阻害薬（アプレミラスト等）及び JAK 阻害薬（トファシチニブ及びウパダシチニブ等）を含む。ここに示した一部の bDMARD（エタネルセプト、ゴリムマブ及びトファシチニブ）は、本邦では PsA 患者に対する治療薬として承認されていないものの、本邦のガイドライン（朝比奈 et al, 2019）では、前述の治療選択肢のほとんどが本邦における PsA の使用可能な治療薬として紹介されている。また、本邦では IL-17 受容体 A 阻害薬であるブロダルマブが PsA を適応症として承認されている。これらの治療薬を用いた PsA 治療では、継続治療に伴い治療効果の減退がしばしば認められることが懸念点として挙げられている。

ここ数年に渡って PsA に対し利用可能な治療選択肢は拡充されているが、とりわけこれらの治療薬で臨床効果（ACR20 改善の達成により定義）が得られない又は維持できない患者において、重要なアンメットニーズが依然として存在している。

6.2 推奨用量

PsA 成人患者に対する治療への包括的アプローチを提供するため、BKZ の推奨用法・用量は以下のとおりとした。

- 通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する
- なお、中等度から重度の皮疹を有する患者では、尋常性乾癬に対する用法及び用量が推奨される

PsA 患者及び皮疹を有する PsA 患者に対する推奨用法・用量の設定根拠はそれぞれ 3.4.2 項及び 3.4.3 項に示した。

日本人集団及び全体集団間で認められた有効性及び安全性の結果に大きな差はなかったため、日本人 PsA 患者における推奨用法・用量は、全体集団で得られた PsA 患者における用法・用量と同様である。

6.3　ベネフィット

PsA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムは、適切にデザインされた主要な比較対照試験である 2 つの第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）から構成される。この 2 つの試験は、それぞれ Week 52 まで及び Week 16 までの BKZ の有効性及び安全性の十分なエビデンスを得ることを目的としデザインされた。主要な第 III 相臨床試験には、厳格かつ包括的な BKZ の有効性評価を示すのに十分な数の PsA を有する被験者が組み入れられた。これらの試験は十分な検出力を有し、実臨床で BKZ の治療対象となる患者集団を適切に反映していた。

主要な第 III 相臨床試験では、医師による報告及び患者報告アウトカム等の様々な評価指標に渡って、PBO に対する BKZ の効果を検討した。PA0010 試験には実薬参照群としてアダリムマブを含めた。PA0010 試験及び PA0011 試験共に、関節及び皮膚症状、末梢及び関節外徴候、身体機能及び可動性、並びに患者の日常活動の実行能力（仕事を含む）及び健康関連 QOL への幅広い影響を含む、あらゆる疾患側面に対する BKZ の効果を検討した。

PsA を対象とした臨床開発プログラムの主要な第 III 相臨床試験では、PsA 治療に関する BKZ の有効性が明確に示された。PA0010 試験及び PA0011 試験の結果から、BKZ 投与により PsA の病変範囲や重症度及び QOL に十分な改善がもたらされることが確認された。同程度の改善が bDMARD による治療経験のない被験者（PA0010 試験）及び TNFα-IR である被験者（PA0011 試験）でも認められた。

PA0010 試験及び PA0011 試験の主要評価項目及び順位付けされた副次評価項目の結果では、PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与の優越性が一貫して示され、PsA を有する被験者に頑健で臨床的に意義のある改善をもたらすことが示された。BKZ 投与により速やかな改善が認められ、初回投与後、PsA の徴候及び症状（ACR20 改善率、ACR50 改善率）並びに皮膚病変（PASI90 改善率、PASI100 改善率）における改善がみられ始めた。

BKZ 投与による改善は深く、Week 16 に重要な指標である ACR50 改善、ACR70 改善及び MDA 改善を達成した。また、多様な関節及び皮膚ドメインに渡り、同程度の改善が bDMARD による治療経験のない被験者（PA0010 試験）及び TNFα-IR である被験者（PA0011 試験）でも認められた。

BKZ 投与による改善は、関節及び皮膚症状にまで及ぶ広範なものであった。BKZ 160mg Q4W 投与により、PsA のすべての疾患ドメイン（乾癬、付着部炎及び指趾炎を含む）に渡り、被験者に同様の臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な改善が示された。改善は bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団のいずれでも認められた。

BKZ 投与により、臨床徴候及び症状の改善／消失が向上した。この改善は、疼痛、疲労、及び日常生活における患者の身体的機能の改善を含む、多様な疾患ドメインに渡る身体的機能及び健康関連アウトカムの向上に合致する。Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少（改善）の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きく、これは PsA の症状から経験する困難さの程度の大きな改善を意味する。改善は BKZ の初回投与後早い段階で認められた。

BKZ 投与により、投与開始後短期間で皮膚病変の徴候及び症状に一貫した臨床的に意義のある改善がもたらされた。ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者で、皮膚病変に臨床的に意義のある改善［病変の消失（PASI100 改善）又はほぼ消失（PASI90 改善）を含む］が認められた。BKZ 投与により、これらの患者に対する包括的アプローチが可能となり、関節及び皮膚症状の両方に改善がもたらされた。

PA0010 試験の bDMARD による治療経験のない被験者では、BKZ 投与により、投与開始早期の Week 16 に関節構造の破壊抑制が示された。有意な関節構造の破壊抑制は、更なる関節構造の破壊が生じやすい高リスク集団（ベースラインに hs-CRP 上昇／骨びらんを有する）及び bDMARD による治療経験のない一般集団でも認められ、これらの結果は PsA を有する被験者集団全体への一般化可能性を裏付けるものであった。

主要な第 III 相臨床試験で、すべての部分集団［年齢、性別、人種、体重、罹病期間、地理的地域及び過去の cDMARD の使用を含む（ただし、これだけに限らない）］において、Week 16 の ACR50 改善率、ACR20 改善率、ACR70 改善率、PASI90 改善率、PASI100 改善率、MDA 達成率、及び HAQ-DI スコアに対する BKZ 160mg Q4W 投与の有効性が示された。いずれの部分集団でも改善率はおおむね同様であった。特に、MTX 又は cDMARD の併用の有無に関わらず有効性は同程度であり、bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団共に同程度の臨床反応が認められた。年齢別、性別及び地理的地域別の部分集団解析では、一部の有効性評価項目で Week 16 の臨床反応の程度に意義のある差が認められた（4.3.4 項）。

本邦における承認申請のため、PA0010 試験及び PA0011 試験の日本人被験者のデータを用いて、PsA を有する日本人集団の BKZ の有効性の裏付けとした。PsA を有する日本人集団における BKZ の有効性は、PsA を有する全体集団の結果と一致していた。PA0010 試験及び PA0011 試験で評価した有効性評価項目において、PsA を有する日本人集団と全体集団とで、同様の臨床的に意義のある改善が認められた。

在宅での自己注射が可能であることは、患者にとってもう 1 つのベネフィットであると考えられ、服薬遵守を容易にする可能性がある。自己注射に伴う様々な作業（例えば、注射針の目視確認、皮膚への針刺し、自己注射のスピード）をより管理したい場合と、自動化された手順が好まれる場合（例えば、注射針を見たくない、自動注射を希望）がある。これを踏まえ、安全かつ効果的に自己注射するための選択肢を患者に提供するために、異なる 2 種類の製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を開発した。BKZ の臨床開発プログラムにおける臨床試験（DV0004 試験）の結果、いずれの製剤を用いた場合でも、PsA を有する対象被験者は安全かつ効果的に自己注射することが可能であった。これらの結果は尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムの結果と一致していた。PA0012 試験から得られた日本人集団の結果において、BKZ の自己注射は、医療従事者による注射と比較して有効性への影響がないことが示された。

以上のことから、主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の結果、bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団共に、PsA 患者に対する治療として BKZ を投与した時の有効性に関して PBO 投与と比較して頑健な結果が得られた。個々の臨床試験のデータ及び併合解析のデータからも、全体集団及び重要な部分集団共に、BKZ 160mg Q4W 投与による一貫した臨床的に意義のある有効性が示された。PA0010 試験及び PA0011 試験で認められた日本人集団の臨床反応は、全体集団で認められた結果と同様であった。

6.4 リスク

申請時データカットオフ時点では、PsA を対象とした臨床開発プログラム全体で、BKZ を投与した被験者数は、主要な安全性併合解析対象集団である Pool SP1 で 698 例、より包括的な安全性併合解析対象集団である Pool SP2 で 1401 例であり、総リスク曝露期間はそれぞれ 218.7 人年及び 2217.5 人年であった。安全性更新データでは、承認申請時から新たに 12 例（PA0012 試験に移行

した PA0010 試験でアダリムマブ群に割り付けられた被験者）を Pool SP2 に含めた。全 BKZ 群（1413 例）の総リスク曝露期間は 2664.0 人年であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は全体的に Pool SP1 の投与群間で均衡しており、bDMARD の治療対象となる PsA 患者集団の特性を反映していた。すべての臨床試験で選択除外基準が同様であったことから、Pool SP1 及び Pool SP2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に明らかな違いは認められなかった。

すべての臨床試験を通じて、試験を完了した被験者の割合は大きく、試験中止に至った有害事象、高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が低かったことから、BKZ の忍容性は良好で、BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有していることが示された。本臨床開発プログラムで認められた安全性データは、全体的に BKZ の作用機序及び試験対象集団の特性から想定されるものであった。BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は認められず、報告された有害事象の種類は導入期間（Pool SP1）及び導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SP2）を通じて一貫していた。

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

BKZ の同種同効薬でも予測され、尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床開発プログラムでも認められたとおり、最もよくみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であったが、発現したほとんどの有害事象は非重篤で、重症度は軽度～中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。Pool SP1 及び Pool SP2 共に BKZ 投与を受けた被験者でよくみられた有害事象は、鼻咽頭炎及び上気道感染であった。曝露期間で補正した発現率からは、継続投与に伴う感染症リスクの上昇は認められなかった。Pool SP2 では重篤な感染症の発現率は全体的に低く、感染症の種類に特定の傾向は認められなかった。重篤な感染症の種類と発現率は、試験対象集団から想定されるリスクと一致していた。

カンジダ症に対する粘膜防御における IL-17 の関与と合致して、BKZ 群では PBO 群と比較して粘膜皮膚真菌感染症［主に口腔カンジダ症（添付文書で特定されている副作用）］の発現率が高かった。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、全身性の真菌感染症の報告はなかった。重要な点として、発現した真菌感染症の多くは非重篤、限局性で、重症度が軽度又は中等度であり、ほとんどは試験中止には至らなかった。BKZ 投与下で重篤又は高度の日和見感染症の報告はなかった。発現したすべての日和見感染症は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であった。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、ベースラインで潜伏結核と診断された又は試験中にインターフェロン-γ 遊離検査で陽性と判定された被験者における結核の再活性化を含め、活動性結核は報告されなかった。

過敏症反応について SMQ を用いて包括的に検索した結果、BKZ 群と PBO 群で差が認められ、この差は主に HLT「皮膚炎および湿疹」（いずれも副作用表に記載）に該当する事象によるものであった。発現した潜在的過敏症反応のほとんどは非重篤で、重症度が軽度～中等度であり、試験中止には至らなかった。これまでのところ、BKZ の臨床開発プログラム全体で、BKZ 投与に関連した重篤な過敏症に関連する安全性上の懸念及び急性アナフィラキシー反応は報告されていない。注射部位反応に該当する有害事象発現率は全体的に低かった。いずれの注射部位反応も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、ほとんどが試験中止には至らなかった。

他の IL-17 阻害薬と同様に、PsA 患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ 投与による悪性腫瘍のリスク上昇は認められなかった。BKZ 投与を受けた被験者で認められた悪性腫瘍の発現率は低く、悪性腫瘍の種類又は発現率に傾向は認められなかった。死亡に至った悪性腫瘍は報告されなかった。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、心血管リスク因子の保有率が高い PsA 患者集団で想定される発現率又は尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験での重大な心血管系事象の発現率と比較して、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇は認められなかった。2 例に死亡に至った重大な心血管系事象（急性心筋梗塞及び突然死）が認められた。Pool SP2 の全 BKZ 群で認められた重大な心血管事象のほとんどは、転帰が回復であった。重大な心血管系事象の発現までの期間に傾向は認められなかった。

炎症性腸疾患は PsA の関節外徴候として、本質的に PsA と関連している。PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ 投与による炎症性腸疾患のリスク上昇は認められず、発現率は尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで認められた結果と一致していた。7 例に「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が報告され、これらの被験者のほとんどが炎症性腸疾患のリスク因子を有していた。7 例のうち 1 例が、本事象のため治験薬の投与を中止した。残りの 6 例では治験薬の投与が継続され、いずれの被験者もその後は再燃することなく個々の試験を完了した。炎症性腸疾患の既往歴又は合併症を有していた 14 例のうち、1 例のみ試験期間中に「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象（潰瘍性大腸炎）が発現した。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、肝臓系事象及び肝機能検査値異常について包括的に評価した結果、肝毒性又は高度の薬物性肝障害の可能性は示されなかった。申請時データカットオフ時点で治験薬投与後に発現した肝酵素の顕著な上昇（基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 又は AST 上昇）が認められ、肝臓系事象判定委員会による判定を受けた 16 例のうち、12 例は治験薬と「おそらく関連なし」と判断されたが、4 例は「関連あるかもしれない」と判断された。治験薬と「確実に関連あり」、「関連がある可能性が高い」又は「おそらく関連あり」と判断されたものはなかった。申請時データカットオフ以降、新たに 4 例に基準範囲上限値の 5 倍超の AST 上昇が認められた。基準範囲上限値の 5 倍超の ALT 上昇は新たに認められなかった。いずれの被験者も、肝機能検査値異常は一過性であり、数日以内にピーク値からの減少が認められた。いずれの検査値異常にも BKZ 以外に可能性の高い要因があった。これら 4 例は独立した外部の肝臓系事象判定委員会により盲検下でレビューされ、3 例は治験薬と「おそらく関連なし」、1 例は治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。

上記以外の注目すべき有害事象（好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為）の解析結果及び報告された死亡例から、新たな安全性上の懸念は認められなかった。BKZ の臨床開発プログラムにおいて、重大な心血管系事象、悪性腫瘍及び炎症性腸疾患等、特定の稀な事象及び／又は長期潜在性の事象の発現数は概して少なく、UCB はこれらのリスクに関して長期継続投与試験で引き続き評価する予定である。

Pool S3（PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を対象とした第 III 相 16 週間 PBO 対照期間）及び Pool SP1 の有害事象の医学的レビューの結果、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで特定された現行の副作用の集計表に変更又は追加が検討される事象は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査のデータを総合的に解析した結果、安全性シグナルは認められず、BKZ 投与時の安全性モニタリングとして臨床検査の特別なモニタリングは不要である。同様に、バイタルサイン及び心電図所見における安全性シグナルも認められなかった。

本邦における承認申請のため、PsA を対象としたグローバル臨床開発プログラム（PsA を有する日本人被験者も含む）にて、安全性併合解析のデータカットオフ日［申請時データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、更新データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（PA0012 試験）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（PA0010 試験）］まで BKZ の安全性データを集積した。また、本邦における承認申請のため、進行中の第 III 相非盲検継続投与試験（PA0012 試験）から入手した、BKZ の自己注射をした日本人被験者と自己注射をしなかった日本人被験者の有害事象のデータを要約し、中間報告書（PA0012 Japan Self-administration CSR）及び M2.7.6-PsA に示した。

PsA を有する日本人被験者に BKZ を投与した時の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは PsA を有する全体集団の結果とおおむね一致していた。継続投与においても安全性プロファイルは変わらず維持された。発現した有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であった。全体として、BKZ の曝露期間の延長に伴う有害事象発現リスクの上昇は認められなかった。第 III 相臨床試験の日本人集団では、血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化量の平均値及び中央値はおおむね小さく、安全性への影響は臨床的に重要とは判断されなかった。第 III 相臨床試験の日本人集団では、血圧に臨床的に重要な変動は認められず、12 誘導心電図の結果においても注目すべき傾向は認められなかった。また、BKZ の自己注射をした被験者及び自己注射しなかった被験者共に、想定外の安全性に関する懸念又は徴候は認められなかった。

以上のことから、BKZ の全体的な安全性プロファイルは、目的とする対象集団での使用に対して適切と考えられる。PsA を有する被験者において、BKZ 160mg Q4W を投与した時の BKZ の忍容性は良好であり、BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有しており、尋常性乾癬及び axSpA を対象とした第 III 相臨床試験における安全性プロファイルと一致していた。

6.5　ベネフィット・リスク評価

BKZ は、IL-17A、IL-17F 及び IL-17AF サイトカインと高い親和性で選択的に結合及び中和する同一の抗原結合領域を 2 つ有する、IgG1 サブクラスのヒト化完全長モノクローナル抗体である。BKZ は欧州連合を含む様々な国／地域で、中等度～重度の尋常性乾癬患者の治療薬として製造販売承認を取得しており、本邦では尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の治療薬として承認されている。また、PsA に加え、その他の免疫炎症性疾患（axSpA 及び化膿性汗腺炎）に対する治療薬としての開発も進行中である。BKZ は IL-17A と IL-17F の両方を阻害する特性から、セクキヌマブやイキセキズマブ（選択的抗 IL-17A モノクローナル抗体）及びブロダルマブ（抗 IL-17 受容体 A モノクローナル抗体）といった他の IL-17 標的薬とは異なる薬剤として位置づけられる。

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

BKZ は、PsA の病変範囲や重症度に対して速やかかつ臨床的に意義のある改善をもたらし、長期使用が可能な安全性プロファイルを有する治療薬への大きなアンメットニーズに応えることができる。すなわち、速やかな効果発現と深く広範な反応といった特徴を合わせ持つ BKZ の複合的なベネフィットは、既存治療で得られない PsA 治療に対する包括的アプローチを可能にする。BKZ による治療は既存薬とは異なり、TNFα-IR の患者集団だけでなく bDMARD による治療経験のない患者集団でも同様のベネフィットと安全性プロファイルが認められている。

BKZ のベネフィット・リスクを十分に評価する一環として、併合データ及び個々の主要な試験データを用いて、有効性及び安全性の主要なアウトカムをフォレストプロットに図示した。

Week 16 に PBO と比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価を図 6-1（Pool E1 及び Pool SP1）、図 6-2（PA0010 試験）及び図 6-3（PA0011 試験）に示した。これらの図から、PsA 患者集団において、BKZ には定期的な市販後調査で管理可能な安全性リスクを上回る十分なベネフィットが確認された。

主要評価項目及びその他の主な評価項目の結果から、PBO と比較した場合に、BKZ の優越性が一貫して示された。これらの BKZ の優越性は、bDMARD による治療経験のない被験者集団（PA0010 試験）及び TNFα-IR の被験者集団（PA0011 試験）でも認められた。BKZ 投与により、速やかな効果発現（初回投与後の ACR50 改善率、ACR20 改善率及び PASI75 改善率）、疾患改善の明白なベネフィット（ACR50 改善率、ACR20 改善率及び ACR70 改善率）、末梢性の疾患徴候の改善（付着部炎が消失した被験者の割合及び指趾炎が消失した被験者の割合）、皮膚症状の消失／ほぼ消失（PASI90 改善率及び PASI100 改善率）、低疾患活動性（MDA 達成率及び VLDA 達成率）及び身体機能の改善（HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコア）が認められた。

BKZ の臨床開発プログラムでは、PsA 患者に関してより高い有効性の基準を設定した。高い基準とは、Week 16 までの疾患徴候及び症状の 50%以上の改善達成（Week 16 の ACR50 改善率）において、PBO 投与に対する BKZ 投与の優越性を示すことであり、それは PsA に関連する疼痛、疲労及び日常生活における患者の身体的機能の改善と解釈できる。Pool E1 では、Week 16 に PBO 群（8.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（43.7%）で高い ACR50 改善率が認められ（名目上の $p<0.001$）、この差は臨床的に意義のあるものと考えられた。また、BKZ 160mg Q4W 群の約 25%の被験者が Week 16 までに圧痛及び腫脹関節数の 70%以上の改善を達成（Week 16 の ACR70 改善率）した。

同様のベネフィットは、多様な関節及び皮膚ドメインに渡り、bDMARD による治療経験のない被験者集団及び TNFα-IR の被験者集団でも認められ、Week 16 までにすべての疾患ドメインで臨床的に意義のある改善を達成した。BKZ 投与により、低疾患活動性がもたらされ、Week 16 に約半数の被験者が MDA を達成した。

臨床試験で認められた BKZ の安全性プロファイルは、BKZ の作用機序、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで認められた安全性プロファイル、及び試験対象集団において想定されるものに合致した。BKZ の同種同効薬でも予測され、尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験でも認められたとおり、最もよくみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった。真菌感染症に該当する有害事象発現率は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高かった（図 6-1、図 6-2、図 6-3）。過敏症反応について SMQ を用いて検索した結果、BKZ 群と PBO 群で差が認められ、この差は主に HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する事象によるものであった（図 6-1）。BKZ 投与を受けた被験者で認められたこれらの有害事象（真菌感染症及び HLT「皮膚炎および湿疹」）のほとんどは、非重篤で、重症度が軽度～中等度であり、試験中止には至らなかった。その他の安全性評価項目では、全体的に BKZ 群の結果と PBO 群の結果で一致していた（図 6-1、図 6-2、図 6-3）。その他の事前に定義した注目すべき有害事象については、稀な事象又は長期潜在性の事象に関してより明らかにするために更なる長期データが必要であるものの、BKZ 投与によるリスク上昇は認められなかった。

BKZ の投与を受けた被験者の部分集団間で発現した有害事象に重要な差は認められず、年齢別、性別、人種別及び体重別の BKZ の安全性プロファイルに違いはないことが示された。BKZ に対する免疫原性が BKZ の安全性プロファイルに及ぼす臨床的に重要な影響はなく、注射部位反応又は重篤な過敏症反応の発現率上昇との関連は認められなかった。PsA に対して用いられる他の IL-17 阻害薬と比較して、BKZ に新たな安全性上のリスクは認められなかった。入手可能なデータ

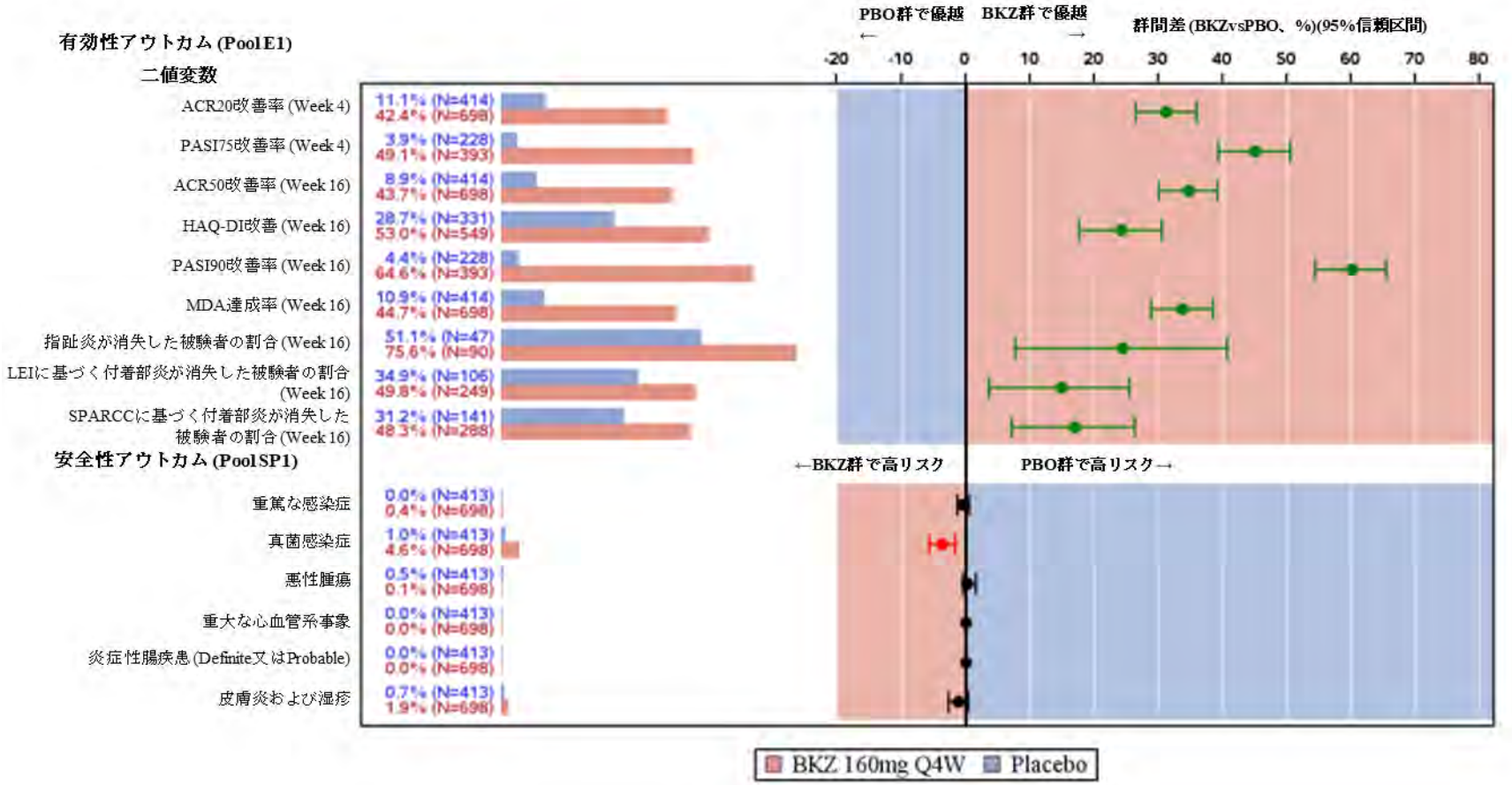
から、BKZ の曝露期間の延長に伴う更なるリスクは特定されなかった（PA0010 試験の Week 52 まで及び PA0011 試験の Week 16 まで）。

また、PsA を有する日本人被験者に対する治療においても、BKZ の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。BKZ の有効性及び安全性プロファイルは、PA0010 試験及び PA0011 試験において十分に特徴づけられており、日本人集団で認められた安全性の所見は全体集団の結果とおおむね一致していた。日本人集団の被験者数は、海外で登録された被験者数と比較して相対的に少ないが、様々な安全性評価項目の日本人集団の結果で安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

尋常性乾癬及び PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ の自己注射及び医療従事者による注射について検討し、いずれの場合も良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められた。在宅での自己注射による利便性は、患者にとって価値のあるベネフィットとして期待される。PA0012 試験から得られた日本人集団の結果において、BKZ の自己注射は、医療従事者による注射と比較して有効性又は安全性への影響がないことが示された。

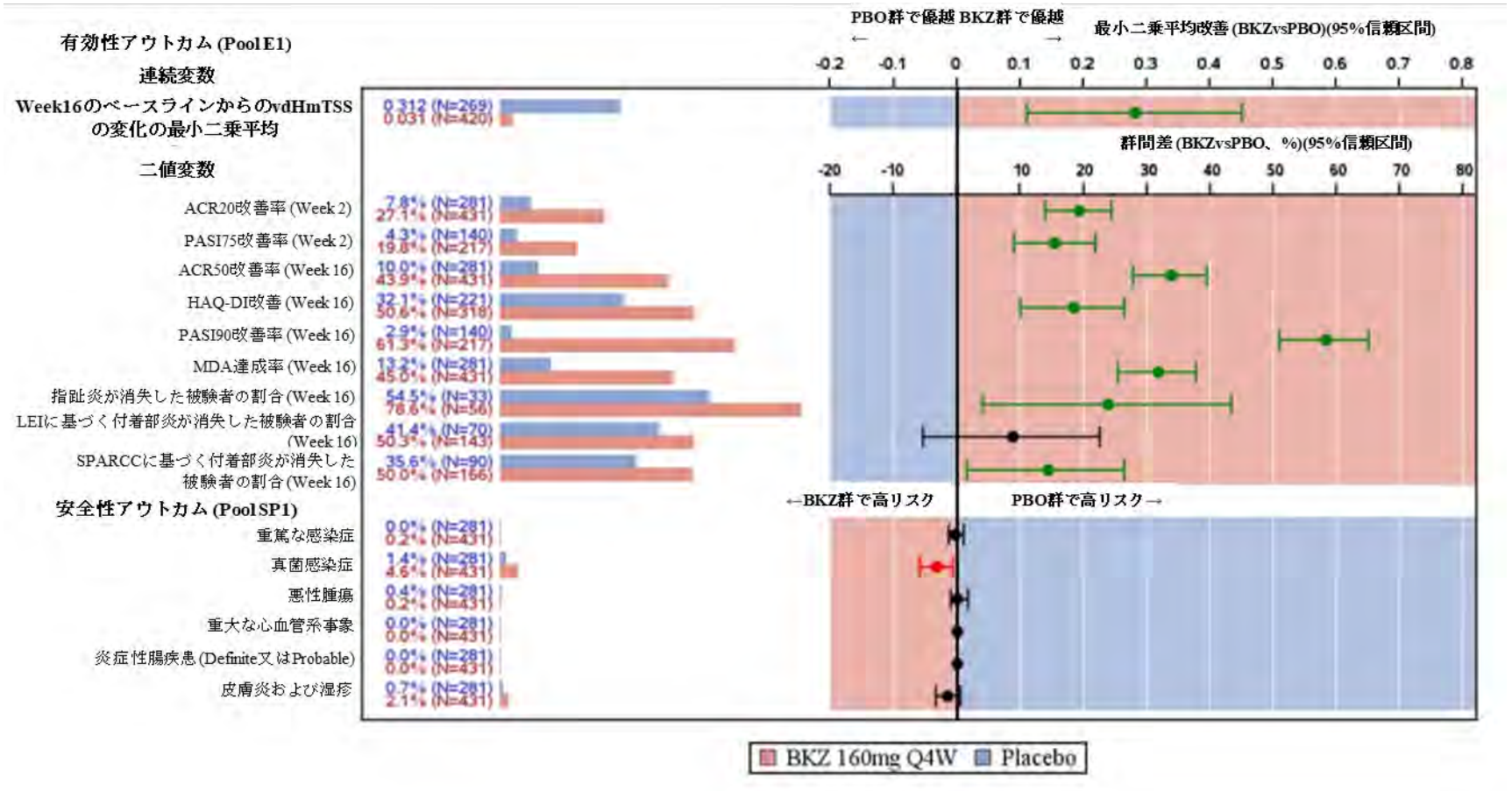
入手可能なデータの包括的なレビューによって、申請する用法・用量での BKZ による治療は、良好なベネフィット・リスクバランスを有し、PsA 患者にとって有意義な治療選択肢となることを確認した。本承認申請資料に示したデータは、IL-17A 及び IL-17F の両方を選択的に標的とする BKZ による治療が、良好なベネフィット・リスクバランスを有し、多様な PsA の関節及び皮膚ドメインに渡り、疾患徴候及び症状の全体的管理におけるベネフィットを提供できるという結論を裏付けるものであった。

図 6-1　Week 16 に PBO と比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価（Pool E1 及び Pool SP1）



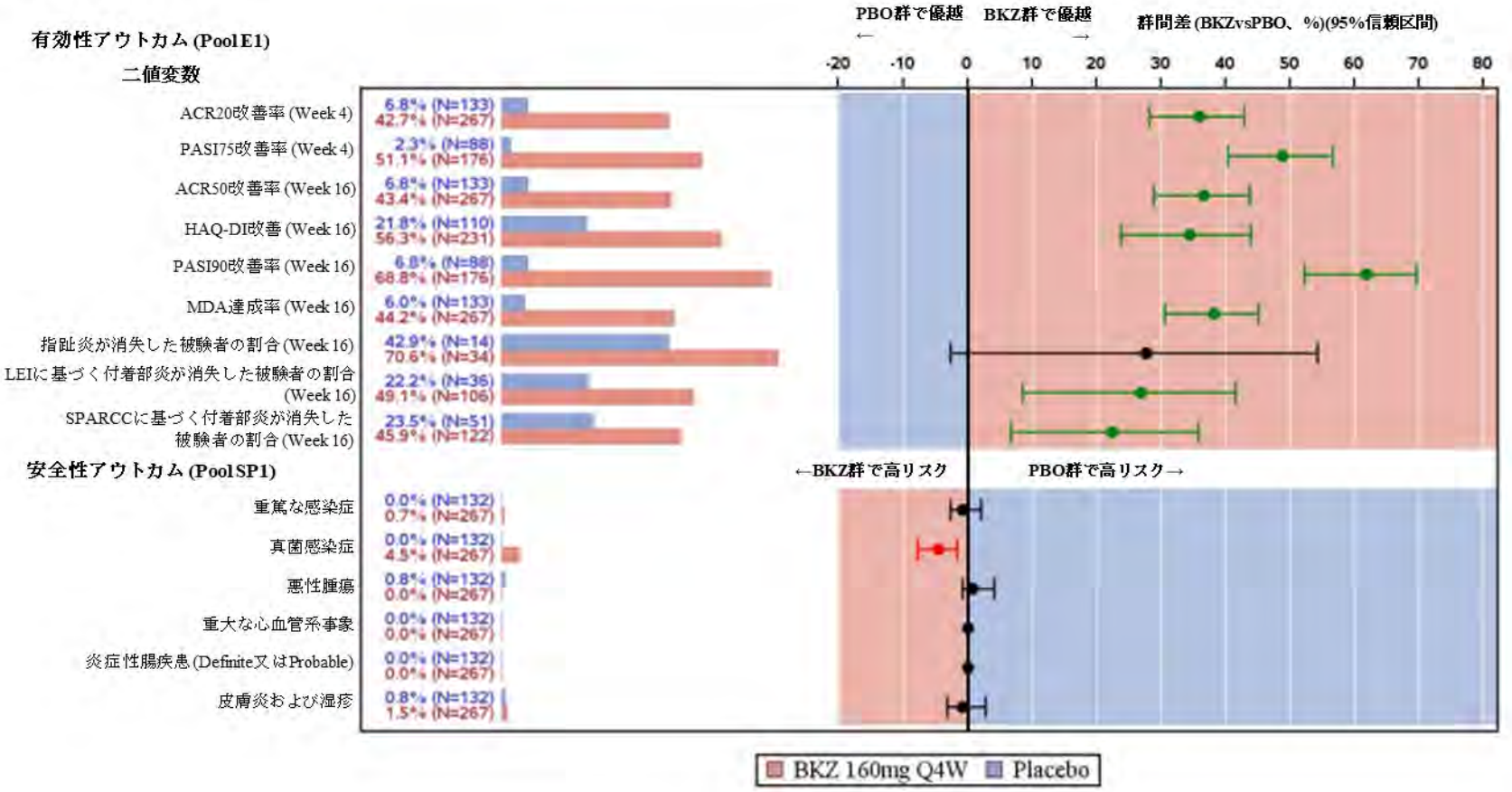
BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: ACR20/70 responses were based on at least 20/70 percent improvement from Baseline in ACR criteria; PASI90 responses were based on at least 90 percent improvement from Baseline in PASI score.
Data source: ISE Figure 9.4.1

図 6-2　Week 16 に PBO と比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価（PA0010 試験）



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: ACR20/70 responses were based on at least 20/70 percent improvement from Baseline in ACR criteria; PASI90 responses were based on at least 90 percent improvement from Baseline in PASI score.
Data source: ISE Figure 9.4.2

図 6-3　Week 16 に PBO と比較した時の BKZ のベネフィット・リスク評価（PA0011 試験）



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: ACR20/70 responses were based on at least 20/70 percent improvement from Baseline in ACR criteria; PASI90 responses were based on at least 90 percent improvement from Baseline in PASI score.
Data source: ISE Figure 9.4.3

7. 参考文献

朝比奈昭彦, 梅澤慶紀, 大槻マミ太郎, et al.日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会. 乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019. 日皮会誌. 2019;129(13):2675-733.

Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: A Danish nationwide cohort study. J Intern Med. 2011;270(2):147-57.

Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D, et al. Clinical and demographic factors influence on anxiety and depression in early psoriatic arthritis (ePsA). Clin Exp Rheumatol. 2013;31(2):318-9.

Bavière W, Deprez X, Houvenagel E, et al. Association Between Comorbidities and Quality of Life in Psoriatic Arthritis: Results from a Multicentric Cross-sectional Study. J Rheumatol. 2020;47(3):369-76.

Blauvelt A, Lebwohl MG, Bissonnette R. IL-23/IL-17A dysfunction phenotypes inform possible clinical effects from anti-IL-17A therapies. J Invest Dermatol. 2015;135(8):1946-53.

Cella D, Wilson H, Shalhoub H, et al. Content validity and psychometric evaluation of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue in patients with psoriatic arthritis. J Patient Rep Outcomes. 2019;3(1):30.

CHMP/EWP/438/04. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis (CHMP);14 Dec 2006.

Cipollini V, Anrather J, Orzi F, et al. Th17 and cognitive impairment: possible mechanisms of action. Front Neuroanat. 2019;13:95.

Coates LC, McInnes IB, Merola JF, et al. Safety and efficacy of bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: 3-year results from a Phase 2b randomized controlled trial and its open-label extension study. Arthritis Rheumatol. 2022. Accepted article. Available online at https://doi.org/10.1002/art.42280.

Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021; Nat Rev Rheumatol. 2022a; published online 27 Jun 2022.

Crowe B, Chuang-Stein C, Lettis S, et al. Reporting adverse drug reactions in product labels. Ther Innov Regul Sci. 2016;50(4):455-63.

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

Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. Neuroscience. 2013;246:199-229.

Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, et al. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. Drugs Context. 2020;9:2020-2-1.

Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. Drug Saf. 2009;32(1):55-68.

Fujishima S, Watanabe H, Kawaguchi M, et al. Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. Arch Dermatol Res. 2010;302(7):499-505.

Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA, et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. Arthritis Rheum. 2010;62(4):929-39.

Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):569-79.

Glatt S, Baeten D, Baker T, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. Ann Rheum Dis. 2018;77(4):523-32.

Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700-12.

Gossec L, de Wit M, Kiltz U, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. Ann Rheum Dis 2014;73(6):1012-9.

Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, et al. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2021;41(2):275-84.

Hagberg KW, Li L, Peng M, et al. Rates of cancers and opportunistic infections in patients with psoriatic arthritis compared with patients without psoriatic arthritis. J Clin Rheumatol. 2016;22(5):241-7.

Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. Clin Dev Immunol. 2011;2011:345803.

Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2006;33(11):2167-72.

Harper EG, Guo C, Rizzo H, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. J Invest Dermatol. 2009;129(9):2175-83.

Højgaard P, Klokker L, Orbai A-M, et al. A systematic review of measurement properties of patient reported outcome measures in psoriatic arthritis: a GRAPPA-OMERACT initiative. Semin Arthritis Rheum. 2018;47(5):654-65.

Holmes SE, Hinz R, Conen S, et al. Elevated Translocator Protein in Anterior Cingulate in Major Depression and a Role for Inflammation in Suicidal Thinking: A Positron Emission Tomography Study. Biol Psychiatry. 2018;83(1):61-9.

Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Sci Transl Med. 2010;2(52):52-72.

Husni ME. Comorbidities in Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):677-98.

Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoepithelial bacterial infection and allergic responses. Immunity. 2009;30(1):108-19.

Jamnitski A, Visman IM, Peters MJL, et al. Prevalence of cardiovascular diseases in psoriatic arthritis resembles that of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):875-6.

Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. Br J Dermatol. 2009;160(2):319-24.

Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, et al. An overview of psoriatic arthritis - epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. Wien Klin Wochenschr. 2016;128(21-22):791-5.

Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015; 5(1): e006450.

Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. P T. 2010;35(12):680-9.

Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2012;366(13):1190-9.

Leung YY, Tillett W, Hojgaard P, et al. Test-retest reliability for HAQ-DI and SF-36 PF for the measurement of physical function in psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2021;48(10):1547-51.

Li W, Deng G, Li M, et al. Roles of Mucosal Immunity against Mycobacterium tuberculosis Infection. Tuberc Res Treat. 2012;2012:791728.

Makredes M, Robinson D Jr, Bala M, et al. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):405-10.

McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. Rheumatology (Oxford). 2003;42(6):778-83.

McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013;382(9894):780-9.

McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;386(9999):1137-46.

McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. Ann Rheum Dis. 2014;73(2):349-56.

Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of Interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. N Engl J Med. 2015;373(14):1329-39.

Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature. 2007;449(7164):819-26.

Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2015;41(4):545-68.

Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, et al. Prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis in Japan. J Rheumatol. 2015;42(8):1439-42.

Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti–interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. N Engl J Med. 2012;366(13):1181-9.

Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. Mol Cell Biochem. 2012;359(1-2):419-29.

Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021a;397(10273):487-98.

Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021b;385(2):142-52.

Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/ 23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2014; 73(6):990-9.

Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(10):957-70.

Ritchlin CT, Kavanaugh A, Merola JF, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet. 2020;395(10222):427-40.

Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2010;22(4):375-80.

Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):770-6.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):25-31.

Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, et al. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:25.

Shah M, Maroof A, Gikas P, et al. Dual neutralisations of IL-17F and IL-17A with bimekizumab blocks inflammation-driven osteogenic differentiation of human periosteal cells. RMD Open. 2020;6(2):e001306.

Sheahan A, Suruki R, Taylor PC, et al. Depression and suicidality are common in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis, and rates are comparable to those in psoriasis. Ann Rheum Dis. 2017;76:1459.

Stark MA, Huo Y, Burcin TL, et al. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. Immunity. 2005;22(3):285-94.

Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. Cytokine Growth Factor Rev. 2010;21(6):455-62.

Vivekanantham A, McGagh D, Coates LC. Current treatments and recommendations for psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2021;35(2):101680.

Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):130-41.

Watanabe H, Kawaguchi M, Fujishima S, et al. Functional characterization of IL-17F as a selective neutrophil attractant in psoriasis. J Invest Dermatol. 2009;129(3):650-6.

Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu Rev Immunol. 2007;25:821-52.

Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al. Prevalence and current therapies of psoriatic arthritis in Japan: A survey by the Japanese Society of Psoriasis Research in 2016. J Dermatol. 2017;44(6): e121.

Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al. Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. J Dermatol. 2016;43(10):1193-6.

Zohar A, Cohen AD, Bitterman H, et al. Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis. Clin Rheumatol. 2016;35(11):2679-84.

目次

1. 製品開発の根拠 10
1.1 目標適応症（体軸性脊椎関節炎）の背景 10
1.2 目標適応症に対する現在の治療法 11
1.3 目標適応症に対する本剤開発の意義 12
1.4 体軸性脊椎関節炎を対象とした第 III 相臨床開発プログラムの概略 14
1.5 目標適応症と推奨用量 21
1.6 試験デザインの検討 21
1.7 規制当局との治験相談に関わる経緯 22
1.7.1 米国及び欧州 22
1.7.2 日本 23
2. 生物薬剤学に関する概括評価 24
2.1 製剤及び製造工程の開発の概要 24
2.2 BKZ 皮下投与時のバイオアベイラビリティ 25
2.3 上市後の使用予定製剤を用いた自己注射に関するデータ 25
2.3.1 上市後の使用予定製剤の開発 25
2.3.2 BKZ の自己注射に関するデータ 26
2.3.3 投与部位に関するデータ 26
2.3.4 日本人被験者の自己注射に関するデータ 27
3. 臨床薬理に関する概括評価 27
3.1 BKZ の臨床薬理 27
3.2 BKZ の薬物動態 28
3.3 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎を有する被験者の免疫原性 29
3.4 用法・用量選択の根拠 30
3.4.1 体軸性脊椎関節炎を有する被験者における推奨用量 30
3.4.2 第 III 相臨床試験の用量選択に用いた母集団 PK/PD 解析 31
4. 有効性の概括評価 33
4.1 主な試験デザイン（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎） 34
4.1.1 試験デザイン 34
4.1.2 有効性評価項目 35
4.1.3 統計手法 36
4.2 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎） 36
4.3 主要な第 III 相臨床試験の有効性の結果（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎） 37
4.3.1 導入期間及び維持期間の有効性 42
4.3.2 有効性の維持 43
4.3.3 部分集団における有効性 45
4.3.4 主要な第 III 相臨床試験の日本人集団における有効性 48
4.3.5 AS0014 試験（非盲検継続投与試験）の日本人集団の有効性 49
4.4 BKZ の自己注射 49
4.4.1 日本人被験者における BKZ の自己注射 50
4.5 有効性の結論 50

5. 安全性の概括評価 51
5.1 安全性評価、試験対象集団の特性及び曝露状況（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎） 52
5.1.1 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 54
5.1.2 曝露状況 55
5.2 有害事象（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎） 55
5.2.1 有害事象の発現例数の概要 55
5.2.2 比較的よくみられる有害事象 57
5.2.3 重篤な有害事象 58
5.2.3.1 死亡 58
5.2.3.2 その他の重篤な有害事象 58
5.2.4 その他の重要な有害事象 59
5.2.4.1 試験中止に至った有害事象 59
5.2.4.2 その他の注目すべき有害事象 60
5.2.5 抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象 72
5.2.6 血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象 72
5.2.7 その他の有害事象の解析 72
5.2.7.1 関節外徴候：ぶどう膜炎 72
5.2.7.2 COVID-19 73
5.2.7.3 体軸性脊椎関節炎の患者集団別の有害事象：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎 74
5.2.7.4 体軸性脊椎関節炎、乾癬性関節炎及び尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験の解析（Pool S3） 75
5.2.8 機器による有害作用の解析 76
5.2.9 副作用 76
5.3 臨床検査、バイタルサイン、身体検査所見及び心電図（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎） 77
5.4 部分集団解析 78
5.4.1 内因性要因 78
5.4.2 外因性要因 78
5.4.3 日本人集団の安全性（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎又は強直性脊椎炎） 79
5.4.3.1 曝露状況、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性 79
5.4.3.2 有害事象 79
5.4.3.3 臨床検査値の結果 83
5.4.3.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 83
5.4.3.5 自己注射における安全性の結果 84
5.5 安全性に関連するその他の観察項目 84
5.6 市販後データ 85
5.7 安全性の結論 85
6. ベネフィットとリスクに関する結論 86
6.1 治療の背景 86
6.1.1 疾患又は症状 86
6.1.2 現行の治療 87
6.2 推奨用量（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎） 88

6.3　ベネフィット（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）..... 88
6.4　リスク（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）..... 90
6.5　ベネフィット・リスク評価（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）..... 93
7.　参考文献..... 99

表

表 1-1　体軸性脊椎関節炎を対象とした主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の主な目的と結果の概略..... 17
表 1-2　本邦における体軸性脊椎関節炎（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）効能追加申請に関わる臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧..... 24
表 4-1　主要及び副次有効性評価項目..... 35
表 4-2　有効性併合解析の概要..... 36
表 4-3　第 III 相臨床試験及び Pool EA1 の導入期間の Week 16 の臨床反応の要約−RS（NRI、RBMI）..... 39
表 5-1　安全性併合解析の概要..... 53
表 5-2　体軸性脊椎関節炎を有する被験者の有害事象の概要及び関連する臨床検査値（Pool SA1 及び Pool SA2、承認申請時）..... 55
表 5-3　体軸性脊椎関節炎を有する被験者の有害事象の概要（Pool SA2、承認申請時及び更新時）..... 57
表 5-4　副作用の頻度..... 76

図

図 1-1　体軸性脊椎関節炎を対象とした主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の概略..... 16
図 1-2　AS0014 試験の概略..... 20
図 3-1　Week 16 の血漿中 BKZ 濃度（十分位数）に対する Week 16 の ASAS 改善達成確率のシミュレーション−CL0539 解析..... 32
図 3-2　BKZ の用量に対する Week 16 の ASAS 改善達成確率のシミュレーション−CL0539 解析..... 33
図 4-1　Week 52 までの ASAS40 改善率（ロジスティック回帰モデル）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2（NRI）..... 38
図 4-2　ASAS40 改善率の経時的推移−AS0009 試験（FAS、NRI）..... 44
図 4-3　部分集団別（年齢、性別、人種、体軸性脊椎関節炎の罹病期間及び地域）の Week 16 の ASAS40 改善率−Pool EA1（NRI）..... 46
図 4-4　部分集団別（ベースラインの BMI、ベースラインの体重、TNFα 阻害薬による治療経験、HLA-B27 発現状況及びベースライン時の csDMARD の併用）の Week 16 の ASAS40 改善率−Pool EA1（NRI）..... 46
図 4-5　部分集団別（ベースライン時の副腎皮質ステロイドの併用、hs-CRP 及び ASDAS 疾患活動性分類）の Week 16 の ASAS40 改善率−Pool EA1（NRI）..... 47
図 5-1　導入期間のその他の注目すべき有害事象の重み付けした発現率及び重み付けしたリスク差（Pool SA1）..... 60
図 6-1　Week 16 における PBO に対する BKZ のベネフィット・リスク評価（Pool EA1 及び Pool SA1）..... 96

図 6-2 Week 16 における PBO に対する BKZ のベネフィット・リスク評価（AS0010 試験） 97
図 6-3 Week 16 における PBO に対する BKZ のベネフィット・リスク評価（AS0011 試験） 98

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
AI	auto-injector	オートインジェクター
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society	国際脊椎関節炎評価学会
ASAS-PR	Assessment of SpondyloArthritis International Society partial remission	—
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	強直性脊椎炎疾患活動性スコア
ASDAS-MI	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement	—
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life	—
ASspiMRI-a	Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging-activity	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	—
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	—
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	—
bDMARD	biologic disease-modifying antirheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
BMI	body mass index	体格指数
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP450	cytochrome P450	シトクロム P450
EAIR	exposure adjusted incidence rate	曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率
eC-SSRS	electronic Columbia Suicide Severity Rating Scale	電子版コロンビア自殺評価スケール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology	欧州リウマチ学会
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	慢性疾患療法の機能評価

FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	不安及びうつのスクリーニング尺度
HLA-B27	human leukocyte antigen B27	ヒト白血球抗原-B27
HLGT	High Level Group Term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位語
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL	interleukin	インターロイキン
IMP	investigational medicinal product	治験薬
ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan	統合解析計画書
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性に関する統合概要
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MACE	major adverse cardiovascular event	重大な心血管系事象
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当せず
NC	not calculable	算出不能
nr-axSpA	nonradiographic axial spondyloarthritis	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NRI	non-responder imputation	—
NRS	Numeric Rating Scale	点数スケール
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
PBO	placebo	プラセボ
PCS	physical component score	身体的側面サマリースコア
PD	pharmacodynamics	薬力学
PGADA	Patient’s Global Assessment of Disease Activity	患者による疾患活動性の全般的評価
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9	こころとからだの質問票
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
QOL	quality of life	生活の質
RBMI	reference-based multiple imputation	reference-based 多重代入

RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SF-36	Short Form 36-item Health Survey	簡易型 36 項目健康調査票
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究協議会
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TN	[redacted] syringe	[redacted] シリンジ
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V/F	apparent volume of distribution	見かけの終末相の分布容積
WPAI-SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire - Specific Health Problem	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（特定の健康問題）

用語の定義

用語	内容
ASDAS	以下の数式で算出した各評価項目のスコアを合算して算出されるスコア · 0.121 × 全般の脊椎痛［Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）の質問 2］ · 0.058 × 朝のこわばりの持続時間（BASDAI の質問 6） · 0.110 × 患者による疾患活動性の全般的評価（PGADA） · 0.073 × 末梢の疼痛及び腫脹（BASDAI の質問 3） · 0.579 × {高感度 C 反応性蛋白 (hs-CRP) (mg/L) + 1 の自然対数}
BASMI	脊椎の可動性を評価するために、以下に示す 5 項目の実測値を点数化し、点数の平均値を算出して得られるスコア · 頚椎旋回 · 耳珠-壁距離 · 腰椎側屈 · 改訂 Schober 試験 · 内顆間距離
BASDAI	以下に示す 6 つの質問（過去 1 週間の疲労、脊椎及び末梢関節の疼痛、腫脹、付着部炎並びに朝のこわばりの状態についての質問）に対する点数スケール（NRS）スコアを用い、算出されるスコア 1. 疲労はどの程度でしたか？ 2. 首・腰・背中・臀部の全体的な痛みはどの程度でしたか？ 3. 関節（首・背中・腰以外）の痛みや腫れはどの程度でしたか？ 4. 触れたり抑えたりすると痛む部位の不快さはどの程度でしたか？ 5. 朝のこわばり（指・四肢・腰背部などどこでも）の強さはどの程度でしたか？ 6. 朝のこわばりは起床後どのくらい続きましたか？ スコアの算出には以下の数式を用いる $BASDAI = \frac{Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + (\frac{Q5 + Q6}{2})}{5}$
ASDAS-MI	強直性脊椎炎疾患活動性スコア（ASDAS）がベースラインから 2.0 以上減少（改善）
ASAS20	以下に示す 4 項目のうち 3 項目以上で 20%以上の改善、かつ 0～10 の NRS で 1 単位以上の絶対的改善を認め、残りの 1 項目で 20%以上の相対的悪化かつ 1 単位以上の絶対的悪化が認められない · PGADA · 疼痛評価（NRS に基づく全般の脊椎痛スコア） · 身体機能［Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index（BASFI）スコア］ · 炎症［BASDAI の質問 5 及び 6（朝のこわばりの強さ及び持続時間に関する質問）の平均値］
ASAS40	ASAS20 で示した 4 項目のうち 3 項目以上で 40%以上の改善、かつ 0～10 の NRS で 2 単位以上の絶対的改善を認め、残りの 1 項目で悪化が認められない

用語	内容
ASAS5/6	ASAS20 で示した 4 項目に以下 2 項目を加えた計 6 項目のうち 5 項目以上で 20%以上の改善を認める · 脊椎の可動性（腰椎屈折） · hs-CRP
ASAS-PR	ASAS20 で示した 4 項目すべてにおいて、0～10 のスケールでスコアが 2 単位以下となる
COVID-19 世界的流行	新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の試験への影響を検討するにあたり、COVID-19 世界的流行の時期について以下のとおり定義した · 世界的流行前：2020 年 3 月 11 日（流行開始日と定義）より前 · 世界的流行中：2020 年 3 月 11 日以降 · 世界的流行後：終息宣言後（現時点で流行終了日の定義なし）

1. 製品開発の根拠

本承認申請は、乾癬性関節炎（PsA）及び体軸性脊椎関節炎（axSpA）［強直性脊椎炎（AS）及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）］での適応取得を目的とした一部変更承認申請である。本文書は axSpA に関わる臨床に関する概括評価であり、PsA に関わる概括評価については、M2.5-PsA として別途取り纏めた。

1.1 目標適応症（体軸性脊椎関節炎）の背景

脊椎関節炎は、他の炎症性関節炎（特に関節リウマチ）とは異なるリウマチ性疾患群の総称であり、axSpA、PsA、反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う関節炎及び分類不能脊椎関節炎が含まれる。これらの関節炎は、互いに共通する特徴を有する。主に体軸（仙腸関節及び脊椎）に関連する axSpA は、大きく以下の 2 つに分類される。

- 強直性脊椎炎（X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎）：X 線検査で仙腸関節に明確な損傷が認められる
- X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎：X 線検査で仙腸関節に明確な損傷が認められない

nr-axSpA 及び AS 患者では、10 歳代後半～20 歳代半ばに当該疾患の最初の症状を発症するが、実際の診断に至るまでには長い時間を要する。この遅延が効果的な治療のタイミングに影響を与えている。ベルリンにおける初期の脊椎関節炎の診療記録の調査では、axSpA 患者における発症から診断までの平均期間は 8 年であったと報告されている（Poddubnyy et al, 2012a）。

強直性脊椎炎

AS の有病率は 0.05%～1.5%と推定されている（Bohn et al, 2018; Sieper and Poddubnyy, 2017; Curtis et al, 2016; Strand et al, 2013; Reveille et al, 2012）。本邦における AS 総患者数は 3,200 人（95%信頼区間：2,400～3,900 人）と推定され、AS の有病率は約 0.0026%と示唆される（Matsubara et al, 2022）。また、本邦において AS は指定難病である。

AS 患者には、主に炎症性背部痛が認められる。通常、当該疾患は仙腸関節に初発し、その後脊椎に進行する。仙腸関節及び脊椎の活動性の炎症は、核磁気共鳴画像法（MRI）で骨髄浮腫として認められ、時間経過に伴い、びらん、硬化症、脂肪変性及び強直等の慢性病変に至る。しかし、最も明確な特徴は骨形成であり、仙腸関節の強直及び椎体に付着する靭帯骨棘の形成をもたらす。靭帯骨棘の形成が広範に及ぶと、AS 患者では時間経過に伴い脊椎が癒合する場合がある（竹様脊椎）。炎症の客観的指標として、MRI 上の骨髄浮腫、CRP の上昇及び遺伝的特徴［ヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）等］等が認められる場合もある（Braun, 2012; Rudwaleit et al, 2009c; Braun and Sieper, 2007）。

AS による障害は、疼痛、こわばり、疲労及び睡眠の質の低下をもたらす炎症の活動性の程度並びに脊椎の可動性及び身体機能の低下をもたらす骨性強直の程度の両方と関連する。

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

nr-axSpA の有病率に関するデータは限られている。世界規模の調査から、炎症性背部痛を有する患者の 29%が nr-axSpA の基準に該当することが示されると共に、その有病率は地域により様々

であった（アジア 36%、アフリカ 16%）（Burgos-Vargas et al, 2016）。nr-axSpA の徴候を示す患者の割合は AS と診断された患者の割合と同程度であると推定されており、axSpA としての患者数は AS 患者数の 2 倍以上存在すると考えられる（Baraliakos and Braun, 2015; van Tubergen, 2015）。本疾患の有病率は、背景因子として遺伝的に強い関連性が認められる HLA-B27 の保有率に大きく影響される（Navarro-Compán et al, 2021）。本邦における nr-axSpA 総患者数は 800 人（95%信頼区間：530～1,100 人）と推定され、nr-axSpA の有病率が約 0.0006%であることが示唆されている（Matsubara et al, 2022）。

nr-axSpA は axSpA に含まれる疾患であり、一部の患者では axSpA の初期形態として認められるが、多くの患者では症状発現から数年間、仙腸関節の構造的損傷へ進展せず、AS へと進行しない（Navarro-Compán et al, 2021）。nr-axSpA から AS へ進行する割合は、コホート別に、症状発現から 2 年以内が 1%～12%、2～9 年が 6%～46%、10 年超が 26%～59%であったとの報告がある（Robinson et al, 2021）。仙腸関節及び脊椎の構造的損傷がないにも関わらず、nr-axSpA 患者には、AS 患者と同様の疾病負荷（疾患活動性、疼痛、身体機能及び QOL の低下）がある（Callhoff et al, 2015; Kiltz et al, 2012）。この認識に基づき、ASAS の分類基準が開発された（Rudwaleit et al, 2009b）。本基準の目的は、axSpA の早期発見を容易にすると共に、分類基準の 2 つの arm［imaging arm（X 線又は MRI で仙腸関節炎が認められる）及び clinical arm（HLA-B27 が認められる）］に従い、X 線で仙腸関節炎が認められる患者及び認められない患者を特定することである。

脊椎疾患の中核的な徴候及び症状の他にも、AS 及び nr-axSpA 患者の多くが末梢部位の徴候（末梢関節炎及び付着部炎等）を有し、頻度は低いものの、指趾炎並びに急性前部ぶどう膜炎、炎症性腸疾患及び尋常性乾癬等の筋骨格外徴候（関節外徴候）も認められる。これらの疾患は、患者の QOL に影響を及ぼす更なる負荷となり（Navarro-Compán et al, 2021）、患者には包括的な治療アプローチが必要となる。

多くの患者が、治療を受けているにも関わらず、認められる症状及び残存する炎症に悩まされ続けている。これらは不可逆的な構造的損傷に至らせる可能性があり、結果として、可動性、日常的な活動及び QOL の低下をもたらす。

1.2　目標適応症に対する現在の治療法

nr-axSpA 及び AS の治療目標は、症状の重症度の低下、脊椎の柔軟性及び正常な姿勢の維持、身体機能の制限の軽減、仕事を行う能力の維持、合併症の減少及び構造的損傷の進行の抑制である。

理学療法及び運動療法以外の治療の中心は、薬物治療での第一選択薬である非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）である。NSAID による治療は axSpA の症状（疼痛及びこわばり）に対して有効であるが（van der Heijde et al, 2017; Ward et al, 2016; Poddubnyy, 2013; Poddubnyy et al, 2012）、多くの患者で臨床的に意義のある効果が十分に得られないか、全く認められない。また、NSAID の使用にも関わらず、多くの場合、構造的損傷は進行する。従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）［メトトレキサート（MTX）及びサラゾスルファピリジン等］又は副腎皮質ステロイド（全身投与）は体軸性の症状に対して有効でないため、関節リウマチ又は PsA と異なり、axSpA の治療選択肢は限られる（Ward et al, 2019; van der Heijde et al, 2017）。末梢関節炎を有する患者には、サラゾスルファピリジンの使用が検討される（van der Heijde et al, 2017）。仙腸関節又は末梢関節の炎症には、関節内への副腎皮質ステロイド投与を考慮できる一方、全身への副腎皮質ステロイド投与については、概して、ほとんどベネフィットを得られない。第一選択の治療である NSAID を除くと、axSpA の治療選択肢の数は限られる。生物学的製剤［腫瘍壊死因子（TNF）α］

阻害薬及びインターロイキン（IL）-17A 阻害薬］及び JAK 阻害薬については、axSpA の中核的な徴候及び症状の軽減に有効であるが、多くの患者が依然として疾患の完全なコントロール（疾患活動性の低下の達成／関節外徴候の緩和及び適切なコントロールを含む）を達成していない。治療効果不十分及び炎症の残存は、疾患活動性及び構造的損傷の進行の原因となるため、長期間未治療の疾患に対しては治療の有効性が限られる可能性がある（Fragoulis and Siebert, 2020）。また、一部の地域では、オピオイドの高頻度の使用が知られている（Sloan et al, 2019）。

活動性の AS を有し、NSAID に対して不耐性若しくは禁忌、又は NSAID の治療を受けて効果不十分である患者に対する既承認の治療選択肢として、TNFα 阻害薬がある（van der Heijde et al, 2017; Ward et al, 2016）。活動性の nr-axSpA 患者に対する TNFα 阻害薬として、米国ではセルトリズマブ ペゴル、欧州連合ではアダリムマブ、エタネルセプト、セルトリズマブ ペゴル及びゴリムマブが承認されている。また、IL-17 サイトカインファミリーが axSpA の治療標的として特定され、IL-17A モノクローナル抗体であるセクキヌマブ及びイキセキズマブが、活動性の AS 及び nr-axSpA の治療選択肢として、米国及び欧州連合で承認されている。JAK 阻害薬であるウパダシチニブは、活動性の nr-axSpA 患者及び AS 患者の治療薬として近年米国及び欧州連合で承認され（Navarro-Compán et al, 2021）、トファシチニブは活動性の AS 患者の治療薬として米国及び欧州連合で承認されている。

本邦では、「脊椎関節炎診療の手引き 2020」が日本脊椎関節炎学会から発行され、ASAS 及び欧州リウマチ学会（EULAR）が公表した axSpA のマネジメントに関する勧告（van der Heijde et al, 2017）が参照されている。本邦における治療選択肢は、米国及び欧州連合とおおむね同様である。本邦では、ブロダルマブ（抗 IL-17 受容体 A モノクローナル抗体）が活動性の AS 患者及び nr-axSpA 患者の治療薬として承認されている。

ビメキズマブ（BKZ）は、ヒト IL-17A 及びヒト IL-17F に対して高い親和性を有する、初めての IL-17 阻害薬である。BKZ は IL-17A と IL-17F の両方を阻害することから、他の IL-17 阻害薬とは異なる特性を持つ。

1.3 目標適応症に対する本剤開発の意義

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

BKZ は、IL-17A、IL-17F 及び IL-17AF サイトカインと高い親和性で選択的に結合及び中和する同一の抗原結合領域を 2 つ有する、免疫グロブリン G1（IgG1）サブクラスのヒト化完全長モノクローナル抗体である。この特性により、BKZ はセクキヌマブやイキセキズマブ（選択的抗 IL-17A モノクローナル抗体）及びブロダルマブ（抗 IL-17 受容体 A モノクローナル抗体）といった他の IL-17 を標的とした薬剤とは異なる薬剤として位置づけられる。線維芽細胞、滑膜細胞又は骨膜由来細胞を用いたヒトの *in vitro* モデルで、BKZ 投与による IL-17A 及び IL-17F 両方の中和が、IL-17A 単独の中和よりも、皮膚及び関節の炎症の減少並びに骨形成の減少において有効であることが示唆されている（Glatt et al, 2018; Shah et al, 2020）。尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験で、BKZ による IL-17A 及び IL-17F 両方の阻害は、IL-17A 単独阻害よりも治療的に優れていることが示され（Reich et al, 2021b）、中等度～重度の尋常性乾癬を有する成人患者の治療において良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。BKZ は尋常性乾癬の病変範囲や

重症度に対して速やかかつ臨床的に意義のある改善をもたらした。この治療効果は長期間に渡って維持され、長期使用時の安全性プロファイルは許容可能なものであった。また、BKZ では、プラセボ（PBO）及び中等度～重度の尋常性乾癬患者の治療薬として一般的に使われる 3 つの生物学的製剤（ウステキヌマブ、アダリムマブ及びセクキヌマブ）に対する優越性が示されている（Warren et al, 2021; Reich et al, 2021a; Reich et al, 2021b）。活動性の AS を有する被験者を対象とした第 IIb 相臨床試験では良好な結果が得られており、当該疾患の治療において BKZ による IL-17A 及び IL-17F の両方の阻害が持続的な有効性をもたらし、安全性プロファイルは許容可能であることが確認されている（van der Heijde et al, 2020）。

UCB は、axSpA に含まれるすべての疾患を網羅した、包括的な臨床開発プログラムを実施中である。axSpA を対象とした臨床開発プログラムには、AS を有する被験者を対象とした 2 つの第 IIb 相臨床試験［用量反応性、有効性、安全性、PK 及び PD を評価した AS0008 試験（完了）並びに、その非盲検継続投与試験であり、長期安全性及び有効性を評価した AS0009 試験（進行中）］が含まれる。AS0008 試験で評価した BKZ の用量［16～320mg の用量範囲で、4 週間隔（Q4W）で皮下投与］及び第 IIb 相のデータから構築した PK/PD モデルに基づき、第 III 相臨床試験での用法・用量を選択した。用量選択の根拠の詳細を 3.4 項に示した。また、AS を有する成人被験者を対象に、BKZ 及びセルトリズマブ ペゴルの有効性及び安全性を評価する第 IIa 相探索的試験（AS0013 試験）を実施した。

活動性の axSpA の治療薬としての BKZ の有効性及び安全性について、axSpA に含まれるすべての疾患を網羅した包括的なエビデンスを示すため、UCB は 2 つの主要な 52 週間の第 III 相臨床試験を並行して開始した。このうち AS0010 試験（BE MOBILE 1）は nr-axSpA、AS0011 試験（BE MOBILE 2）は AS を対象とし、いずれも標準的な治療を受けているにも関わらず中等度～重度の活動性疾患を有する被験者を対象に、BKZ の有効性及び安全性を評価した。両試験の適格性基準は、各試験の対象疾患［AS（X 線基準を満たす axSpA）及び nr-axSpA］を判別する基準を除き、同様であった。両試験共に、TNFα 阻害薬による治療経験の有無に関わらず、被験者を組み入れた。両試験共に、axSpA の中核的な臨床症状、炎症、末梢部位及び関節外徴候、身体機能、脊椎の可動性及び睡眠、並びに患者の日常活動の実行能力（仕事を含む）及び健康関連 QOL への幅広い影響を含む、あらゆる疾患側面に対する BKZ の効果を検討した。これらの第 III 相臨床試験の最初の 16 週間の PBO 対照二重盲検期間のデータに基づき、速やかかつ臨床的に意義のある BKZ 投与のベネフィットを頑健に示すことが可能であると考えられる。AS0010 試験又は AS0011 試験を完了した被験者は、第 III 相非盲検継続投与試験である AS0014 試験への参加を可とした。

本承認申請は、Week 24 でカットオフされた AS0010 試験及び AS0011 試験のデータに基づいた。また、axSpA 患者集団における BKZ の安全性評価を裏付けるエビデンスとして、進行中の第 II 相非盲検継続投与試験（AS0009 試験）及び第 III 相非盲検継続投与試験（AS0014 試験）のデータカットオフ時点までの安全性データも用いた。また、本文書は完了した第 III 相臨床試験である AS0010 試験（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び AS0011 試験（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から得られた Week 52 までの有効性データ並びにすべての安全性及び免疫原性データ（入手可能な安全性追跡調査データを含む）に基づき更新した。更新には、進行中の AS0014 試験の Week 16 来院を完了した日本人被験者の入手可能なすべてのデータも含めた。追加の安全性及び免疫原性データを含めた併合解析は、AS0010 試験及び AS0011 試験の最後の被験者の Week 52 来院後に実施した臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点のデータに基づく。

更に、AS0009 試験より BKZ を 3 年間投与した時のデータを提示することで、BKZ の長期有効性及び効果の持続に関する評価を裏付けた（Baraliakos et al, 2022）。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムに含まれ、BKZ の有効性及び安全性を支持する各臨床試験の概要は、axSpA における有効性に関する統合概要（ISE-axSpA）Section 2 及び axSpA における安全性に関する統合概要（ISS-axSpA）Section 2 にそれぞれ示した。

更に、PsA 及び化膿性汗腺炎を有する被験者集団を対象とした 2 つの臨床開発プログラムも進行中である。axSpA 以外の適応疾患を対象とし、BKZ の安全性プロファイルの評価に用いた臨床試験の概要については ISS-axSpA Section 2.3 に含めた。

BKZ は欧州連合を含む様々な国／地域で、中等度～重度の尋常性乾癬の治療薬として製造販売承認を取得しており、本邦では尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の治療薬として承認されている。現在、その他の国／地域でも、中等度～重度の尋常性乾癬を適応症とする承認審査が行われている。

1.4　体軸性脊椎関節炎を対象とした第 III 相臨床開発プログラムの概略

axSpA を対象とした 2 つの主要な第 III 相臨床試験の概略を図 1-1 に、主な目的と結果の概略を表 1-1 に示した。

axSpA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムは、nr-axSpA（AS0010 試験）又は AS（AS0011 試験）を有する成人被験者を対象に、BKZ の安全性及び有効性に関する十分なエビデンスを得ることを目的として適切にデザインされた主要な比較対照試験である 2 つの第 III 相 PBO 対照試験から構成される。両試験共に、中等度～重度の活動性疾患［BASDAI 総スコアが 4 以上かつ脊椎痛スコア（0～10 の NRS）が 4 以上と定義］を有し、スクリーニングの 3 ヵ月以上前から症状が発現し、発症年齢が 45 歳未満である被験者を対象とした。

- AS0011 試験では、中央読影に基づく仙腸関節炎の X 線所見の記録を含む改訂 NY 基準（1984）に該当する AS を有する被験者を対象とした
- AS0010 試験では、ASAS 分類基準の定義する nr-axSpA 及び客観的な炎症の徴候（MRI 上の仙腸関節炎又は CRP の上昇）を有する被験者を対象とした。X 線検査で改訂 NY 基準に該当する仙腸関節炎が認められる被験者は除外した

両試験共に、導入期間（PBO 対照二重盲検期間）の終了時（Week 16）までの有効性を評価し、その後、維持期間（36 週間）の Week 52 まで有効性評価を継続することとした。両試験共に、有効性主要評価項目は Week 16 の ASAS40 改善率であった。ASAS40 は、以下に示す 4 項目のうち 3 項目以上で 40%以上の相対的改善かつ 0～10 の NRS で 2 単位以上の絶対的改善を認め、残りの項目で悪化が認められない場合と定義した。

- PGADA
- 疼痛評価（NRS に基づく全般の脊椎痛スコア）
- 身体機能（BASFI スコア）
- 炎症［BASDAI の質問 5 及び 6（朝のこわばりの強さ及び持続時間に関する質問）の平均値］

axSpA の中核的な症状及び身体機能の改善は、axSpA 患者の主要な治療目標である。ASAS の分類基準（ASAS40 及び ASAS20）は、患者による脊椎痛、朝のこわばり及び身体機能の報告に患者による疾患活動性の報告を併合した、患者報告型の複合アウトカムであり、axSpA の治療反応の基準として十分に確立されている。多くの既承認薬では、ASAS20 改善率が主要評価項目として許容

されているが、生物学的製剤又は新たな薬効分類を有する薬剤では、より高い臨床反応が予想されるため、ASAS40 改善率を主要評価項目に選択した。ASAS40 改善率は既に複数の臨床試験で用いられ、臨床的に意義のある反応の評価のための適切な有効性主要評価項目であると考えられる。

axSpA を対象とした第 III 相臨床試験では、BKZ 160mg を Q4W で皮下投与する用法・用量を、Week 16 までの導入期間（PBO 対照二重盲検期間）及び維持期間（Week 16～52）で評価した。ベースラインで PBO 投与に割り付けられた被験者については、Week 16 に BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた。用法・用量は、第 IIb 相臨床試験（AS0008 試験）及び第 IIb 相終了時の PK/PD 解析の結果に基づき選択された（3.4 項）。

第 III 相臨床試験では、BKZ は[redacted]mM 酢酸ナトリウム、220mM グリシン及び 0.04%容積重量（w/v）ポリソルベート 80 に BKZ 160mg/mL 原薬を pH 5.0 で封入した皮下注射用 1mL プレフィルドシリンジとして提供された。すべての第 III 相臨床試験で、BKZ の[redacted]シリンジ（BKZ-TN）製剤を用いた。

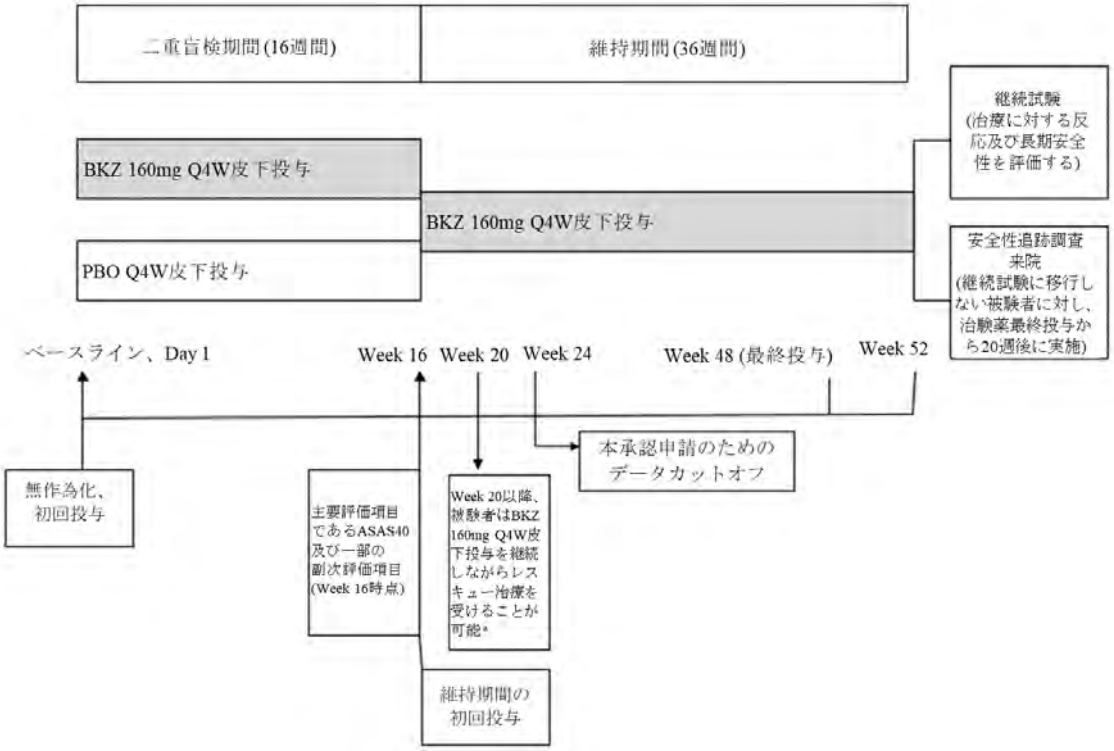
AS0010 試験及び AS0011 試験の完了に際し、参加適格と判断された被験者は、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性のデータを収集することを目的とした非盲検継続投与試験（AS0014 試験）で BKZ 160mg Q4W の継続投与を受けることが可能であった。本試験は進行中であり、BKZ の安全性及び曝露量に関するデータを示すために 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータカットオフされた。AS0014 試験に参加しない被験者に対しては、20 週間の安全性追跡調査を実施した。

本承認申請のため、両試験共に、最後の被験者の Week 24 の規定来院後にデータカットオフし、以下に示す解析を実施した。

- Week 24 来院までのすべての有効性データ（Week 16 の主要解析評価時点に加えて、維持期間の Week 24 来院までの 8 週間のデータを含む）
- Week 24 のデータカットオフ時点で入手可能なすべての安全性データ（16 週間の二重盲検期間及び Week 24 のデータカットオフ日までに得られた維持期間のデータを含む）。安全性データには、すべての被験者の Week 24 来院までのデータに加え、Week 24 以降試験を継続した被験者から得られたすべてのデータが含まれる
- すべての被験者から得られた Week 24 までの完全な免疫原性データ（抗 BKZ 抗体及び中和抗体）、及び Week 52／早期中止来院／安全性追跡調査来院（AS0010 試験の 69.7%及び AS0011 試験の 75.6%の被験者が該当、データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに入手可能なすべての免疫原性データ（抗 BKZ 抗体及び中和抗体）

また、本文書は完了した第 III 相臨床試験である AS0010 試験（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び AS0011 試験（データベースロック：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から得られた Week 52 までの有効性データ並びにすべての安全性及び免疫原性データ（入手可能な安全性追跡調査データを含む）に基づき更新した。更新には、進行中の AS0014 試験の Week 16 来院を完了した日本人被験者の入手可能なすべてのデータも含めた。追加の安全性及び免疫原性データを含めた併合解析は、AS0010 試験及び AS0011 試験の最後の被験者の Week 52 来院後に実施した臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点のデータに基づく。また、AS0014 試験における日本人被験者の BKZ の自己注射に関する有効性及び安全性の結果を含む。

図 1-1　体軸性脊椎関節炎を対象とした主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の概略



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

a Study participants are eligible for nonbiologic rescue therapy starting at Week 20 with treatment at the discretion of the Investigator while continuing to receive BKZ. Treatment with non-BKZ biologics or prohibited treatment will lead to BKZ discontinuation.

表 1-1　体軸性脊椎関節炎を対象とした主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の主な目的と結果の概略

試験番号/実施状況/報告書の形態	目的	結果
AS0010 試験/ 完了/ 最終 CSR	主要目的 nr-axSpA を有する被験者を対象とした、BKZ 160mg Q4W 皮下投与と PBO の有効性の比較 副次目的 BKZ と PBO の有効性の比較 BKZ の安全性及び忍容性の評価 BKZ の患者報告 QOL、脊椎の可動性並びに付着部炎及び末梢関節炎への影響の評価 その他の目的 BKZ の有効性の維持の評価 BKZ の労働生産性に及ぼす影響の評価 BKZ の炎症の変化（MRI で評価）に及ぼす影響の評価	nr-axSpA を有する被験者に BKZ 160mg Q4W を投与した結果、有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）及びすべての主要な有効性副次評価項目（事前に規定した検定順序に含まれる）に、PBO と比較して臨床的に意義のある改善及び統計学的に有意な差が認められた。 AS0010 試験は有効性主要評価項目を達成した。すなわち、nr-axSpA を有する被験者への BKZ 160mg Q4W 投与により、axSpA の中核的な疾患徴候（Week 16 の ASAS40 改善率で評価）について PBO と比較して頑健かつ臨床的に意義のある改善及び統計学的に有意な差（$p<0.001$）が示された。 AS0010 試験はすべての主要な有効性副次評価項目（事前に規定した検定順序に含まれる）を達成した。Week 16 の BASDAI 総スコア、ASAS20 改善率、ASAS-PR 改善率、ASDAS-MI 改善率、ASAS5/6 改善率、BASFI スコア、夜間の脊椎痛スコア、ASQoL スコア及び SF-36 の PCS について、BKZ 投与の結果、PBO と比較して臨床的に意義のある改善及び統計学的に有意な差（いずれも $p<0.001$）が認められた。その他の有効性副次評価項目である Week 16 の BASMI スコア、MASES、付着部炎が消失した被験者の割合（MASES）及び TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における ASAS40 改善率について、臨床的に意義のある改善が認められ、改善の程度は PBO と比較して大きかった。axSpA の重要な症状である疲労についても、FACIT-疲労サブスケールのスコアによる評価から、Week 16 に同様の改善が認められた。 nr-axSpA の中核的な症状に対する BKZ の効果は、投与開始早期（初回投与後）に認められた。患者の QOL に影響する axSpA の徴候及び症状に関連する有効性評価項目の PBO を上回る改善は、投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後）に速やかに認められ、Week 16 まで持続した。ベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者では、Week 52 に更なる改善又は同程度の改善が認められた。 Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 24 までに様々な有効性評価項目について顕著な改善が認められ、Week 52 までに改善の持続又は更なる改善が認められた。その改善の程度はベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者が達成した改善と同程度であった。 Week 16 の ASAS40 改善率及びその他の厳格な評価項目（Week 16 の ASAS-PR 改善率及び ASDAS-MI 改善率）による評価から、BKZ 投与により、被験者が頑健な臨床的改善を達成したことが示された。更に、約半数の被験者が、BKZ 投与後の Week 16 までに、ASDAS 疾患活動性分類で「低疾患活動性」及び「疾患活動性なし」を示す ASDAS 2.1 未満を達成した。Week 16 で認められたこれらの臨床的改善は、Week 52 まで持続又は更に改善した。 BKZ 投与により、axSpA の中核的な症状（脊椎痛、疲労及びこわばり）の重症度が低下し、脊椎の可動性（BASMI スコア）が改善した。この結果、身体機能（BASFI スコア）及び全体的な健康関連 QOL（SF-36 の PCS 及び ASQoL スコア）が改善し、被験者が日常的な活動を再開し、労働生産性（WPAI-SHP）を改善したことが認められた。 全身性炎症の客観的指標である hs-CRP は、BKZ 投与後、Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）から速やかに低下し、改善が持続した。疾患特異的な領域の炎症を MRI で評価した結果、Week 16 の脊椎［ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコア］及び仙腸関節（SPARCC 指数）の炎症の低下が認められた。これらの炎症の客観的指標の低下は、炎症の臨床的指標の速やかな改善［朝のこわばりの強さ及び持続時間（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア）の改善が Week 1 から認められた］からも支持された。炎症の客観的及び主観的指標の低下は、いずれも Week 52 まで持続した。

試験番号/実施状況/報告書の形態	目的	結果
		BKZ 投与により、axSpA のその他の疾患徴候である付着部炎に対する臨床的に意義のある有効性も認められた。 nr-axSpA を有する被験者のうち、ベースラインに付着部炎を有する被験者（MASES>0）の約半数で、疼痛を伴う当該徴候が完全に消失した。 BKZ 投与による改善の程度は、TNFα 阻害薬による治療経験の有無に関わらず同程度であった。本臨床試験では TNFα 阻害薬による治療経験を有する被験者数が比較的少なかった。 nr-axSpA を有する被験者に BKZ 160mg Q4W を 52 週間投与した時の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は全体的に低く、投与群間で同程度であった。安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び試験対象集団の特性と一致した。 有効性及び安全性の両方の結果を考慮すると、本試験では BKZ 160mg Q4W を 52 週間投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。
AS0011 試験/ 完了/ 最終 CSR	主要目的 AS を有する被験者を対象とした、BKZ 160mg Q4W 皮下投与と PBO の有効性の比較 副次目的 BKZ と PBO の有効性の比較 BKZ の安全性及び忍容性の評価 BKZ の患者報告 QOL、脊椎の可動性並びに付着部炎及び末梢関節炎への影響の評価 その他の目的 BKZ の有効性の維持の評価 BKZ の労働生産性に及ぼす影響の評価 BKZ の炎症の変化（MRI で評価）に及ぼす影響の評価	AS を有する被験者に BKZ 160mg Q4W を投与した結果、有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）及びすべての主要な有効性副次評価項目（事前に規定した検定順序に含まれる）に、PBO と比較して臨床的に意義のある改善及び統計学的に有意な差が認められた。 AS0011 試験は有効性主要評価項目を達成した。すなわち、AS を有する被験者への BKZ 160mg Q4W 投与により、axSpA の中核的な疾患徴候（Week 16 の ASAS40 改善率で評価）について PBO と比較して頑健かつ臨床的に意義のある改善及び統計学的に有意な差（$p<0.001$）が示された。 AS0011 試験はすべての主要な有効性副次評価項目（事前に規定した検定順序に含まれる）を達成した。Week 16 の TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における ASAS40 改善率、ASAS20 改善率、BASDAI 総スコア、ASAS-PR 改善率、ASDAS-MI 改善率、ASAS5/6 改善率、BASFI スコア、夜間の脊椎痛スコア、ASQoL スコア、SF-36 の PCS（いずれも $p<0.001$）及び BASMI スコア（$p=0.006$）について、BKZ 投与の結果、PBO と比較して臨床的に意義のある改善及び統計学的に有意な差が認められた。その他の有効性副次評価項目である Week 16 の MASES、付着部炎が消失した被験者の割合（MASES）について、BKZ 160mg Q4W 群で臨床的に意義のある改善が認められ、改善の程度は PBO と比較して大きかった。axSpA の重要な症状である疲労についても、FACIT-疲労サブスケールのスコアによる評価から、Week 16 に同様の改善が認められた。 AS の中核的な症状に対する BKZ の効果は、投与開始早期（初回投与後）に認められた。患者の QOL に影響する axSpA の徴候及び症状に関連する有効性評価項目の PBO を上回る改善は、投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後）に速やかに認められ、Week 16 まで持続した。ベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者では、Week 52 に更なる改善又は同程度の改善が認められた。 Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 24 までに様々な有効性評価項目について顕著な改善が認められ、Week 52 まで改善の持続又は更なる改善が認められた。その改善の程度はベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者が達成した改善と同程度であった。 Week 16 の ASAS40 改善率及びその他の厳格な評価項目（Week 16 の ASAS-PR 改善率及び ASDAS-MI 改善率）による評価から、BKZ 投与により、被験者が頑健な臨床的改善を達成したことが示された。更に、約半数の被験者が、BKZ 投与後の Week 16 までに、ASDAS 疾患活動性分類で「低疾患活動性」及び「疾患活動性なし」を示す ASDAS 2.1 未満を達成した。Week 16 で認められたこれらの臨床的改善は、Week 52 まで持続又は更に改善した。

試験番号/実施状況/報告書の形態	目的	結果
		BKZ 投与により、axSpA の中核的な症状（脊椎痛、疲労及びこわばり）の重症度が低下し、脊椎の可動性（BASMI スコア）が改善した。この結果、身体機能（BASFI スコア）及び全体的な健康関連 QOL（SF-36 の PCS 及び ASQoL スコア）が改善し、被験者が日常的な活動を再開し、労働生産性（WPAI-SHP）を改善したことが認められた。 全身性炎症の客観的指標である hs-CRP は、BKZ 投与後、Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）から速やかに低下し、改善が持続した。疾患特異的な領域の炎症を MRI で評価した結果、Week 16 の脊椎［ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコア］及び仙腸関節（SPARCC 指数）の炎症の低下が認められた。これらの炎症の客観的指標の低下は、炎症の臨床的指標の速やかな改善［朝のこわばりの強さ及び持続時間（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア）の改善が Week 2 から認められた］からも支持された。炎症の客観的及び主観的指標の低下は、いずれも Week 52 まで持続した。 BKZ 投与により、axSpA のその他の疾患徴候である付着部炎に対する臨床的に意義のある有効性も認められた。AS を有する被験者のうち、ベースラインに付着部炎を有する被験者（MASES>0）の約半数で、疼痛を伴う当該徴候が完全に消失した。 AS を有する被験者に BKZ 160mg Q4W を 52 週間投与した時の忍容性は良好であった。重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率は全体的に低く、投与群間で同程度であった。安全性プロファイルは、BKZ の作用機序及び試験対象集団の特性と一致した。 有効性及び安全性の両方の結果を考慮すると、本試験では BKZ 160mg Q4W を 52 週間投与した時の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

AS：強直性脊椎炎、axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、nr-axSpA：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、PBO：プラセボ、
Data sources: AS0010 Final CSR Section 2, AS0011 Final CSR Section 2, AS0010 Final CSR Section 12.2, AS0011 Final CSR Section 12.2, Module 2.7.3 Section 2.1.1.5, Module 2.7.3 Section 2.1.2.5

第 III 相非盲検継続投与試験（AS0014 試験）

AS0014 試験の概略を図 1-2 に示した。

AS0010 試験又は AS0011 試験の完了に際し、参加適格と判断された被験者は、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性のデータを収集することを目的とした非盲検継続投与試験（AS0014 試験）で BKZ 160mg Q4W の継続投与を受けることが可能であった。本試験は進行中である。BKZ の安全性及び曝露量に関する包括的な併合データを提示できるよう、本試験の申請時臨床データカットオフを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行い、安全性更新データカットオフを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行った。臨床データカットオフ時点で全体集団に対する有効性解析は実施せず、本試験の全体集団の有効性データは本文書に含めなかった。日本人集団における長期有効性及び安全性、並びに自己注射に関する有効性及び安全性を提示するため、本試験の日本人集団に対してのみ、有効性及び安全性解析（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を行った。

BKZ を 1 年以上投与された日本人被験者の結果については、M2.5-axSpA、M2.7.3-axSpA 及び M2.7.4-axSpA を更新し、追加提出した。更新には、日本人被験者における自己注射の結果を含める。自己注射を支持する臨床試験については 2.3 項に示した。

図 1-2　AS0014 試験の概略



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査
Note: Study participants will receive their final dose of IMP on Week 108 and the SFU Visit will be conducted 20 weeks after the final dose of IMP.
Source: AS0014 Week 16 Japan CSR Section 3

1.5 目標適応症と推奨用量

axSpA に対して予定される BKZ の効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりとした。

［効能又は効果］

既存治療で効果不十分な下記疾患

○強直性脊椎炎

○X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

［用法及び用量］

通常、成人にはビメキズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 160mg を 4 週間隔で皮下注射する。

BKZ 製剤は、単回使用の安全機能付シリンジ（SS）1mL（BKZ-SS-1mL）又はオートインジェクター（AI）1mL（BKZ-AI-1mL）として提供される、BKZ 160mg/mL 原薬の皮下注射剤である。

1.6 試験デザインの検討

第 III 相臨床開発プログラムの試験デザインは、axSpA に対して承認されている他の生物学的製剤における、試験対象集団の選択及び規模、試験期間、対照群の選択、評価指標の選択、統計解析手法及び安全性データの収集に関する試験デザインと同様であった。すべての試験に、BKZ の PK 及び免疫原性の特性に関しての適切な評価時点が含まれた。臨床開発プログラムの規模と曝露の程度は、本承認申請（尋常性乾癬を適応症とした初回承認に続く適応拡大申請）での BKZ の有効性及び安全性の評価のために十分であった。

第 III 相臨床開発プログラムで検討された患者集団は、予定される適応症である axSpA（nr-axSpA 及び AS）を代表するものであった。選択基準及び除外基準は対象とする集団を反映しており、また、作用機序が類似している製品で既に知られている安全性上の懸念や BKZ の安全性プロファイルを考慮し、被験者の安全と健康を確保するものであった。

有効性の評価には、axSpA に対する標準的かつバリデートされた臨床的評価指標を用いた。axSpA に対する有効性を評価し、モニタリングするために使用可能なツールは数多く存在する。axSpA は解剖学的内部構造に影響を及ぼすため、身体検査から適切な評価を行うことは困難である。このため、axSpA の評価に用いられるツールの多くは、臨床検査及び画像所見と共に、患者報告アウトカムに基づいている。症状（疼痛、疲労及び朝のこわばり）、疾患活動性及び身体機能の改善は、主要かつ重要な評価項目である。疾患活動性の改善は様々な評価項目（ASAS 改善率、BASDAI 総スコア及び ASDAS）で評価される。axSpA の中核的な徴候及び症状の改善も様々な評価項目に反映され、疼痛は全般及び夜間の脊椎痛スコア、朝のこわばりは BASDAI の質問 5 及び 6、疲労は慢性疾患療法の機能評価（FACIT）-疲労サブスケールのスコア、脊椎の可動性は Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）スコアにより、それぞれ評価される。身体機能の改善は BASFI スコアで評価される。炎症の客観的指標については、CRP 並びに疾患特異的な脊椎及び仙腸関節の炎症の MRI［Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging-activity（ASspiMRI-a）（Berlin 改訂）スコア及びカナダ脊椎関節炎研究協議会（SPARCC）指数］で評価した。また、中核的な症状である脊椎の炎症の評価に加え、axSpA のその他の徴候である付着部炎［Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）で評価］及びぶどう膜炎（関節外徴候及び有害事象として収集）の発現について評価した。更に、健康関連 QOL へ及ぼす影響について

も、疾患特異的な指標である Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）スコア及び一般的な指標である簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）を用いて評価した。労働生産性及び活動障害へ及ぼす影響については、確立した患者報告型質問票である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）を用いて評価した。

2 つの主要な第 III 相臨床試験で用いた有効性評価項目は、各 CSR に示した（AS0010 Final CSR Section 4.2、AS0011 Final CSR Section 4.2）。

安全性は標準的な指標［重篤な有害事象を含む治験薬投与後に発現した有害事象、臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の中央読影を含む身体検査の評価、その他の安全性評価としてこころとからだの質問票（PHQ-9）（第 III 相臨床試験）又は不安及びうつのスクリーニング尺度（HADS）（第 II 相臨床試験）及び自殺傾向評価のための電子版コロンビア自殺評価スケール（eC-SSRS）］を用いて評価した。また、独立データモニタリング委員会、心血管系事象判定委員会、炎症性腸疾患判定委員会及び神経精神系事象判定委員会が定期的に臨床試験の安全性データを検討・モニタリングした。肝臓系事象判定委員会は盲検下でトランスアミナーゼ上昇に関する治験薬投与後に発現した顕著な異常をレトロスペクティブに検討し、BKZ との関連性を評価した。判定のための事象選択の基準及び判定手順の詳細は、肝臓系事象判定委員会の綱領に示した。

BKZ の axSpA を対象とした臨床開発プログラム全体を通じて用いた安全性評価は、M2.7.4-axSpA 1.1.5 項に示した。

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

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

1.7　規制当局との治験相談に関わる経緯

1.7.1　米国及び欧州

axSpA を対象とした臨床開発計画の策定にあたっては、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）のフィードバックを考慮した。現行の第 III 相臨床開発プログラムは、欧州及び米国で既に承認されている他の生物学的製剤と同様に、ヒト用医薬品委員会（CHMP）のガイドライン「Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis (EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev.1)」に準拠している。

第 II 相及び第 III 相臨床試験の開始前に、axSpA を対象とした臨床開発計画について、EMA より [redacted]（[redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月）を得た。これと並行し、FDA からも [redacted]（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を通じて、当該臨床開発プログラムについて、フィードバックを得た。

これらの助言に基づき、プログラムにいくつかの修正を加えた。また、第 III 相臨床開発プログラムには、AS を対象とした第 IIb 相用量設定試験（AS0008 試験）の結果及び更新されたガイドライン（EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev.1, 2018）を踏まえた修正を加えた。

更新したプログラムを、EMA の [redacted]（[redacted]）及び FDA の [redacted]（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月に実施）で提示した。当該プログラムは、EMA により受け入れ可能と判断された。FDA からのフィードバックとして、[redacted] の [redacted] の [redacted] に関する追加の助言と共に、計画した第 III 相臨床開発プログラムは受け入れ可能であることが示された。

第 III 相臨床開発プログラムは、その後、EMA には [redacted]（[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月）、FDA に対しては [redacted] に関する [redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）を通じて提出された。

以上、最終的な開発プログラムには欧米両規制当局からの提言が組み込まれている。

1.7.2 日本

本邦における axSpA（nr-axSpA 及び AS）効能追加申請に関わる臨床データパッケージの構成を表 1-2 に示した。

本邦における axSpA に対する BKZ の開発戦略については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：[redacted]）（20[redacted] 年[redacted] 月実施）での議論を踏まえ、その方針を確定した。

具体的には、海外で策定された axSpA に対する臨床開発プログラムに、[redacted]、axSpA に関わる効能追加に必要な臨床データを集積することで、臨床データパッケージを構築する方針とした。これに従い、海外で策定された axSpA を対象とした 2 つの国際共同第 III 相試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）及びその非盲検継続投与試験（AS0014 試験）に本邦も参加した。

本邦の承認申請資料は、欧州の axSpA 効能追加申請時に用いられた承認申請資料をベースとした。日本人被験者における長期有効性及び安全性データの補完（先行試験で PBO を投与された被験者が BKZ 投与に移行した後のデータの提示）並びに自己注射データの提示のため、AS0014 試験の日本人症例のみを対象とした中間報告書を承認審査中に追加提出した。追加提出する承認申請資料には、AS0010 試験及び AS0011 試験の Week 52 の結果も含めた。

各臨床試験の位置付けについて、目標適応症に関わる用法・用量設定の主な根拠となるすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験（AS0008 試験、AS0010 試験及び AS0011 試験）に加え、日本人被験者の長期有効性及び安全性を補完するデータ並びに自己注射の結果を含む継続投与試験（AS0014 試験）を評価資料とし、その他のデータは参考資料とした。

なお、本承認申請時に提出した AS0010 試験及び AS0011 試験の Week 24 中間報告書には、有効性の主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）の結果を含む Week 24 までに得られた有効性データ、すべての被験者の Week 24 来院時までの安全性データ、及び一部の被験者から入手可能であった Week 24 以降の安全性データが含まれている。上述のとおり、AS0010 試験及び AS0011 試験の最終報告書、並びに BKZ を 1 年間投与した日本人被験者データのみを含む AS0014 試験の Week 16 報告書については、承認審査中に追加提出した。

表 1-2　本邦における体軸性脊椎関節炎（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）効能追加申請に関わる臨床データパッケージを構成する臨床試験一覧

分類	試験番号	概要	日本人症例の有無	評価/参考
第 I 相	UP0067	中国人健康被験者を対象に、BKZ の PK 及び安全性、忍容性を評価する単回投与試験	無	参考
第 II 相	AS0008	AS を有する被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価する第 IIb 相、PBO 対照試験	無	評価
	AS0013	AS を有する被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価する第 IIa 相、実薬 (セルトリズマブ ペゴル) 対照試験	無	参考
第 III 相	AS0010	nr-axSpA を有する被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価する第 III 相、PBO 対照試験	有	評価
	AS0011	AS を有する被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価する第 III 相、PBO 対照試験	有	評価
継続投与試験	AS0009 [a]	AS0008 試験を完了した被験者を対象に BKZ の長期安全性及び有効性を評価する継続投与試験	無	参考
	AS0014 [b]	AS0010 試験又は AS0011 試験を完了した被験者を対象に BKZ の長期安全性及び有効性を評価する継続投与試験	有	評価

AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、nr-axSpA：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、PBO：プラセボ
a The data cut-off date for the AS0009 interim CSR and the data cut-off date for the integrated safety analyses were different ([redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted], respectively).
b In the application for the additional indication, a report to complement the safety data of Japanese study participants and to provide data on self-administration in Japanese study participants is submitted.

2.　生物薬剤学に関する概括評価

2.1　製剤及び製造工程の開発の概要

BKZ の非臨床及び臨床開発プログラムでは、5 種類の異なる原薬製造工程（Process 1、2、3、4 及び 5）を用いた。Process 4 は第 II 相臨床試験の AS0008 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験で用いられた原薬製造工程であり、Process 5 は第 III 相臨床試験の AS0010 試験、AS0011 試験、AS0014 試験及び健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験の UP0067 試験で用いられた原薬製造工程であった。初回承認申請時に提出した生物学的同等性試験の UP0033 試験で示されたように（初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.3）、axSpA を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験で用いた 2 種類の原薬製造工程（Process 4 及び 5）による製剤は生物学的に同等であった。

BKZ 製剤及び製造工程の開発の概要は、初回承認申請資料 M2.7.1 及び M3.2 に示した。axSpA を適応症とする本承認申請を裏付ける BKZ 製剤及び製造工程の開発の概要は、M2.7.1.1.1 項に示した。

尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出していない、axSpA を適応症とする本承認申請を支持するすべての臨床試験では、アセテートベース製剤並びに Process 4 及び 5 で製造した原薬を封入した製剤が用いられた。

BKZ の市販製剤は、製剤処方として[redacted]mM 酢酸ナトリウム、220mM グリシン及び 0.04%容積重量（w/v）ポリソルベート 80 に BKZ 160mg/mL 原薬（Process 5）を pH 5.0 で封入した単回使用のプレフィルドシリンジとして提供されている。

上市後の使用予定製剤の開発については 2.3.1 項に示した。

2.2　BKZ 皮下投与時のバイオアベイラビリティ

BKZ を用いて実施したバイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は、初回承認申請資料 M2.7.1.2.1 及び M2.7.1.4.2 に要約した。axSpA を適応症とする本承認申請に際し、新たなバイオアベイラビリティ試験や生物学的同等性試験は実施していない。

健康被験者及び軽度～中等度の尋常性乾癬を有する被験者から得たデータに基づく、BKZ を皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%であり、個体間変動は 45.9%であった（母集団 PK 解析：CL0453 報告書）。母集団 PK 解析で推定された絶対的バイオアベイラビリティは、RA0124 試験の結果から推定された絶対的バイオアベイラビリティと同程度であった（初回承認申請資料 M2.7.1.2.3.1）。

axSpA、PsA 及び尋常性乾癬患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータを用いた母集団 PK 解析（CL0538 解析）の結果を考慮すると、これらの患者間で、絶対的バイオアベイラビリティに意義のある差がないことが予想される。CL0538 解析結果から、疾患適応症間で見かけのクリアランス又は終末相の分布容積における差のエビデンスがないこと、及び axSpA、PsA 及び尋常性乾癬患者間で BKZ の相対的バイオアベイラビリティに臨床的に意義のある差がないことが示された（CL0538 報告書、M2.7.2-axSpA 2.2.5.1 項）。

2.3　上市後の使用予定製剤を用いた自己注射に関するデータ

BKZ の柔軟な投与選択肢を提供するための全体的な自己注射用製剤の開発プログラムの一環として、自己注射用製剤の臨床使用（被験者による自己注射）を評価する DV0004 試験を実施した。当該臨床試験を通じて、BKZ の安全かつ効果的な自己注射が確認できた。PsA を対象とした臨床開発プログラムにおいて、DV0004 試験は PA0012 試験（第 III 相非盲検継続投与試験）のサブスタディとして、自己注射用製剤を評価するために実施された。当該臨床試験から得られたデータは、PsA を有する被験者の BKZ-SS-1mL 製剤及び BKZ-AI-1mL 製剤による自己注射を裏付けるために用いられた。また、これらのデータから、2 種類の上市後の使用予定製剤を用いた自己注射（大腿部又は腹部）の裏付けが得られた。DV0004 試験の結果は、axSpA 患者へ外挿可能であると考えられる（根拠は 2.3.2 項を参照）。

尋常性乾癬を有する被験者を対象に、同一の製剤を用いて、自己注射用製剤を評価する 2 つの試験（DV0002 試験及び DV0006 試験）を初回承認申請時に実施しており、2 種類の自己注射用製剤を用いた自己注射（大腿部又は腹部）の裏付けのためにこれらの試験のデータを併合した。これらの試験のデータについては、初回承認申請資料 M2.7.1.2.2、M2.7.1.3.6 及び M2.7.1.4.2 に示した。用量及び評価スケジュールに違いはあったものの、DV0004 試験から得られた PK の結論は DV0002 試験及び DV0006 試験から得られた結論と一致していた。

2.3.1　上市後の使用予定製剤の開発

axSpA を対象とした主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）におけるプレフィルドシリンジの包装形態は、UCB の他の市販薬（[redacted]）でも用いている TN 製剤とした。上市後の使用予定製剤におけるプレフィルドシリンジの包装形態は BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL とした。BKZ-SS-1mL は[redacted]を、BKZ-AI-1mL は[redacted]を[redacted]したものである（いずれの製剤も単一の一体型ユニットであり、再利用はできない）。これら 2 つの製剤については、尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請

時に製造販売承認を得ており、PsA 及び axSpA を適応症として承認された際には、PsA 及び axSpA 患者により同じ製剤が使用されることを予定している。

3 つの異なる包装形態の製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL と BKZ-TN）による BKZ の PK への影響は認められず、各製剤間で生物学的同等性が示された（初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.3）。

2.3.2 BKZ の自己注射に関するデータ

PsA を有する被験者で、安全かつ効果的な BKZ の自己注射が可能であるかを確認するため、上市後の使用予定製剤を用いた DV0004 試験を実施した。PsA 患者は、その基礎疾患の症状から、axSpA 患者（AS 及び nr-axSpA を含む）と比較して、プレフィルドシリンジ又は機械的オートインジェクターを用いて安全かつ効果的に BKZ を自己注射することが困難である可能性が高い。患者自身が BKZ-SS-1mL 製剤又は BKZ-AI-1mL 製剤を用いて安全かつ効果的に大腿部又は腹部へ BKZ を自己皮下注射するためには、適切な器用さ及び手指の動きの協調性が必要である。PsA に関連する症状は、axSpA に関連する症状と比較して、器用さや手指の動きの協調性に悪影響を及ぼす可能性が高い。そのため、PsA 患者が安全かつ効果的な自己注射をすることが可能であるならば、axSpA 患者にも可能であると予想できる。このことから、DV0004 試験での PsA 患者を対象とした安全かつ効果的な自己注射の検討結果は、axSpA 患者にも外挿可能であると考えられる。

DV0004 試験の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（幾何平均値）は、BKZ-SS-1mL 製剤又は BKZ-AI-1mL 製剤のいずれかを用いて自己注射した場合と、BKZ-TN 製剤を用いて医療従事者が注射した場合とで同程度であった。同様に、自己注射をした場合に認められた血漿中 BKZ 濃度と PsA を対象とした主要な第 III 相臨床試験で認められた血漿中 BKZ 濃度は同程度であり、PsA を有する被験者は、BMI の違いに関わらず、これら 2 種類の自己注射用製剤を用いて BKZ を問題なく自己注射することが可能であることが示された（M2.7.1.2.2.1 項及び M2.7.1.2.2.3 項）。DV0004 試験の詳細は M2.5-PsA 1.4 項に示した。axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者の母集団 PK 併合モデルに基づく解析（M2.7.2-axSpA 2.2.5.1 項）では、これらの適応疾患を有する被験者間に CL/F 又は V/F の統計学的に有意な差は認められなかった。

これらのデータからは、2 種類の上市後の使用予定製剤を用いた自己注射の裏付けが得られた。

2.3.3 投与部位に関するデータ

主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）では、側腹壁、上腕又は大腿上部の外側に投与可能であった。DV0004 試験では大腿部又は腹部への BKZ の皮下自己注射を評価した。上腕への自己注射は不都合（特に手の器用さに制限のある患者）があるため、DV0004 試験では評価しなかった。試験期間中、投与部位は順に変更することが推奨された。

大腿部に投与した場合と腹部に投与した場合で、認められた血漿中 BKZ 濃度トラフ値は同程度であり、投与部位の違いは血漿中 BKZ 濃度トラフ値に大きな影響を及ぼさないことが示された。また、DV0004 試験で大腿部に自己注射した場合と腹部に自己注射した場合に認められた血漿中 BKZ 濃度トラフ値は主要な第 III 相臨床試験で認められた濃度範囲内であった（M2.7.1.2.2.2 項）。

これらのデータからは、2 種類の上市後の使用予定製剤を用いた大腿部又は腹部への自己注射の裏付けが得られた。

2.3.4 日本人被験者の自己注射に関するデータ

進行中の AS0014 試験（nr-axSpA 又は AS を有し、第 III 相 PBO 対照試験である AS0010 試験又は AS0011 試験を完了した被験者を対象とした第 III 相非盲検継続投与試験）では、自己注射による投薬が実施されている。被験者は中間来院（Week 20、24、32、36、44、48、56、60、68、72、80、84、92、96、104 及び 108）時に在宅での自己注射を選択できるが、その他の来院（Week 0、4、8、12、16、28、40、52、64、76、88 及び 100）時には医療従事者が治験薬を投与する。

主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）と同様、AS0014 試験では医療従事者又は介護者が治験薬を投与する場合、側腹壁、上腕又は大腿上部の外側に投与可能であった。上腕への自己注射は不都合（特に手の器用さに制限のある患者）があるため、AS0014 試験では、患者自身による上腕部への投与は行われなかった。

axSpA を有する日本人被験者の自己注射に関するデータを解析し、結果を 4.4.1 項及び 5.4.3.5 項に示した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

BKZ の臨床薬理プログラムでは、健康被験者及び axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する被験者を対象とした第 I 相、第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータに基づき、BKZ の PK、PD、免疫原性、用量-曝露-反応関係及び用量-曝露-安全性特性を評価した。BKZ の臨床開発プログラム全体を通じて、PD 評価には臨床反応（ASAS）を用い、ASAS を考慮した PK/PD モデル解析を行った。

3.1 BKZ の臨床薬理

axSpA（AS 及び nr-axSpA）を適応症とした BKZ の臨床開発プログラムの一環として、以下に示す 6 試験の臨床試験を実施し、PK 解析に用いた（M2.7.2-axSpA 表 1-1）。

- 中国での axSpA を対象とした臨床開発プログラムを裏付けるために実施した、中国人健康被験者を対象とし BKZ の PK、安全性及び忍容性を評価した第 I 相臨床試験 1 試験（UP0067 試験）
- BKZ の PK、PD 及び免疫原性に関する補助的データを示した、axSpA を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相有効性及び安全性試験 5 試験（AS0008 試験、AS0009 試験、AS0013 試験、AS0010 試験及び AS0011 試験）。これらの臨床試験の概要は、臨床的有効性の概要（M2.7.3-axSpA）及び臨床的安全性の概要（M2.7.4-axSpA）に示した

PsA を有する被験者を対象とした、BKZ の自己注射用製剤の臨床使用を評価するサブスタディ 1 試験（DV0004 試験）を安全かつ効果的な自己注射の可能性を裏付けるために実施し、M2.7.1 に示した。2.3 項に記載のとおり、DV0004 試験の結果は axSpA 患者集団への外挿が可能であると考えられる。

以下に示す母集団 PK 及び PK/PD 解析を完了した。

- 第 II 相臨床試験終了時に行った、血漿中 BKZ 濃度と ASAS 改善率の間の用量-曝露-反応関係の確立のための PK 解析（M2.7.2-axSpA 2.2.4.1 項）及び用量反応解析（M2.7.2-axSpA 2.2.4.2 項）（CL0536 解析）
- 第 III 相臨床試験終了時にデータを更新して行った、血漿中 BKZ 濃度と ASAS 改善率の間の用量-曝露-反応関係の確立のための PK 解析（CL0538 解析、M2.7.2-axSpA 2.2.5.1 項）及び用

量反応解析（CL0539 解析、M2.7.2-axSpA 2.2.5.2 項）。これらのモデル解析は Week 24 データカットオフ時点のデータに基づいており、承認申請時からの更新はない。

免疫原性の全評価並びに免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響については、免疫原性に関する統合概要（ISI）及び ISI-Update に示し、その要約を M2.7.2-axSpA 3.6 項に示した。

3.2　BKZ の薬物動態

axSpA を有する被験者では、反復皮下投与後の血漿中 BKZ 濃度は検討した用量範囲（16～320mg）で用量比例的に上昇した。第 III 相臨床試験の血漿中 BKZ 濃度データを有する日本人被験者数が少なかったため（AS0010 試験 11 例、AS0011 試験 12 例）、全体集団と比較して結果の解釈には注意が必要であるものの、日本人集団で認められた血漿中 BKZ 濃度は、BKZ 160mg Q4W 投与後の全体集団で認められたものと一致し、血漿中 BKZ 濃度トラフ値は Week 16 までに定常状態に達し、Week 52 まで維持された（AS0010 Final CSR Table 20.1.1.J、AS0011 Final CSR Table 20.1.1J）。

母集団 PK 最終モデルでは、疾患適応症［axSpA（AS 及び nr-axSpA）、PsA 及び尋常性乾癬）］の PK データが適切に記述された。体重 84kg（PK データセットの体重の中央値）の典型的な被験者の CL/F は 0.343L/日、V/F は 11.2L と推定され、算出された $t_{1/2}$ は 22.5 日であった。

母集団 PK モデルでは、共変量として体重、年齢、性別、人種／地域、疾患適応症、罹病期間、ベースラインの併用薬（csDMARD 及び副腎皮質ステロイド薬等）、過去の生物学的製剤の使用、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況、抗 BKZ 抗体価、ベースラインの hs-CRP 並びにベースラインの肝機能を検討した。母集団 PK 最終モデルに含めた共変量は、体重（CL/F 及び V/F の共変量）及び人種（CL/F の共変量）であった。axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者間で、CL/F 又は V/F に統計学的に有意な差は認められなかった。

尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出された臨床薬理プログラムから得られた主な結果は、初回承認申請資料 M2.7.2 に示した。

PK／PD 解析

血漿中 BKZ 濃度と ASAS 改善率間の用量-曝露-反応関係が確立され、axSpA 患者に対し BKZ 160mg を Q4W で投与することの妥当性が裏付けられた。母集団 PK モデルにおいて、人種及び体重は統計学的に有意な共変量であったが、用量-曝露-反応モデルに基づくシミュレーションで、異なる人種又は体重範囲の集団で用量調整の必要はないことが示された（M2.7.2-axSpA 2.2.5.2 項）。人種及び体重が BKZ の PK 及び PD に及ぼす影響については、それぞれ M2.7.2-axSpA 3.4.3 項及び M2.7.2-axSpA 3.4.6 項に要約した。

Week 24 及び 52 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、すべての有害事象、感染症又はカンジダ感染症の発現率の臨床的に重要な上昇に関連しないことが示された。これらの有害事象の発現率の間に明確な傾向は認められなかった（M2.7.2-axSpA 2.2.6 項）。

製品情報に関連する臨床薬理試験（初回承認申請時に提示した試験を含む）

健康被験者を対象とした UP0034 試験で、インフルエンザワクチンの抗体産生に及ぼす BKZ の影響について評価した。UP0034 試験の結果から、BKZ はインフルエンザワクチンの抗体産生に影響を及ぼさないことが示された。そのため、BKZ の治療を受ける患者に対する不活化ワクチン又は非生ワクチンの投与は可能であると考えられる（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.3）。

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

3.3　X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎を有する被験者の免疫原性

すべての臨床試験で抗 BKZ 抗体の有無を評価した。第 III 相臨床試験では、抗 BKZ 抗体によって BKZ の標的である IL-17 との結合が中和されるか否かを評価するため、抗 BKZ 抗体アッセイ法に IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーに特異的な競合リガンド結合中和抗体アッセイ法が更に追加された。第 III 相臨床試験の免疫原性の併合データに関する評価は、ISI Section 6.3 及び ISI Update Section 6.3 に示し、M2.7.2-axSpA 3.6 項に要約した。中国人被験者の免疫原性データを併合解析に用いることができなかったため、中国人被験者は免疫原性の解析から除外した。

治験薬投与後に発現した抗 BKZ 抗体は、投与開始早期の Week 4（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）に認められ、発現累積数は経時的に増加した。ほとんどの抗 BKZ 抗体陽性は Week 36 までに認められた。

axSpA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の併合解析の結果、BKZ 160mg Q4W を投与した時の全体の抗 BKZ 抗体発現率は、投与 16 週間後で 31.3%、52 週間後で 45.4%であった。BKZ 160mg Q4W 群の全体の中和抗体発現率は、投与 16 週間後で 11.8%、52 週間後で 21.7%であった。多くの被験者が、IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーの両方に対して陽性であった。

axSpA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の併合解析で、治験薬投与前の抗 BKZ 抗体の保有率は低く（4.8%）、治験薬投与前に抗 BKZ 抗体陽性で投与後に抗 BKZ 抗体価が上昇した被験者はわずかであった。このため、BKZ が治験薬投与前から存在する抗 BKZ 抗体に及ぼす影響は限定的であることが示された。

axSpA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の併合解析では、抗 BKZ 抗体の発現は Week 52 までの血漿中 BKZ 濃度に影響を及ぼさなかった。中和抗体陽性被験者の Week 16 以降の血漿中 BKZ 濃度は抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較してわずかに低くなることが示された。しかし、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況並びに抗 BKZ 抗体の抗体価は、BKZ の曝露量に対する臨床的に重要な共変量ではなかった（CL0538 解析）。

axSpA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の併合解析では、主な有効性評価項目である Week 16 の ASAS40 及び ASAS20 改善率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して抗 BKZ 抗体陽性被験者ではわずかに低く、中和抗体陽性被験者又は抗 BKZ 抗体の抗体価が高い被験者では低かった。中和抗体陽性被験者及び抗体価別の各層の被験者数は少ないため、結果の解釈には限界がある。BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16 以降、抗 BKZ 抗体陽性被験者及び中和抗体陽性被験者共

に ASAS 改善率が低かった。PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、BKZ 投与開始 36 週間後（ほとんどの抗 BKZ 抗体陽性が認められた時点）の Week 52 にこの傾向は認められなかった。抗 BKZ 抗体陽性被験者及び中和抗体陽性被験者の Week 52 の ASAS40 改善率は 55%超であり、全体集団の結果と一致していた。曝露-反応関係を評価した母集団 PK/PD 解析で、抗 BKZ 抗体及び中和抗体発現状況は ASAS 改善率の統計学的に有意な共変量ではないことが示された（M2.7.2-axSpA 2.2.5.2 項）。また、抗 BKZ 抗体又は中和抗体陽性は BKZ の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示され、過敏性反応に該当する有害事象の臨床的に重要な増加も認められなかった（ISI Section 8）。

全体的に、抗 BKZ 抗体及び中和抗体は、axSpA を有する被験者に BKZ を投与した時の有効性（Week 52 までの ASAS 改善率で評価）及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された（ISI Section 8）。

個々の第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の日本人集団の被験者数は少なかったものの、日本人集団における抗 BKZ 抗体及び中和抗体陽性被験者の割合は、全体集団と同程度であった（AS0010 Final CSR Section 10.5、AS0011 Final CSR Section 10.5、M2.7.6-axSpA、ISI Section 3.2.3）。

3.4　用法・用量選択の根拠

予定される臨床用法・用量の選択では、多くの nr-axSpA 又は AS 患者に、安全性を損なうことなく、速やかな臨床反応、臨床ベネフィットの最大化及び臨床反応の持続性を提供できる用法・用量を確認することを目的とした。

全体的なデータに基づき、axSpA を有する成人患者に対する BKZ の推奨用法・用量を 160mg Q4W 投与とした。

3.4.1　体軸性脊椎関節炎を有する被験者における推奨用量

第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の有効性の併合解析（Pool EA1、ISE-axSpA Section 4.1.1）の結果から、PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で、導入期間の有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）に統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた。Week 16 の ASAS40 改善率は、BKZ を投与した被験者で 45.8%、PBO を投与した被験者で 21.9%であった（ISE-axSpA Section 5.2.1.1）。各試験の疾患適応症別［nr-axSpA（AS0010 試験）及び AS（AS0011 試験）］の結果も、併合解析の結果と同様であった（ISE-axSpA Section 3.1.1.5.1.1、Section 3.1.2.5.1.1）。

地域、ASDAS 及び BMI を除く多くの部分集団（年齢、性別、人種、罹病期間、ベースラインの体重、過去の TNFα 阻害薬の使用、ベースラインの csDMARD 及び副腎皮質ステロイドの使用、HLA-B27 並びにベースラインの hs-CRP）で、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 の ASAS40 改善率に一貫した臨床的に意義のある改善が認められた（ISE-axSpA Section 5.3.1）。

有効性の併合解析（Pool EA2）の結果、BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 から 52 まで臨床反応の改善又は維持が認められた。PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16 に BKZ 投与に切替え後 Week 24 までに様々な有効性評価項目において顕著な改善が認められ、Week 52 まで改善の持続又は更なる改善が認められた。この改善は BKZ 160mg Q4W 群で Week 24 又は 52 に認められた改善と同程度であった。Pool EA2 には BMI が 30kg/m^2 以上の被験者も含まれており、維持期間に十分

な ASAS40 改善が認められ（M2.7.3-axSpA 3.3.3 項）、全体集団の Week 52 の改善率に近い値となった（M2.7.3-axSpA 3.2.3.1 項）。

3.4.2 第 III 相臨床試験の用量選択に用いた母集団 PK/PD 解析

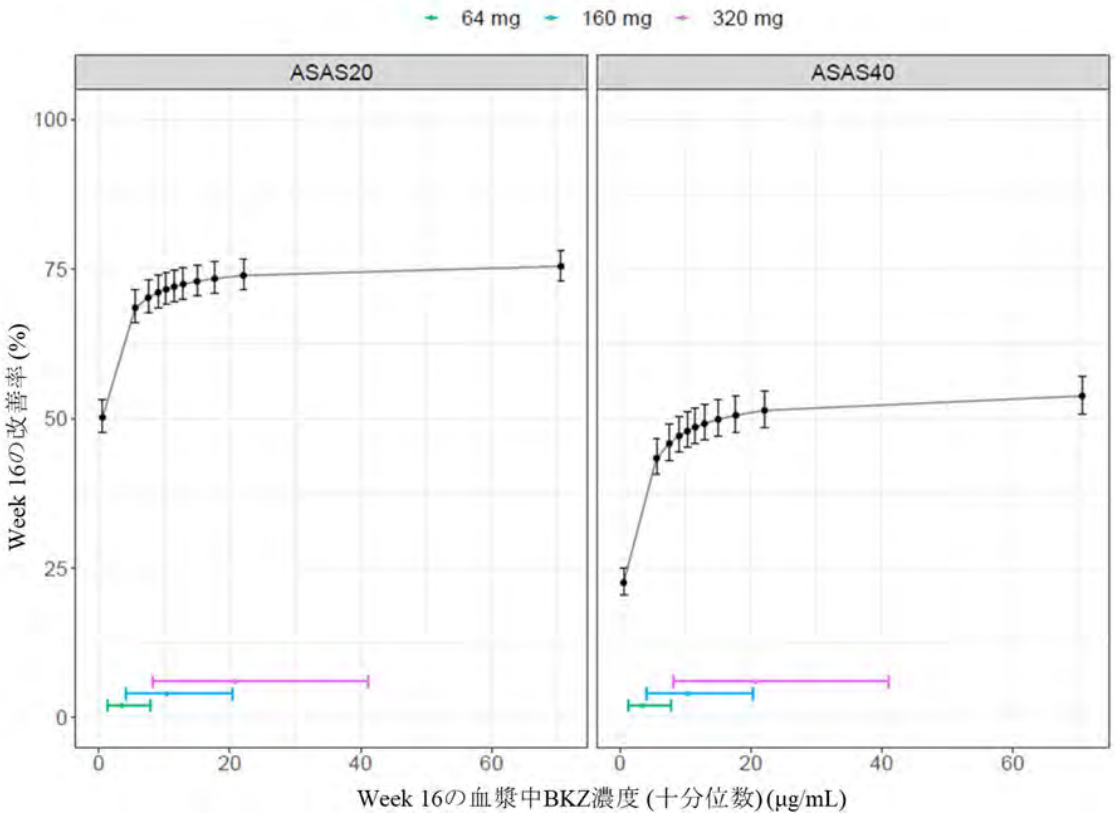
Week 16 の ASAS20 及び ASAS40 改善率のシミュレーション結果を、血漿中 BKZ 濃度及び BKZ の用量別に、それぞれ図 3-1 及び図 3-2 に示した。

血漿中 BKZ 濃度と ASAS 改善率の関係を記述するため、第 II 相臨床試験（AS0008 試験）及び第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の ASAS 改善率の併合データを用いて PK/PD 解析を実施し、ASAS 改善率に影響する可能性のある共変量を評価した（M2.7.2-axSpA 2.2.5.2 項）。シミュレーションの結果、BKZ 160mg Q4W 投与により、axSpA 患者の多くで、定常状態の血漿中 BKZ 濃度が曝露-反応曲線がプラトーとなる付近で維持されることが示され、BKZ 160mg Q4W 投与は ASAS 改善率を最大化するために適切な用法・用量であることが確認された。低用量（BKZ 64mg Q4W 投与）では、多くの被験者で血漿中 BKZ 濃度が低く（BKZ 64mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度の中央値よりも低く）、Week 16 の ASAS 改善率が低くなると予測された。ASAS 改善率に対する PK 及び PK/PD のいずれの共変量の影響も、用量調整により低下することはないと考えられた。

また、第 III 相臨床試験で、BKZ 160mg Q4W を投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、有害事象又は感染症に該当する有害事象の発現率の臨床的に重要な上昇に関連しないことが示された（M2.7.2-axSpA 2.2.6 項）。第 IIb 相臨床試験（AS0008 試験）では BKZ 320mg Q4W までの用量が検討され、いずれの用量も忍容性は良好であり、予想外の懸念すべき安全性上の徴候は認められなかった（AS0008 CSR Section 11）。

以上のことから、安全性、有効性及び PK/PD の臨床データに基づき、axSpA 成人患者に対する BKZ の推奨用量を 160mg Q4W とすることが妥当であると考えられた。

図 3-1　Week 16 の血漿中 BKZ 濃度（十分位数）に対する Week 16 の ASAS 改善達成確率のシミュレーション–CL0539 解析

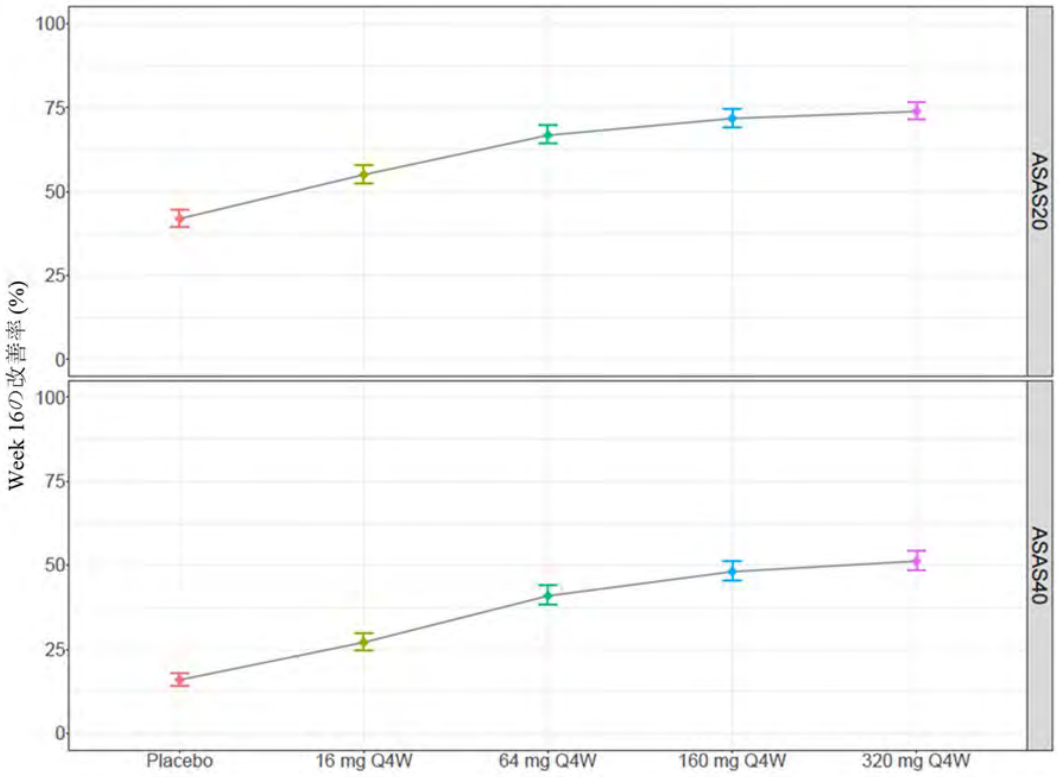


BKZ：ビメキズマブ、PI：予測区間

Note: The points and the vertical error bars represent the median and 95% PI of the mean response rates for each concentration. The evaluated concentrations are the minimum, maximum and deciles of the observed Week 16 trough concentrations in the 64mg, 160mg, and 320mg dose groups in the axSpA population in the PK analysis data set (0.6μg/mL to 70.6μg/mL). The colored horizontal error bars represent the range of concentrations at all time points (excluding safety follow-up) in each dose group (5th to 95th percentile range, and the dot represents the median). The plot is based on 591 bootstrap samples of 591 simulated study participants for each concentration decile.

Data source: CL0539 Figure 13

図 3-2　BKZ の用量に対する Week 16 の ASAS 改善達成確率のシミュレーション−CL0539 解析



BKZ：ビメキズマブ
Note: The points and the vertical error bars represent the median and 95% prediction interval of the mean probabilities for each dose group. The plot is based on 591 bootstrap samples of 591 simulated study participants for each dose.
Data source: CL0539 Figure 11

4.　有効性の概括評価

本承認申請資料に示した主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）のデータから、axSpA（nr-axSpA 及び AS）の疾患徴候（ASAS40 改善率並びにそのコンポーネントである背部痛、朝のこわばり、身体機能及び疾患活動性で評価）に臨床的に意義のある改善が認められた。また、その他の厳格な評価項目［Assessment of SpondyloArthritis International Society partial remission（ASAS-PR）改善率、Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement（ASDAS-MI）改善率及び ASDAS 2.1 未満（「低疾患活動性」又は「疾患活動性なし」）の達成等］にも、BKZ 投与後に頑健な改善が認められた。改善は速やかで、様々な評価項目について nr-axSpA 及び AS で一貫した結果が認められ、axSpA の両疾患に対する BKZ のベネフィットが更に支持された。臨床試験は十分な検出力を有し、治療対象となる患者集団を適切に反映していた。BKZ の主な臨床的ベネフィットは BKZ 独自の作用機序（IL-17A 及び IL-17F の両方を選択的かつ強力に阻害）に由来し、疾患活動性の改善、炎症の抑制、可動性及び全体的な身体機能の改善並びに被験者による日常的な活動の再開及び労働生産性の改善が頑健に示された。

完了した AS0010 試験及び AS0011 試験の長期データ（Week 52 まで）から、BKZ 160mg Q4W 投与により Week 16 に認められた有効性の結果は、Week 52（1 年間）まで更に改善又は持続することが示された。

その他の有効性の補助的データとして、AS を有する被験者を対象とした第 IIb 相臨床試験（AS0008 試験）及び当該試験に対応する第 IIb 相長期有効性試験（AS0009 試験）の結果を、それ

ぞれ M2.7.3-axSpA 2.2.1 項及び M2.7.3-axSpA 2.3.1 項に示した。BKZ を 3 年間投与した時のデータから、疾患活動性に関連する臨床的に意義のある評価項目及び患者による評価（ASAS40 改善率、ASAS-PR 改善率、可動性、日常の身体機能及び健康関連 QOL 等）のいずれについても、BKZ 初回投与後に認められた速やかな改善が長期間維持されることが示された（AS0009 Interim CSR Section 9.4）。結論として、慢性疾患である axSpA を有する患者は、BKZ の投与から長期間のベネフィットを得られると考えられる。

探索的な第 IIa 相臨床試験である AS0013 試験については、ISE-axSpA Section 3.4.1 に示した。

4.1 主な試験デザイン（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）

主要な第 III 相臨床試験の概要を 1.4 項及び M2.7.3-axSpA 2.1 項に示した。

4.1.1 試験デザイン

2 つの主要な臨床試験は、axSpA に含まれるすべての疾患を網羅し、標準治療を受けているにも関わらず nr-axSpA 又は AS を有する被験者を対象として BKZ の有効性及び安全性を評価する、包括的な臨床開発プログラムの一部である。両試験共に、TNFα 阻害薬による治療経験の有無に関わらず、被験者を組み入れた。

本承認申請では、BKZ の有効性及び安全性を検討するため、両試験のデザインに無作為化、二重盲検、PBO 対照を選択した。AS0010 試験及び AS0011 試験共に、PBO と比較した時の BKZ の有効性を示し、速やかかつ意義のある BKZ の治療効果を頑健に示すため、16 週間の二重盲検期間を設定した。また、導入期間以降の長期安全性及び有効性データの収集と合わせ、導入期間に達成された BKZ の臨床反応の維持に関するデータを提示できるように（慢性疾患に対する治療の観点から非常に重要）、維持期間を設定し、治療期間を 52 週までとした。

両試験共に、Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者の治療効果について、ベースラインから BKZ 160mg Q4W 投与を継続した被験者と共に評価した。

AS0011 試験では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群への無作為化の比率が不均衡（2：1）であった。このため BKZ 160mg Q4W 群では、無作為化の比率が均衡（1：1）であった nr-axSpA を有する被験者と比較して、AS を有する被験者の割合が大きかった。

無作為化時の層別因子は、地域（AS0010 試験及び AS0011 試験）、仙腸関節炎の有無（MRI で評価）及び CRP の上昇（AS0010 試験）並びに TNFα 阻害薬の使用経験（AS0011 試験）であった。

被験者集団は、axSpA に含まれるすべての疾患の患者集団の特性を反映していた。AS0011 試験では X 線所見から仙腸関節炎が確定した AS（X 線基準を満たす axSpA）を有する被験者を対象とし、AS0010 試験では改訂 NY 基準に該当する仙腸関節炎が X 線所見から認められない nr-axSpA を有する被験者を適格としたが、その他の適格性基準は両試験で同様であった。このため、axSpA に含まれるすべての疾患に対する BKZ の治療効果について、両試験の被験者集団を用いて評価することが可能であった。両試験の主な選択基準は、18 歳以上の成人男性及び女性、スクリーニングの 3 ヵ月以上前から背部痛を有する者、発症年齢が 45 歳未満である者、中等度～重度の活動性疾患［BASDAI 総スコアが 4 以上かつ脊椎痛スコア（BASDAI の質問 2 の 0～10 の NRS）が 4 以上］を有する者、及び 2 種類の NSAID の治療を受けて効果不十分、NSAID を用いた治療に対する

不耐性又は禁忌の既往がある者であった。過去の生物学的製剤の使用経験の有無は適格性基準ではなかったが、IL-17A 阻害薬の使用経験を有する被験者については除外した。TNFα 阻害薬の使用経験（1 種類まで）を有する被験者については、TNFα 阻害薬に対して効果不十分又は不耐性の既往がある場合に組入れ可能とした。全体的に、適格性基準は axSpA を適応とした他剤の臨床試験と同様であった。

AS0010 試験（nr-axSpA）及び AS0011 試験（AS）の被験者集団の明らかな違いを以下に示した。

- AS0010 試験では nr-axSpA を有する被験者を対象とし、主な適格性基準に加え、ASAS 分類基準（家族歴及び NSAID に対する良好な反応性は含まない）に該当する axSpA を有する者、仙腸関節の X 線検査（中央読影）で改訂 NY 基準に該当する仙腸関節炎（両側 2 度以上又は片側 3 度以上）が認められない者、及び MRI による仙腸関節の評価又は CRP の上昇から客観的に炎症の徴候及び症状が認められる者を適格とした
- AS0011 試験では AS を有する被験者を対象とし、主な適格性基準に加え、X 線所見の記録を含む AS の改訂 NY 基準（1984）から、AS を有すると診断された者を適格とした

4.1.2　有効性評価項目

2 つの主要な臨床試験の主要及び副次有効性評価項目を表 4-1 に示した。その他の有効性評価項目については、個々の Week 24 CSR 及び M2.7.6-axSpA に一覧を示した。

BKZ の有効性については、患者が報告した中核的な症状、身体機能及び健康関連 QOL に対する効果から評価すると共に、炎症及び脊椎の可動性の客観的な徴候及び症状で評価した。両試験共に同一の有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）を用い、このことは第 III 相臨床開発プログラム開始前の規制当局との治験相談で許容された。主要、副次及びその他の有効性評価項目は、axSpA を適応とした他剤の臨床試験で用いられている評価項目と一致しており、BKZ の有効性の頑健なエビデンス（改善の速さ、深さ、広範さ及び持続性を含む）の確立に適していると考えられた。いずれの評価項目も広く受け入れられていると考えられる。

表 4-1　主要及び副次有効性評価項目

Week 16 の評価項目	検定順序に含まれる評価項目 (あり/なし)	
	AS0010 試験	AS0011 試験
主要評価項目		
ASAS40 改善率	あり	あり
副次評価項目		
TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における ASAS40 改善率	なし	あり
ASAS20 改善率	あり	あり
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量	あり	あり
ASAS-PR 改善率	あり	あり
ASDAS-MI 改善率	あり	あり
ASAS5/6 改善率	あり	あり
BASFI スコアのベースラインからの変化量	あり	あり
夜間の脊椎痛スコア (NRS に基づく) のベースラインからの変化量	あり	あり
ASQoL スコアのベースラインからの変化量	あり	あり
SF-36 の PCS のベースラインからの変化量	あり	あり
BASMI スコアのベースラインからの変化量	なし	あり
ベースラインに付着部炎を有する被験者における MASES のベースラインからの変化量	なし	なし

Week 16 の評価項目	検定順序に含まれる評価項目 (あり/なし)	
	AS0010 試験	AS0011 試験
ベースラインに付着部炎を有する被験者における付着部炎が消失した被験者の割合 (MASES)	なし	なし

4.1.3　統計手法

主要な第 III 相臨床試験

統計解析手法には標準的で規制当局のガイダンスに則したものを用いた。主要解析では、欠測値の補完に non-responder imputation（NRI）法を用いた。二値変数の解析については estimand framework に基づき検討し、治験薬の投与中止（理由を問わない）を中間事象と見なした。中間事象後のデータ又は理由を問わないデータの欠測については、被験者が改善を達成しなかったものとして扱った。このため、本解析の estimand framework は NRI と同等である。欠測値の取扱い方法及び主要な第 III 相臨床試験の個々の試験データに対して実施した多重性の制御についての詳細は、各試験の統計解析計画書（SAP）に示した（AS0010 SAP、AS0011 SAP）。

部分集団解析を支持する主な有効性併合解析（Pool EA1）の概要を表 4-2 に示した。

特定の部分集団に対する有効性を検討すると共に、併合した被験者集団を用いてより正確な BKZ の治療効果を推定するため、AS0010 試験及び AS0011 試験のデータを併合した。併合データの統計解析については、axSpA における統合解析計画書（ISAP-axSpA）に示した。

また、Pool EA1（16 週間）よりも長期間にわたる治療の有効性を検討するため、AS0010 試験及び AS0011 試験から得られた Week 52 までの有効性データを併合し、Pool EA2 とした。

表 4-2　有効性併合解析の概要

併合解析対象集団	併合した臨床試験	併合した投与群	併合した試験期間	併合解析の目的
EA1	AS0010 試験 AS0011 試験	BKZ 160mg Q4W 群 PBO 群	二重盲検期間 (Week 0～16)	axSpA に含まれるすべての疾患及び関連する部分集団を対象に、BKZ の正確な治療効果を PBO と比較し検討する
EA2	AS0010 試験 AS0011 試験	BKZ 160mg Q4W 群 PBO/BKZ 160mg Q4W 群 (Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切替え)	導入期間 (Week 0～16) 維持期間 (Week 16～52)	axSpA に含まれるすべての疾患及び関連する部分集団を対象に、52 週間の BKZ の治療効果、及び PBO 導入治療後 36 週間の BKZ の治療効果を検討する

axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Source: ISAP Table 3-1、Efficacy Update ISAP Table 3-1

4.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）

北米、西欧、東欧／中欧及びアジアで登録された合計 586 例の axSpA を有する被験者が第 III 相臨床試験に無作為化され、これらの地域の axSpA の患者集団が反映された。Pool EA1 の多くの被験者は東欧（52.4%）及び北米／西欧（32.4%）から参加した。合計 349 例（AS0010 試験 128 例、

AS0011 試験 221 例）が、ベースラインで BKZ 160mg Q4W 群に無作為化された（ISE-axSpA Table 5-1）。ベースラインで PBO 群に無作為化された被験者は、Week 16 に BKZ 投与に切り替えた。AS0010 試験では nr-axSpA を有する 116 例、AS0011 試験では AS を有する 109 例が、それぞれ PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた（ISE-axSpA Table 3-3、ISE-axSpA Table 3-25）。

Pool EA1 では、被験者の平均年齢は 39.5 歳であり、約 3 分の 2（68.3%）が 45 歳未満であった。65 歳以上の被験者は少数（2.9%）であり、axSpA の全体的な患者集団と一致した。多くの被験者が男性（64.5%）及び白人（82.9%）であった。体重及び BMI の平均値は、それぞれ 80.64kg 及び 27.10kg/m^2 であった。多くの被験者（86.2%）は、TNFα 阻害薬による治療経験がなかった（ISE-axSpA Table 5-1）。

人口統計学的特性は Pool EA1 の投与群間でおおむね均衡していたが、男性の割合には BKZ 160mg Q4W 群（66.8%）及び PBO 群（61.2%）で若干の不均衡が認められた。AS0011 試験での無作為化の割合が不均衡（2：1）であった結果、併合した BKZ 160mg Q4W 群では AS の被験者集団（男性を多く含む）が大きくなったため、BKZ 160mg Q4W 群で男性の割合が大きくなった。臨床試験に参加した被験者の地域別の割合は、投与群間で同程度であった（地域は無作為化時の層別因子であった）（ISE-axSpA Table 5-1）。

ベースラインの疾患特性も両試験で同様であり、適格性基準並びに nr-axSpA 及び AS を有する被験者集団（生物学的製剤の治療対象として適切な患者集団）を反映していた。ベースラインの疾患特性及び疾患の重症度は、投与群間及び臨床試験間で均衡しており、標準治療を受けているにも関わらず疾病負荷が大きい当該疾患患者の特性を反映していた。

全体的に、これらの被験者特性は、治療対象となる AS 患者集団及び nr-axSpA 患者集団における BKZ の有効性評価に適していた。

更なる詳細は、M2.7.3-axSpA 3.1.1 項及び M2.7.3-axSpA 3.1.2 項に示した。

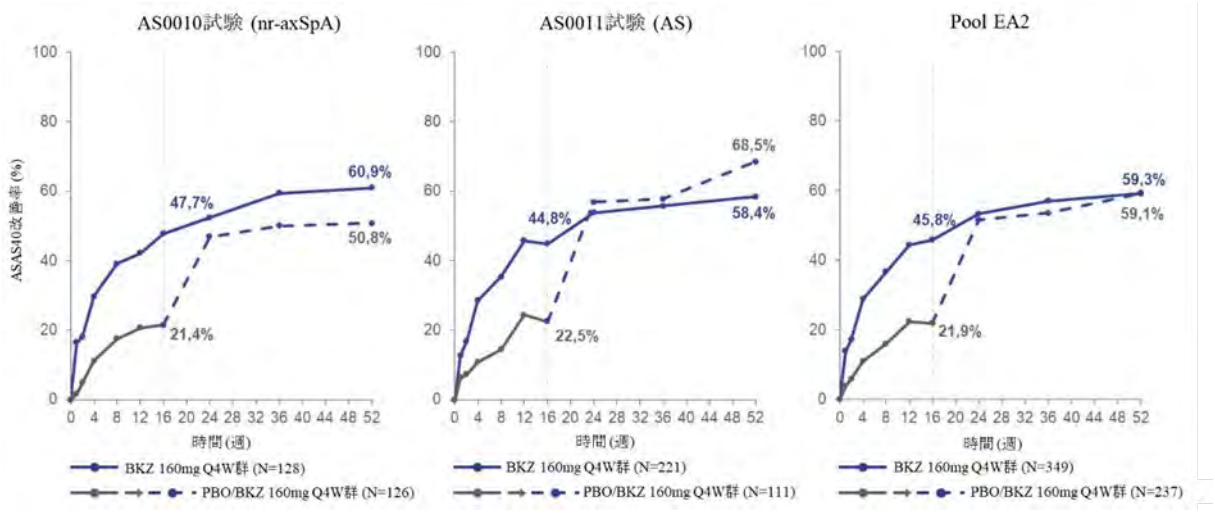
4.3　主要な第 III 相臨床試験の有効性の結果（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）

2 つの主要な第 III 相臨床試験の導入期間の主要な有効性評価項目の Week 16 の結果の要約を表 4-3 に、Week 52 までの ASAS40 改善率を図 4-1 に示した。

両試験の個々の有効性の結果は M2.7.3-axSpA 2.1 項に示し、本項では結果の要約を示した。両試験の個々の結果は併合解析でも支持された（Pool EA1 及び Pool EA2、M2.7.3-axSpA 3 項）。

AS0010 試験及び AS0011 試験の主要評価項目及び順位付けされたすべての副次評価項目の結果から、PBO 投与に対する BKZ 投与の優越性が一貫して認められ、BKZ が nr-axSpA 及び AS を有する被験者に対して頑健かつ速やかで、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善をもたらすことが示された。

図 4-1　Week 52 までの ASAS40 改善率（ロジスティック回帰モデル）–AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2（NRI）



AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、nr-axSpA：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Based on data sources: AS0010 Final CSR Figure 5, AS0010 Final CSR Table 8.4.3, AS0011 Final CSR Figure 5, AS0011 Final CSR Table 8.4.3、Efficacy Update Table 7.4.1

表 4-3　第 III 相臨床試験及び Pool EA1 の導入期間の Week 16 の臨床反応の要約−RS（NRI、RBMI）

評価項目	AS0010 試験			AS0011 試験			Pool EA1		
	PBO 群 N=126 [a]	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 [a]	p 値 [b]	PBO 群 N=111 [a]	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 [a]	p 値 [b]	PBO 群 N=237 [a]	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 [a]	p 値 [b]
有効性主要評価項目									
ASAS40 改善率、n (%)	27 (21.4)	61 (47.7)	<0.001	25 (22.5)	99 (44.8)	<0.001	52 (21.9)	160 (45.8)	<0.001
有効性副次評価項目									
TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における ASAS40 改善率、n (%)[c]	25 (22.9) N=109	55 (46.6) N=118	0.0002	22 (23.4) N=94	84 (45.7) N=184	<0.001	47 (23.2) N=203	139 (46.0) N=302	<0.001
ASAS20 改善率、n (%)	48 (38.1)	88 (68.8)	<0.001	48 (43.2)	146 (66.1)	<0.001	96 (40.5)	234 (67.0)	<0.001
BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−1.55 (0.22)	−3.07 (0.21)	<0.001	−1.70 (0.21)	−2.74 (0.17)	<0.001	−1.62 (0.139)	−2.87 (0.119)	<0.001
ASAS-PR 改善率、n (%)	9 (7.1)	33 (25.8)	<0.001	8 (7.2)	53 (24.0)	<0.001	17 (7.2)	86 (24.6)	<0.001
ASDAS-MI 改善率、n (%)	9 (7.1)	35 (27.3)	<0.001	6 (5.4)	57 (25.8)	<0.001	15 (6.3)	92 (26.4)	<0.001
ASAS5/6 改善率、n (%)	26 (20.6)	58 (45.3)	<0.001	21 (18.9)	109 (49.3)	<0.001	47 (19.8)	167 (47.9)	<0.001
BASFI スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−0.91 (0.22)	−2.39 (0.21)	<0.001	−0.95 (0.20)	−2.00 (0.16)	<0.001	−0.98 (0.135)	−2.23 (0.116)	<0.001
夜間の脊椎痛スコア (NRS に基づく) のベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−1.71 (0.27)	−3.51 (0.25)	<0.001	−1.68 (0.25)	−3.16 (0.20)	<0.001	−1.65 (0.165)	−3.28 (0.142)	<0.001
ASQoL スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−2.30 (0.43)	−4.94 (0.42)	<0.001	−3.07 (0.41)	−4.59 (0.32)	<0.001	−2.70 (0.271)	−4.76 (0.232)	<0.001
SF-36 の PCS のベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	5.36 (0.79)	9.32 (0.76)	<0.001	5.17 (0.82)	8.54 (0.67)	<0.001	5.28 (0.515)	8.95 (0.444)	<0.001
BASMI スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差) [c]	−0.11 (0.08)	−0.44 (0.08)	0.0005	−0.17 (0.09)	−0.45 (0.07)	0.006	−0.15 (0.054)	−0.44 (0.046)	<0.001
ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合 (MASES)、n (%)	22 (23.9) N=92	48 (51.1) N=94	<0.001	22 (32.8) N=67	68 (51.5) N=132	0.006	44 (27.7) N=159	116 (51.3) N=226	<0.001

評価項目	AS0010 試験			AS0011 試験			Pool EA1		
	PBO 群 N=126 [a]	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 [a]	p 値 [b]	PBO 群 N=111 [a]	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 [a]	p 値 [b]	PBO 群 N=237 [a]	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 [a]	p 値 [b]
有効性探索的評価項目									
ASDAS-CRP のベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−0.63 (0.08)	−1.49 (0.10)	NA	−0.71 (0.07)	−1.44 (0.07)	NA	−0.67 (0.05)	−1.46 (0.06)	NA
ASDAS 2.1 未満を達成した被験者、n (%)[d]	25 (19.8)	59 (46.1)	NA	19 (17.1)	93 (42.1)	NA	NC	NC	NC
BASDAI50 改善率、n (%)	27 (21.4)	60 (46.9)	NA	29 (26.1)	103 (46.6)	NA	NC	NC	NC
hs-CRP のベースラインに対する比、幾何平均値 (幾何変動係数、%)	0.756 (190.9)	0.439 (238.6)	NA	0.888 (94.0)	0.361 (240.9)	NA	NC	NC	NC
FACIT-疲労サブスケールのスコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	3.9 (0.8)	8.5(0.8)	NA	5.0 (0.7)	8.4 (0.7)	NA	NC	NC	NC
WPAI-SHP のベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)[e]	2.81 (28.88)	−1.38 (32.20)	NA	−1.24 (18.27)	−5.48 (17.71)	NA	NC	NC	NC
ASspiMRI-a (Berlin 改訂) スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−0.14 (1.67)	−0.68 (2.22)	NA	0.00 (1.44)	−2.29 (3.85)	NA	NC	NC	NC
SPARCC 指数のベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−1.45 (9.18)	−6.26 (9.98)	NA	1.13 (6.85)	−5.61 (9.87)	NA	NC	NC	NC
ASAS40 のコンポーネント (BASFI を除く)									
PGADA のベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−1.46 (0.253)	−3.22 (0.241)	<0.001	−1.39 (0.247)	−2.67 (0.196)	<0.001	−1.42 (0.163)	−2.90 (0.138)	<0.001
全般の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−1.80 (0.259)	−3.43 (0.245)	<0.001	−1.71 (0.239)	−3.14 (0.189)	<0.001	−1.81 (0.161)	−3.32 (0.137)	<0.001
BASDAI の質問 5 及び 6 のベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−1.97 (0.254)	−3.70 (0.244)	<0.001	−1.86 (0.231)	−2.99 (0.183)	<0.001	−1.98 (0.158)	−3.38 (0.134)	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、NA：該当せず、NC：算出不能、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RBMI：reference-based 多重代入、RS：無作為化解析対象集団

Note: Adjusted responder rate, Odds ratio, and p-values for the comparison of bimekizumab/placebo have been calculated using logistic regression with factors for treatment, feeder study and region.
Note: NRI uses the composite estimand where study participants having an intercurrent event of treatment discontinuation are set to nonresponse for all subsequent timepoints. All other missing data are set to nonresponse.

評価項目	AS0010 試験			AS0011 試験			Pool EA1		
	PBO 群 N=126 [a]	BKZ 160mg Q4W 群 N=128 [a]	p 値 [b]	PBO 群 N=111 [a]	BKZ 160mg Q4W 群 N=221 [a]	p 値 [b]	PBO 群 N=237 [a]	BKZ 160mg Q4W 群 N=349 [a]	p 値 [b]

Note: In the n (%) row, n represent the number of responder cases at Week 16, and percentages are calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
Note: For each individual component variables of the ASAS40 endpoint, missing data at Week 16 and non-missing data after intercurrent event (which are reset to missing) are imputed using multiple imputation based on a reference-based approach, in which the MI model is based on data from the placebo group.
a The number of study participants differs from overall N for TNFα inhibitor-naïve participants (AS0010: 109 and 118; AS0011: 94 and 184; Pool EA1: 203 and 302 for placebo and bimekizumab 160mg Q4W, respectively) and for participants with enthesitis at Baseline (AS0010: 92 and 94; AS0011: 67 and 132; Pool EA1: 159 and 226 for placebo and bimekizumab 160mg Q4W, respectively).
b p values are nominal for Pool EA1 and all efficacy endpoints not in the predefined hierarchy of AS0010 or AS0011.
c ASAS40 response in TNFα inhibitor-naïve participants and change from Baseline in BASMI are not included in the hierarchy in AS0010.
d ASDAS <2.1 includes ASDAS ≥1.3, <2.1 (low disease activity) and ASDAS <1.3 (inactive disease). NRI is used.
e Data for “Percent time missed due to problem” of the WPAI-SHP are presented.
Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.2.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.2.6, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.2.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.3.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.4.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.5.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.6.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.7.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.8.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.9.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.10.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.11.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.3.2.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.8, AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.12, AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.21, AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.23, AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.27.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.28.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.31, AS0010-post-hoc-tables-ASDAS, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.2.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.2.6, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.2.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.3.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.4.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.5.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.6.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.7.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.8.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.9.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.10.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.11.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.3.2.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.9, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.13, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.22, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.23.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.24, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.28.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.29.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.32, AS0011-post-hoc-tables-ASDAS, ISE Table 7.1.2.1, ISE Table 7.1.2.6, ISE Table 7.2.1.1, ISE Table 7.2.2.1, ISE Table 7.2.3.1, ISE Table 7.2.4.1, ISE Table 7.2.5.1, ISE Table 7.2.6.1, ISE Table 7.2.7.1, ISE Table 7.2.8.1, ISE Table 7.2.9.1, ISE Table 7.2.10.1, ISE Table 7.2.11.1, ISE Table 7.3.2.1, ISE Table 7.4.5

4.3.1 導入期間及び維持期間の有効性

BKZ 投与による体軸性疾患全般に対する明らかな改善

axSpA のすべての疾患（nr-axSpA 及び AS）を有する被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した結果、axSpA の中核的な疾患徴候（脊椎痛及びこわばり）に、PBO と比較して頑健かつ臨床的に意義のある改善及び統計学的に有意な差（$p<0.001$）が認められた（表 4-3）。また、BKZ 投与の結果、すべての順位付けされた副次評価項目について、PBO と比較して臨床的に意義のある改善及び統計学的に有意な差が認められた。事前に規定した検定順序に含まれなかった副次評価項目及び一部のその他の有効性評価項目にも、BKZ 投与後に臨床的に意義のある改善が認められた。2 つの臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）で一貫して認められた Week 16 の有効性主要評価項目（ASAS40 改善率）及び副次有効性評価項目の結果は、併合解析（Pool EA1）からも支持され、BKZ 投与の臨床的に意義のある有効性及び PBO に対する優越性が確認された。Pool EA1 では、Week 16 の ASAS40 改善率は 45.8%であった（表 4-3）。Pool EA1 の有効性のすべての結果の詳細は M2.7.3-axSpA 3.2 項に示した。

BKZ 投与による速やかな改善

axSpA（nr-axSpA 及び AS）の徴候及び症状（背部痛、朝のこわばり、身体機能及び疾患活動性）に対する臨床的に意義のある改善は、BKZ の初回投与後に速やかに認められた。患者の QOL に影響する改善は、投与開始早期の Week 1（AS0010 試験）又は Week 2（AS0011 試験）に速やかに認められ、Week 16 まで持続した。疾患活動性の評価では、nr-axSpA を有する被験者では 1 週間以内、AS を有する被験者では初回投与後 2 週間以内に、PBO と比較して BKZ で明らかな差が認められた。

Week 16 に PBO から BKZ 投与に切り替えた被験者では、Week 24 までに様々な有効性評価項目について顕著な改善が示された。

BKZ 投与による深い改善

厳格な評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率、ASAS-PR 改善率及び ASDAS-MI 改善率）による評価から、二重盲検期間（導入期間）を通じて、BKZ 投与により axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する被験者が PBO と比較して、症状の明らかな改善を伴う頑健な臨床的改善を達成したことが示された。これらの評価項目の改善率は、Week 52 にかけて更に上昇した。更に、半数超の被験者が、BKZ 投与後の Week 52 までに、ASDAS 疾患活動性分類で「低疾患活動性」及び「疾患活動性なし」を示す ASDAS 2.1 未満を達成した。これらの結果から、axSpA に関連する疼痛、朝のこわばり、PGADA 及び日常的な活動のための身体機能に、臨床的に意義のある減少又は改善が示された。

BKZ 投与による炎症の低下

axSpA の炎症は、疾患の活動性及び構造的進行の要因として知られる。BKZ 投与により、炎症（hs-CRP で評価）は投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）から、速やかかつ持続的に抑制された。疾患特異的な領域の炎症を MRI で評価した結果、Week 16 の脊椎［ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコア］及び仙腸関節（SPARCC 指数）の炎症の低下が認められた。

これらの炎症の客観的指標の低下は、炎症の臨床的指標の速やかな改善［朝のこわばりの強さ及び持続時間（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア）の改善が Week 1（AS0010 試験）又は Week 2（AS0011 試験）から認められた］からも支持された。これらの炎症の指標の低下は、Week 52 まで持続した。

BKZ の広範な治療効果及び大きな影響をもたらす病変領域の改善

BKZ 投与により、axSpA の中核的な徴候及び症状に加え、末梢の疾患徴候である付着部炎に対する統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。ベースラインに付着部炎を有する被験者（MASES>0）の約半数で、疼痛を伴う付着部の炎症が完全に消失した。

ぶどう膜は、axSpA に関連する炎症がよく認められる領域であり、羞明、疼痛及び視機能障害を伴い、健康へ大きな負荷を及ぼすぶどう膜炎に至る。炎症の強い抑制に伴い、ぶどう膜炎の有害事象発現率は PBO 群と比較して BKZ 群で低かった。

徴候及び症状、身体機能及び健康関連 QOL の改善を伴う有効性

BKZ 投与により、axSpA の疾病負荷となる中核的な症状（脊椎痛、疲労及びこわばり）の重症度が低下し、脊椎の可動性（BASMI スコア）が改善した。この結果、身体機能（BASFI スコア）及び全体的な健康関連 QOL［SF-36 の身体的側面サマリースコア（PCS）及び ASQoL スコア］が改善し、axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する被験者が日常的な活動を再開し、労働生産性（WPAI-SHP）の改善が認められた。

BKZ 投与による改善の Week 52 までの持続

第 III 相臨床試験の維持期間は Week 16～52 であった。

BKZ 投与後、患者の QOL に影響する axSpA の徴候及び症状に関連する有効性評価項目の PBO を上回る改善は速やかに認められ、Week 16 まで持続し、Week 52 までに同程度の改善又は更なる改善が認められた。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、すべての有効性評価項目について顕著な改善が認められ、Week 52 の改善の程度はベースラインで BKZ 投与に無作為化された被験者が達成した改善と同程度であった（AS0010 Final CSR Section 8.7、AS0011 Final CSR Section 8.7）。ASAS40 改善率の経時的推移を図 4-1 に示した。

4.3.2　有効性の維持

個々の臨床試験及び有効性併合解析の結果から、中等度～重度の axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する成人被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した時、axSpA の徴候及び症状に対して臨床的に意義のある経時的な改善を示すことが認められた。この改善は速やかに認められ、Week 52 まで持続した。axSpA の中核的な症状の重症度が低下したことで、身体機能（BASFI スコア）及び全体的な健康関連 QOL（SF-36 の PCS 及び ASQoL スコア）が改善し、nr-axSpA 及び AS を有する被験者が日常的な活動を再開することができ、労働生産性（WPAI-SHP）が改善した。

BKZ の長期有効性については、AS0009 試験（第 IIb 相 AS0008 試験を補完し、BKZ 160mg Q4W 投与の長期安全性、忍容性及び有効性を評価した非盲検継続投与試験）（1.4 項）でも評価した。

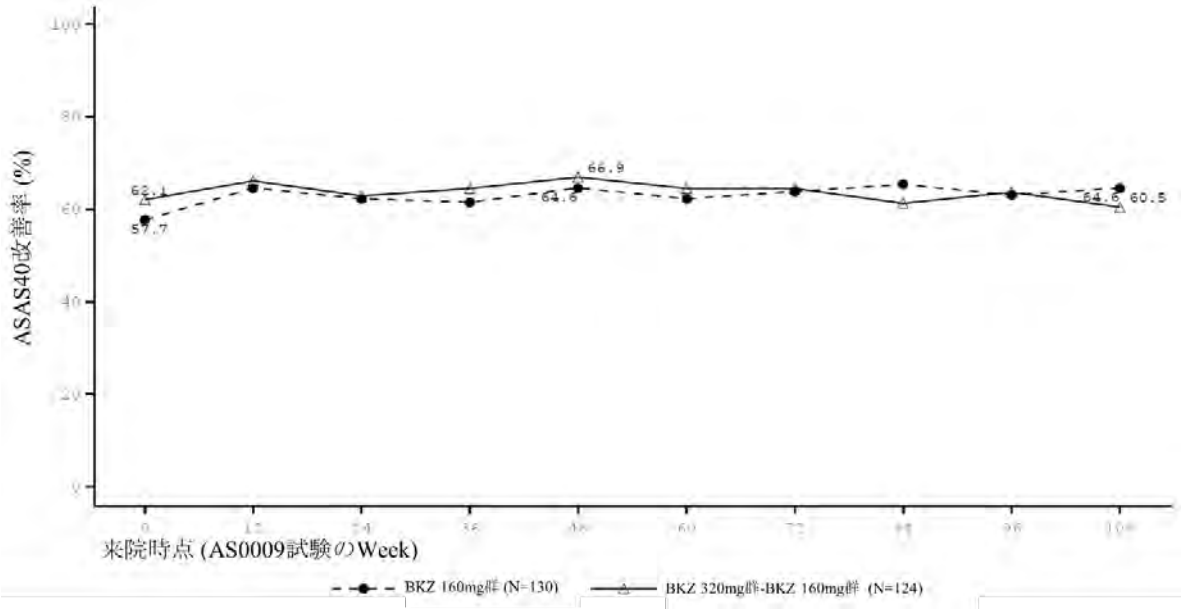
AS0009 試験で約 2 年間（AS0008 試験の BKZ 初回投与から約 3 年間）BKZ を投与した時の有効性データが入手可能であった。

AS0009 試験の ASAS40 改善率の経時的推移を図 4-2 に示した。

BKZ 160mg Q4W の長期投与に伴い、ASAS 及び ASDAS 改善率、BASDAI 総スコア、BASFI スコア、BASMI スコア、MASES、PGADA、全般及び夜間の脊椎痛スコア、SF-36 の PCS、ASQoL スコア並びに hs-CRP について、AS0008 試験完了時に認められた AS0008 試験のベースラインからの改善が AS0009 試験のすべての評価時点（合計約 3 年間の BKZ 投与）で一貫して維持され、主要な第 III 相臨床試験の結果が支持された。AS0009 試験の被験者で維持された改善の程度は、AS0008 試験完了時の BKZ 用量（320 及び 160mg）に関わらず同程度であった。この結果から、BKZ 用量が 320mg Q4W から 160mg Q4W へ切り替わった場合の有効性の低下は認められず、axSpA を適応症とする BKZ の用量として 160mg Q4W が適切であることが更に示された。AS0008 試験完了時の ASAS40 改善率は約 60%と高く、AS0009 試験の Week 108 まで持続した。

結論として、axSpA を有する被験者を対象とした BKZ の臨床開発プログラムにおいて、第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）及び第 IIb 相臨床試験（AS0008 試験／AS0009 試験）のいずれでも、axSpA に対する BKZ の長期有効性を支持する十分なエビデンスが得られた。これらの試験では、投与開始早期の評価時点で達成した有効性の改善がそれぞれ 1 年間（AS0010 試験及び AS0011 試験）又は 3 年間（AS0008 試験／AS0009 試験）まで維持された。

図 4-2　ASAS40 改善率の経時的推移−AS0009 試験（FAS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、FAS：最大の解析対象集団、NRI：non-responder imputation
Note: At Week 12 of AS0008, placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were rerandomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment. All study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
Data source: AS0009 Interim CSR Figure 5.2.2

4.3.3　部分集団における有効性

主要有効性評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）及び副次有効性評価項目（Week 16 の ASDAS-MI 改善率）の評価から、年齢、性別、人種、罹病期間、ベースラインの炎症の状態（CRP が基準範囲上限値の 5mg/L 以下、5mg/L 超）、ベースラインの ASDAS 疾患活動性分類及びベースラインの csDMARD の併用に関わらず、部分集団における BKZ の有効性が認められた。また、TNFα 阻害薬の使用経験の有無に関わらず、ASAS40 改善率は同程度であった。

個々の第 III 相臨床試験

個々の第 III 相臨床試験の部分集団解析については、それぞれの Week 24 CSR に一覧を示した。年齢、性別、人種、地域、罹病期間、ベースラインの BMI、hs-CRP、TNFα 阻害薬による治療経験の有無、csDMARD の併用の有無、ベースラインの ASDAS 疾患活動性分類及び HLA-B27 発現状況別に、部分集団を解析した。Week 16 の ASAS40 改善率については、COVID-19 の世界的流行の期間に関連する被験者の組入れ時期及び抗 BKZ 抗体の発現状況（陽性／陰性）別の解析も行った。

全体的に、多くの部分集団で ASAS40 改善率は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で一貫して高くなる傾向が認められた。BKZ の治療効果は、女性、45 歳以上の被験者、BMI 30kg/m^2 以上の被験者及び西欧／北米の被験者では若干小さかった（AS0010 Week 24 CSR Figure 8-15、AS0011 Week 24 CSR Figure 8-15）。多くの部分集団で被験者数が少ないため、これらの結果の解釈には注意が必要である。

全体的に、多くの部分集団で ASDAS-MI 改善率は PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高くなる傾向が認められ（AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.4.5、AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.5.5）、Week 16 の ASAS40 改善率の部分集団解析の結果と一致した。

有効性併合データ（Pool EA1）

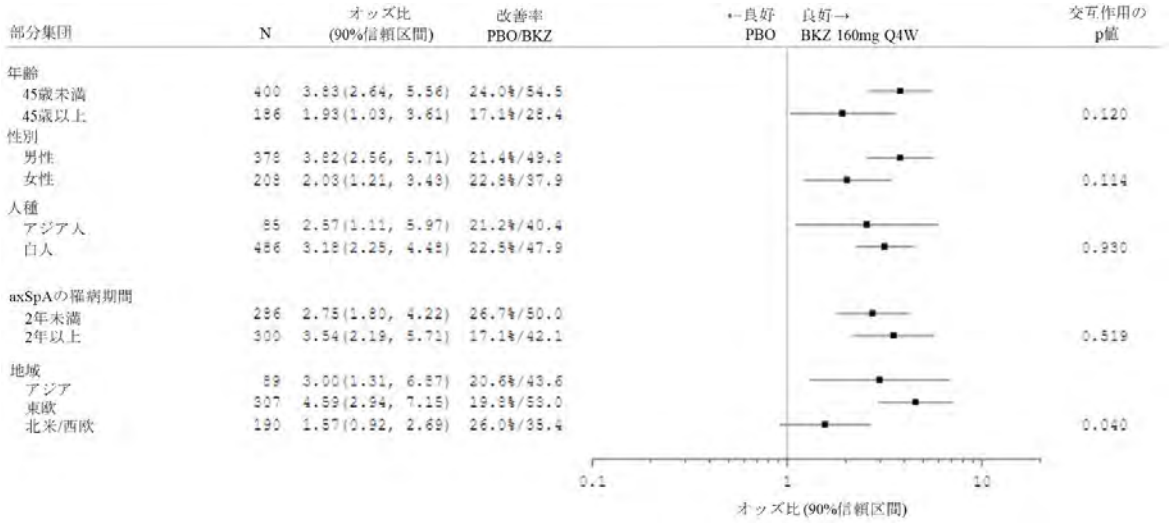
Pool EA1 の部分集団解析（16 週間の導入期間の改善率で評価）については、M2.7.3-axSpA 3.3 項に一覧を示した。ベースラインの副腎皮質ステロイドの併用及びベースラインの体重に関する解析を除き、Pool EA1 の部分集団カテゴリーは個々の臨床試験と同一であった。COVID-19 の世界的流行の期間に関連する被験者の組入れ時期及び Week 16 来院別の評価は、個々の第 III 相臨床試験のみで行った。

Pool EA1 の Week 16 の ASAS40 改善率の部分集団解析の概要を、図 4-3（年齢、性別、人種、axSpA の罹病期間及び地域）、図 4-4（ベースラインの BMI、ベースラインの体重、TNFα 阻害薬による治療経験、HLA-B27 発現状況及びベースライン時の csDMARD の併用）及び図 4-5（ベースライン時の副腎皮質ステロイドの併用、hs-CRP 及び ASDAS 疾患活動性分類）に示した。

多くの部分集団で、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 の ASAS40 改善率に大幅かつ臨床的に意義のある改善が認められた（ISE-axSpA Table 7.1.4）。地域及び BMI を除き、治療との間に交互作用が認められる部分集団はなかった（交互作用の p 値が 0.10 未満の部分集団について、治療効果に差があると見なした）。BKZ 160mg Q4W 群の部分集団カテゴリーのうち、45 歳未満の被験者、男性、東欧の被験者及び BMI 30kg/m^2 未満の被験者では、それぞれ 45 歳以上の被験者、女性、その他の地域の被験者及び BMI 30kg/m^2 以上の被験者と比較して Week 16 の ASAS40 改善率及び ASDAS-MI 改善率が高かった。

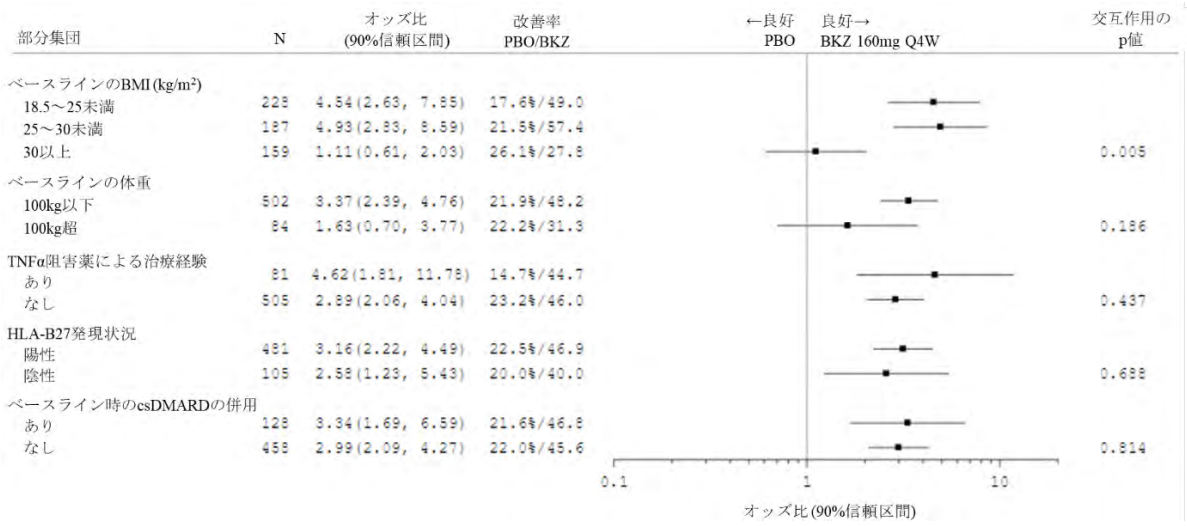
axSpA を対象とした臨床試験から入手されたすべてのデータに基づき、全体的に、抗 BKZ 抗体の発現は有効性（Week 16 の ASAS 改善率で評価）に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。しかし、中和抗体陽性被験者の改善率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して低かった（ISI Section 8）。

図 4-3　部分集団別（年齢、性別、人種、体軸性脊椎関節炎の罹病期間及び地域）の Week 16 の ASAS40 改善率−Pool EA1（NRI）



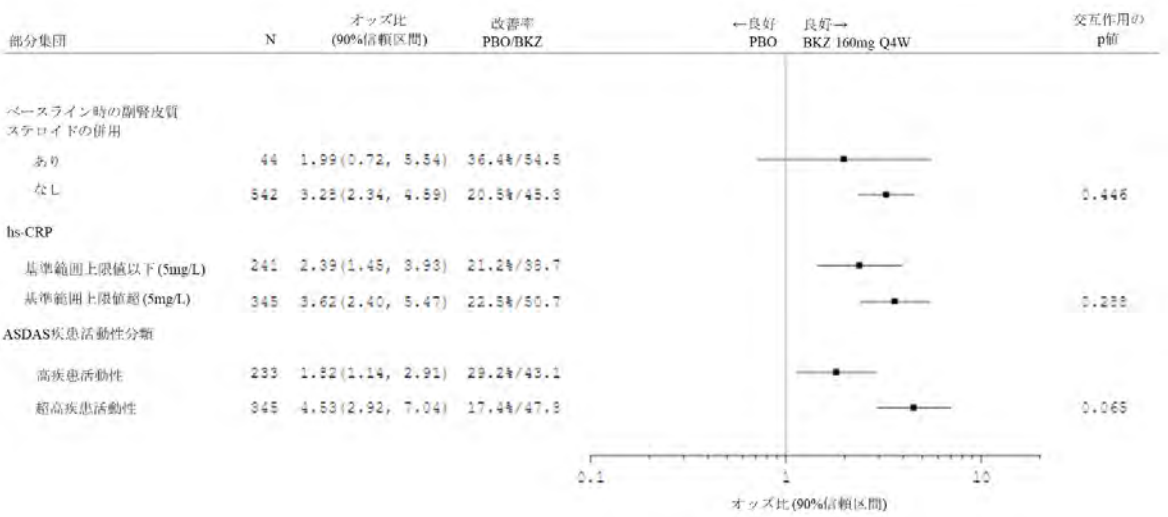
axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Odds ratio, CI, and treatment by subgroup interaction p-value were calculated using logistic regression with factors for treatment, feeder study, region, subgroup, and treatment*subgroup.
Note: Participants who had missing ASAS40 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16, regardless of whether they had data, were counted as nonresponders.
Note: When the number of study participants in a particular subcategory is <5% of the total number of study participants, the subcategory in question has been removed. Similarly, when a small number of responders in a subcategory makes an estimate of the CI unreasonable to represent, the subcategory exists but the representation in both the text and figure has been removed.
Data source: ISE Figure 2

図 4-4　部分集団別（ベースラインの BMI、ベースラインの体重、TNFα 阻害薬による治療経験、HLA-B27 発現状況及びベースライン時の csDMARD の併用）の Week 16 の ASAS40 改善率−Pool EA1（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Odds ratio, CI, and treatment by subgroup interaction p-value were calculated using logistic regression with factors for treatment, feeder study, region, subgroup, and treatment*subgroup.
Note: Participants who had missing ASAS40 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16, regardless of whether they had data, were counted as nonresponders.
Note: When the number of study participants in a particular subcategory is <5% of the total number of study participants, the subcategory in question has been removed. Similarly, when a small number of responders in a subcategory makes an estimate of the CI unreasonable to represent, the subcategory exists but the representation in both the text and figure has been removed.
Data source: ISE Figure 2

図 4-5　部分集団別（ベースライン時の副腎皮質ステロイドの併用、hs-CRP 及び ASDAS 疾患活動性分類）の Week 16 の ASAS40 改善率−Pool EA1（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Odds ratio, CI, and treatment by subgroup interaction p-value were calculated using logistic regression with factors for treatment, feeder study, region, subgroup, and treatment*subgroup.
Note: Participants who had missing ASAS40 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16, regardless of whether they had data, were counted as nonresponders.
Note: High disease activity indicates ASDAS CRP ≥2.1 to ≤3.5 and very high disease activity indicates ASDAS CRP >3.5.
Note: When the number of study participants in a particular subcategory is <5% of the total number of study participants, the subcategory in question has been removed. Similarly, when a small number of responders in a subcategory makes an estimate of the CI unreasonable to represent, the subcategory exists but the representation in both the text and figure has been removed.
Data source: ISE Figure 2

有効性併合データ（Pool EA2）

多くの部分集団で、Week 52 の ASAS40 改善率は BKZ 160mg Q4W 群及び Week 16 に PBO から BKZ 投与に切り替えた被験者で同程度であった。いずれの投与群でも、45 歳未満の被験者、東欧の被験者並びに BMI 18.5～25kg/m^2 未満及び 25～30kg/m^2 未満の被験者では、それぞれ 45 歳以上の被験者、アジア及び北米／西欧の被験者並びに BMI 30kg/m^2 以上の被験者と比較して ASAS40 改善率が高かった（Efficacy Update-axSpA Table 7.1.4）。BMI 30kg/m^2 以上の被験者では、維持期間に ASAS40 改善率が十分に改善し（Efficacy Update-axSpA Table 7.1.4）、全体集団の Week 52 の改善率に近い値となった（Efficacy Update-axSpA Table 7.1.2.1）。

BKZ 160mg Q4W 群又は Week 16 に PBO から BKZ 投与に切り替えた被験者のいずれかのみで認められた部分集団のカテゴリー間の差については M2.7.3-axSpA 3.3.3 項に示した。

免疫原性の部分集団では、抗 BKZ 抗体陽性被験者及び中和抗体陽性被験者の Week 52 の ASAS40 改善率は 55%超であり、全体集団と同程度であった。この結果から、抗 BKZ 抗体又は中

和抗体の発現状況は有効性に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（M2.7.3-axSpA 3.3.3 項）。

4.3.4　主要な第 III 相臨床試験の日本人集団における有効性

axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する日本人被験者における BKZ の有効性は、axSpA を有し、BKZ を投与された全体集団の有効性と同様であった。axSpA を有する日本人被験者では、BKZ 160mg Q4W 投与により、第 III 相臨床試験で評価した有効性評価項目全般において、一貫した臨床的に意義のある改善が認められた。

nr-axSpA を有する被験者を対象とした AS0010 試験

nr-axSpA を有し、無作為化され導入期間を開始した合計 254 例のうち、12 例が日本人であった。日本人集団では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群は共に 6 例（全体集団の BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群はそれぞれ 128 例及び 126 例）であった（AS0010 Final CSR Table1.4.1、Table 1.4.1.J）。

nr-axSpA を有する日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね均衡しており、日本人集団と全体集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であった。詳細については M2.7.3-axSpA 3.4.1.1 項、AS0010 Final CSR Section 7.6 及び M2.7.6-axSpA に示した。

BKZ 投与後の日本人集団の有効性（主要有効性指標、副次有効性指標及びその他の有効性指標）の結果は、BKZ 投与後の全体集団の結果と一致した。日本人集団では、主要有効性指標、主な副次有効性指標及びその他の有効性指標が PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きく改善した。日本人集団の被験者数は合計 12 例（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で各 6 例）と少なかったものの、BKZ 投与後の有効性結果は全体集団と日本人集団で一致した（M2.7.3-axSpA 3.4.1.2 項）。

AS を有する被験者を対象とした AS0011 試験

AS を有し、無作為化され導入期間を開始した合計 332 例のうち、12 例が日本人であった。日本人集団では、BKZ 160mg Q4W 群は 9 例であり、PBO 群は 3 例のみであった（全体集団の BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群はそれぞれ 221 例及び 111 例）（AS0011 Final CSR Table 1.4.1、Table 1.4.1.J）。

AS を有する日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、全体集団とおおむね同様であり、投与群間でおおむね均衡していた。日本人集団と全体集団間又は日本人集団の投与群間で認められた違いについては M2.7.3-axSpA 3.4.2.1 項、AS0011 Final CSR Section 7.6 及び M2.7.6-axSpA に示した。

日本人集団の PBO 群は 3 例であり、この 3 例にはいずれの有効性指標にも高い改善が認められた。日本人集団では、主要有効性指標並びに多くの副次有効性指標及びその他の探索的な有効性指標について、BKZ 160mg Q4W 群と比較して PBO 群の 3 例で大きな改善が認められた。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の改善の程度は、日本人集団の PBO 群と比較しておおむね低かったものの、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群とおおむね同程度であり、全体集団の PBO 群と比較して高か

った。PBO では反応しないと考えられる、炎症の客観的指標（hs-CRP 及び SPARCC 指数）については、日本人集団の PBO 群と比較して日本人集団の BKZ160mgQ4W 群で大きな改善が認められた。

以上、AS を有する日本人被験者に対する BKZ の有効性が全体集団の BKZ を投与した被験者で認められたものと一致することが示されており、日本人集団の被験者数は合計 12 例（BKZ 160mg Q4W 群 9 例、PBO 群 3 例）と少なかったものの、BKZ 投与後の有効性結果は全体集団と日本人集団で一致しているものと考えられる（M2.7.3-axSpA 3.4.2.2 項）。

4.3.5 AS0014 試験（非盲検継続投与試験）の日本人集団の有効性

合計 21 例の日本人被験者が AS0014 試験に参加し、BKZ 160mg の非盲検投与を Q4W で開始した。すべての被験者が Week 16 の臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で試験を継続していた（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 1.3.1.1.J）。

人口統計学的特性は、先行試験の被験者集団の結果と一致し（AS0010 Final CSR、AS0011 Final CSR）、axSpA を有する日本人集団の結果とも一致した（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 3.1J）。AS0010 試験の 1 例及び AS0011 試験の 2 例が AS0014 試験に参加しなかったが、このことは先行試験との人口統計学的特性の比較に影響を及ぼさなかった。先行試験組入れ時に認められたベースラインの疾患特性は、axSpA を有する日本人患者集団の特性を反映していた（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 3.3.1.J、Table 4.1J）。先行試験の AS0010 試験及び AS0011 試験終了時に認められた副次評価項目の臨床的に意義のある改善は、非盲検継続投与試験の AS0014 試験に参加した日本人被験者では Week 28 まで維持された（欠測値の補完を行わないデータの解析に基づく）（M2.7.3-axSpA 2.3.2.1.2 項、AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9）。

4.4 BKZ の自己注射

DV0004 試験は、自己注射用製剤の臨床使用（被験者による自己注射）を評価する試験であり、患者に BKZ の柔軟な投与選択肢を提供するためのデバイス選択の一環として実施した（M2.5-PsA 2.3 項）。

DV0004 試験の結果を踏まえ、PsA 及び axSpA を有する被験者は、いずれの自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いても、BKZ を安全かつ効果的に自己注射できることが示された。

PsA に関連する症状は、axSpA に関連する症状と比較して、患者の器用さや手指の動きの協調性に悪影響を及ぼす可能性が高い。そのため、PsA 患者が安全かつ効果的な自己注射をすることが可能であるならば、axSpA 患者にも可能であると予想できる。このことから、DV0004 試験の結果は、PsA から axSpA へ外挿可能であると考えられる。

DV0004 試験の結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象に自己注射用製剤を評価したサブスタディ（DV0002 試験及び DV0006 試験）の結果と同様であった。

詳細は 2.3 項及び M2.5-PsA 4.4 項に示した。

4.4.1　日本人被験者における BKZ の自己注射

axSpA を有する日本人成人被験者における BKZ の自己注射の安全性及び有効性を裏付けるため、データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で AS0014 試験（BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する進行中の非盲検継続投与試験）に参加していた日本人被験者の結果を要約した。axSpA を有する日本人被験者の BKZ の有効性に投与方法（自己投与又は非自己投与）による影響は認められなかった（M2.7.3-axSpA 2.3.2.1.2 項）。

4.5　有効性の結論

個々の臨床試験のデータ及び併合解析から、axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する被験者に対する BKZ 投与の一貫した臨床的に意義のあるベネフィットが示された。このベネフィットは、全被験者集団及び関連する部分集団の両方に認められた。

AS0010 試験及び AS0011 試験共に、有効性主要評価項目を達成した。すなわち、BKZ 160mg Q4W 投与により、axSpA の中核的な疾患徴候（Week 16 の ASAS40 改善率で評価）について PBO と比較して頑健かつ臨床的に意義のある改善及び統計学的に有意な差（$p<0.001$）が示された。ASAS40 の 4 つのコンポーネント［全般の脊椎痛、朝のこわばり（炎症の臨床指標）、身体機能及び PGADA］のすべてが BKZ 投与後に改善し、全体的な ASAS40 改善率に寄与した。

AS0010 試験及び AS0011 試験共に、すべての順位付けされた有効性副次評価項目（事前に規定した検定順序に含まれる）を達成した。Week 16 の BASDAI 総スコア、ASAS20 改善率、ASAS-PR 改善率、ASDAS-MI 改善率、ASAS5/6 改善率、BASFI スコア、夜間の脊椎痛スコア、ASQoL スコア及び SF-36 の PCS について、BKZ 投与の結果、両試験共に PBO と比較して臨床的に意義のある改善及び統計学的に有意な差（いずれも $p<0.001$）が認められた。また、AS0011 試験では、BASMI スコア（$p=0.006$）及び TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における ASAS40 改善率（$p<0.001$）について、PBO と比較して臨床的に意義のある改善及び統計学的に有意な差が認められた。

BKZ は、nr-axSpA 及び AS の中核的な症状並びに患者の QOL に明らかな影響を及ぼした。改善は、BKZ 初回投与後の投与開始早期（nr-axSpA を対象とした AS0010 試験では Week 1、AS を対象とした AS0011 試験では Week 2）に速やかに認められ、Week 16 まで持続した。

厳格な評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率、ASAS-PR 改善率及び ASDAS-MI 改善率）による評価から、BKZ 投与により、nr-axSpA 及び AS を有する被験者が PBO と比較して、症状の明らかな改善を伴う頑健な臨床的改善を達成したことが示された。これらの評価項目の改善率は、Week 52 にかけて更に上昇した。更に、半数超の被験者が、Week 52 までに ASDAS 疾患活動性分類で「低疾患活動性」／「疾患活動性なし」を示す ASDAS 2.1 未満を達成した。

axSpA の炎症は、疾患の活動性及び構造的進行の要因として知られる。BKZ 投与により、炎症（hs-CRP で評価）は投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）から、速やかかつ持続的に抑制された。疾患特異的な領域の炎症を MRI で評価した結果、Week 16 の脊椎［ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコア］及び仙腸関節（SPARCC 指数）の炎症の顕著な低下が認められ、これらの低下は Week 52 でも持続した。これらの炎症の客観的指標の低下は、炎症の臨床的指標の速やかな改善［朝のこわばりの強さ及び持続時間（BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア）の改善が、nr-axSpA を有する被験者では Week 1、AS を有する被験者では Week 2 から認められた］からも支持された。

両試験共に、Week 16 の MASES 及び付着部炎が消失した被験者の割合の評価から、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で臨床的に意義のある改善が認められた。axSpA を有する被験者のうち、ベースラインに付着部炎を有する被験者（MASES>0）の約半数で、Week 16 に疼痛を伴う当該徴候が完全に消失し、この消失は Week 52 まで持続した。ぶどう膜は、axSpA に関連する炎症がよく認められる領域であり、羞明、疼痛及び視機能障害を伴い、健康へ大きな負荷を及ぼすぶどう膜炎に至る。炎症の強い抑制に伴い、ぶどう膜炎の有害事象発現率は PBO 群と比較して BKZ 群で低かった。

BKZ 投与により、axSpA の中核的な症状（脊椎痛、疲労及びこわばり）の重症度が低下し、脊椎の可動性（BASMI スコア）が改善した。この結果、身体機能（BASFI スコア）及び全体的な健康関連 QOL（SF-36 の PCS 及び ASQoL スコア）が改善し、axSpA を有する被験者が日常的な活動を再開し、労働生産性（WPAI-SHP）を改善したことが認められた。Week 16 の疲労（FACIT-疲労サブスケールのスコアで評価）には、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大幅な改善が認められた。

導入期間（16 週間）に BKZ の投与を受けた被験者では、Week 52 に Week 16 と同程度の改善又は更なる改善が認められた。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 52 までに様々な有効性評価項目について顕著かつ速やかな改善が認められ、その改善の程度はベースラインで BKZ 投与に無作為化された被験者が Week 24 又は 52 で達成した改善と同程度であった。

2 つの臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）で認められた有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）及び Week 16 の有効性副次評価項目の結果の一貫性は、併合解析（Pool EA1）からも支持された。更に、2 つの主要な臨床試験及び併合解析（Pool EA2）から、有効性が維持される（Week 52 まで臨床反応が持続する）ことが示された。

臨床使用を評価した DV0004 試験から、いずれの自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）も安全かつ効果的に使用できることが示され、BKZ の安全かつ効果的な自己注射が確立された。自己注射には利便性があり、axSpA 患者にとって価値のあるベネフィットとして期待される。

axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する日本人集団における BKZ の有効性は、axSpA を有し、BKZ を投与された全体集団の有効性と同様であった。axSpA を有する日本人集団では、BKZ 160mg Q4W 投与により、第 III 相臨床試験で評価した有効性評価項目全般において、一貫した臨床的に意義のある改善が認められた。

5. 安全性の概括評価

axSpA を対象とした本承認申請資料に提示したデータから、活動性の axSpA（nr-axSpA 及び AS）成人患者の治療薬として、BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有することを示す頑健なエビデンスが得られた。安全性プロファイルは、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラム及び既承認の IL-17A 阻害薬で認められたものとおおむね同様であった。

承認申請時の安全性解析には、Week 24 のデータカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で入手可能なすべての安全性データを含めた。この中には、すべての被験者の Week 24 来院までの安全性データ（16 週間の二重盲検期間及び維持期間の安全性データ）と共に、Week 24 後に試験を継続した被験者の Week 24 以降の安全性データも含まれる。

承認申請後、52 週間の臨床試験である AS0010 試験及び AS0011 試験が完了した。安全性更新データでは、BKZ 投与を受けた axSpA を有するすべての被験者における、安全性更新データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点の長期投与及び安全性データを示した。また、安全性更新データカットオフ時点までに入手した、主要な第 III 相臨床試験、第 III 相非盲検継続投与試験（AS0014 試験）及び進行中の第 II 相非盲検継続投与試験（AS0009 試験）のすべての安全性データを含めた。日本人被験者から成るサブ併合解析対象集団の安全性の結果、及び AS0014 試験の日本人被験者の自己注射に関する安全性データも含めた（表 5-1）。

本邦での承認申請に必要な BKZ の安全性データは、axSpA を対象としたグローバル臨床開発プログラム（nr-axSpA 及び AS を有する日本人被験者も含む）にて、安全性併合解析の申請時データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び安全性更新データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで集積した。日本人被験者は第 III 相臨床試験（AS0010 試験、AS0011 試験及び AS0014 試験）のみに参加した。本項では、安全性併合解析の結果に基づき、nr-axSpA 及び AS 患者集団の安全性データを示した。個々の臨床試験の安全性の結果については、M2.7.6-axSpA に示した。

5.1　安全性評価、試験対象集団の特性及び曝露状況（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）

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

外部の独立した委員会（データモニタリング委員会、心血管系事象判定委員会、神経精神系事象判定委員会及び炎症性腸疾患判定委員会）が定期的に安全性データのレビュー及びモニタリングを行った。トランスアミナーゼ上昇に関する治験薬投与後に発現した顕著な異常については、BKZ と関連する可能性を評価するため、肝臓系事象判定委員会がレトロスペクティブに検討した。

注目すべき有害事象としてあらかじめ選定した有害事象については、BKZ の開発プログラムにおけるすべての臨床試験で解析し、併合解析で重点的に解析を実施した。注目すべき有害事象には、感染症（重篤な感染症、日和見感染症、真菌感染症及び結核）、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患、過敏症（アナフィラキシー反応、過敏症反応及び注射部位反応）並びに肝臓系事象／肝機能検査値上昇を含めた。注目すべき有害事象の定義及び選定については ISS-axSpA Section 4.6.1.9 に示した。

axSpA の関節外徴候であるぶどう膜炎、炎症性腸疾患及び尋常性乾癬等に加え、症例報告書の関節外徴候専用のページから収集された特定のデータについても有害事象とした。

安全性併合解析の概要を表 5-1 に示した。

AS 及び nr-axSpA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムでは、安全性を十分に解析するため、他の適応症を対象とした臨床試験を含めた 3 つの併合解析（SA1、SA2 及び S3）の安全性データを検討した。安全性解析の完全な結果は ISS-axSpA に示した。

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

- Pool SA1：axSpA を対象とした第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の Week 16 までのデータを含む、PBO を対照に BKZ の安全性を要約するための主要な安全性併合解析対象集団
- Pool SA2：axSpA を有する被験者での BKZ の安全性について最も包括的な概要を提示するための nr-axSpA 及び AS を対象としたすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験データを含む併合解析対象集団

また、リウマチ領域（axSpA 及び PsA）及び皮膚領域（尋常性乾癬）を対象とした第 III 相 PBO 対照臨床試験の疾患適応症横断的に、PBO と比較した時の Week 16 までの BKZ の安全性を要約するため、補助的な安全性併合解析対象集団（Pool S3）を設定した。Pool S3 は主に、Pool SA1 と併せて疾患適応症横断的にすべてのデータを検討することで、新たに特定された BKZ による副作用の情報を得るために用いられ、Pool S3 データに基づく要約は、補助的にごく一部のみ作成された。

導入期間のみを併合した Pool SA1 及び Pool S3 については、申請時データカットオフ時点ですべて完了しているため、安全性更新データでは取り上げなかった。

安全性の併合解析の詳細は M2.7.4-axSpA 1.1.7.1 項（全体集団）及び M2.7.4-axSpA 1.1.7.2.1 項（日本人集団）に示した。すべての併合解析及び併合方法の詳細は ISAP-axSpA に示した。

表 5-1　安全性併合解析の概要

Pool	併合した臨床試験	併合した投与群	併合した試験期間	併合解析の目的
SA1	AS0010 試験 AS0011 試験	・ BKZ 160mg Q4W 群 ・ PBO 群	導入期間 (Week 0～16)	主要な安全性併合解析対象集団であり、nr-axSpA 及び AS の併合した被験者集団を対象に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する
SA1J (日本人被験者のみ)	AS0010 試験 AS0011 試験	・ 日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群 ・ 日本人集団の PBO 群	導入期間 (Week 0～16)	Pool SA1 の安全性サブ併合解析対象集団であり、nr-axSpA 及び AS の併合した日本人被験者集団を対象に Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する
SA2	AS0008 試験 AS0009 試験 AS0010 試験 AS0011 試験 AS0013 試験 AS0014 試験	・ 第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 ・ 第 II 相/第 III 相 BKZ 160mg Q4W 群 ・ 全 BKZ 群 [a]	導入期間 維持期間 非盲検継続期間	nr-axSpA 及び AS の併合した被験者集団を対象に BKZ の安全性について最も包括的な概要を提示する
SA2J (日本人被験者のみ)[d]	AS0010 試験 AS0011 試験 AS0014 試験	・ 日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群	導入期間 維持期間 非盲検継続期間	Pool SA2 の安全性サブ併合解析対象集団であり、nr-axSpA 及び AS の併合した日本人被験者集団を対象に BKZ の安全性について最も包括的な概要を提示する

Pool	併合した臨床試験	併合した投与群	併合した試験期間	併合解析の目的
S3	AS0010 試験 AS0011 試験 PA0010 試験 PA0011 試験 PS0009 試験 PS0013 試験	リウマチ領域 [b] ・ PBO 群 ・ BKZ 160mg Q4W 群 皮膚領域 [c] ・ PBO 群 ・ BKZ 320mg Q4W 群 全体 ・ PBO 群 ・ 全 BKZ 群	導入期間 (Week 0～16)	BKZ 臨床開発プログラムの第 III 相 PBO 対照臨床試験におけるリウマチ領域（PsA 及び axSpA）及び皮膚領域（尋常性乾癬）の Week 16 までの BKZ の安全性を PBO と比較し要約する。Pool S3 は副作用一覧更新のため用いる

AS：強直性脊椎炎、axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、nr-axSpA：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、PBO：プラセボ、PsA：乾癬性関節炎
a Study participant exposure to other bimekizumab treatment groups will only be displayed in the BKZ total column.
b Rheumatology includes studies AS0010, AS0011, PA0010, and PA0011.
c Dermatology includes studies PS0009 and PS0013.
d The Phase 2 studies AS0008, AS0009, and AS0013 were not conducted at sites in Japan, therefore, these studies are not included in Japan safety Pool SA2J.

5.1.1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

全体的に、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で均衡しており、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）による治療対象となる、標準治療を受けているにも関わらず活動性の axSpA を有する患者集団の特性を反映していた。すべての臨床試験で適格性基準が同様であったことから、Pool SA1 及び Pool SA2 の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に明らかな違いは認められなかった。なお、第 II 相臨床試験は AS を有する被験者のみを対象とし、第 III 相臨床試験は nr-axSpA を有する被験者も対象に含めた。

Pool SA1 の平均年齢は 39.5 歳で、多くの被験者（68.3%）が 45 歳未満であった。65～85 歳未満の被験者の割合は小さく（2.9%）、85 歳以上の被験者はいなかった。これは axSpA を対象とした他の臨床試験と同様の傾向であり、比較的年齢が若い axSpA の患者集団の特性を反映していた。女性（35.5%）と比較して男性（64.5%）が多く、この結果は、nr-axSpA では男性と女性が同程度であるのに対し、AS では女性よりも男性が多いことから予想されるものであった。

Pool SA1 では、ベースラインの既往歴又は合併症に BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群の間で明らかな違いは認められなかった。Pool SA2 の全 BKZ 群でベースラインに多く報告された器官別大分類（SOC）別の既往歴／合併症は「筋骨格系および結合組織障害」54.6%、「胃腸障害」27.0%、「感染症および寄生虫症」26.5%、「代謝および栄養障害」26.7%、「血管障害」25.6%及び「眼障害」20.0%であった。ベースラインに報告された合併症は、疾患の末梢及び関節外徴候による更なる負担が示される可能性のある axSpA の患者集団の特性と一致していた。Pool SA2 の全 BKZ 群で、ベースラインに多く報告された事前に定義した末梢及び関節外徴候は、末梢関節炎（31.4%）、付着部炎（18.1%）及びぶどう膜炎（14.5%）であった。

被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性並びに既往歴の詳細は M2.7.4-axSpA 1.4 項及び ISS-axSpA Section 5.3 に示した。

全体的に、被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、BKZ 投与時の安全性を評価するために適切であり、axSpA を有する典型的な患者集団を反映し、axSpA を対象に他剤を評価した臨床試験と同様であった。

5.1.2　曝露状況

主要な安全性併合解析対象集団である Pool SA1 全体では 349 例、より包括的な安全性併合解析対象集団である Pool SA2 全体では 928 例が BKZ の投与を受け、総リスク曝露期間はそれぞれ 108.6 人年及び 1907.5 人年であった。全 BKZ 群で 12 ヵ月以上 BKZ を投与した被験者は 588 例、24 ヵ月以上 BKZ を投与した被験者は 349 例であった。

安全性更新データに新たな被験者は含まれなかった。BKZ の曝露期間が 12 ヵ月以上であった全 BKZ 群の被験者数は、承認申請時のデータでは 588 例であったのに対し、更新時では 715 例であった（Safety Update-axSpA Table 4.2.1.1）。全 BKZ 群の総リスク曝露期間は、承認申請時では 1907.5 人年であったのに対し、更新時では 2241.1 人年であった。

BKZ の曝露状況は、尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請資料の曝露状況のデータ（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に上乗せされた。当該臨床開発プログラムでは、主要な PBO 対照安全性併合解析対象集団で 670 例、より包括的な安全性併合解析対象集団で 1789 例が BKZ の投与を受け、総リスク曝露期間はそれぞれ 207.7 人年及び 1830.4 人年であった（初回承認申請資料 M2.5.5.1.2）。

Pool SA1 及び Pool SA2 の全体的な曝露状況の詳細は M2.7.4-axSpA 1.2 項に示した。

5.2　有害事象（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）

5.2.1　有害事象の発現例数の概要

Pool SA1 及び Pool SA2 の有害事象の概要及び注目すべき有害事象（承認申請時）を表 5-2 に示した。

全体的に、安全性データは BKZ の作用機序及び検討した被験者集団の特性から想定されるものであった。axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する成人被験者に BKZ を投与した時の忍容性は良好であり、Pool SA1 及び Pool SA2 では試験中止に至った有害事象の発現率は低かった。BKZ の安全性プロファイルは、尋常性乾癬を対象とした過去の臨床開発プログラムとおおむね一致し、新たな安全性に関わる懸念又は徴候は認められなかった。継続投与においても安全性プロファイルは変わらず維持され、試験中止に至った被験者の割合は小さかった。発現時期別の有害事象を評価した結果、発現した有害事象の種類に傾向は認められなかった（ISS-axSpA Section 6.3）。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（M2.7.4-axSpA 2.1.1 項）。

表 5-2　体軸性脊椎関節炎を有する被験者の有害事象の概要及び関連する臨床検査値（Pool SA1 及び Pool SA2、承認申請時）

	Pool SA1[a]				Pool SA2[b]	
	PBO 群 N=237 100 人年=0.73		BKZ 160mg Q4W 群 N=349 100 人年=1.09		全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07	
パラメータ	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
すべての有害事象	119 (50.2)	237.5	200 (57.3)	304.2	794 (85.6)	155.6
すべての重篤な有害事象	2 (0.8)	2.8	4 (1.1)	3.7	100 (10.8)	5.6
すべての試験中止に至った有害事象	5 (2.1)	6.9	8 (2.3)	7.4	64 (6.9)	3.4
死亡	0	NA	0	NA	2 (0.2)	0.1
重篤な感染症	1 (0.4)	1.4	1 (0.3)	0.9	28 (3.0)	1.5
真菌感染症 (HLGT)	0	NA	22 (6.3)	20.8	173 (18.6)	10.7
カンジダ感染 (HLT)	0	NA	15 (4.3)	14.1	90 (9.7)	5.1

パラメータ	Pool SA1[a]				Pool SA2[b]	
	PBO 群 N=237 100 人年=0.73		BKZ 160mg Q4W 群 N=349 100 人年=1.09		全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07	
	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
真菌感染 NEC (HLT)	0	NA	9 (2.6)	8.4	84 (9.1)	4.8
白癬乾癬 (HLT)	0	NA	1 (0.3)	0.9	17 (1.8)	0.9
日和見感染症	0	NA	1 (0.3)	0.9	10 (1.1)	0.5
悪性腫瘍 (SMQ)	0	NA	0	NA	6 (0.6)	0.3
重大な心血管系事象[c]	0	NA	0	NA	4 (0.4)	0.2
好中球減少症の有害事象	0	NA	2 (0.6)	1.8	10 (1.1)	0.5
治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値 (1.0×10^9/L 未満)	1 (0.4)	NA	0	NA	11 (1.2)	NA
神経精神系事象 (自殺念慮及び自殺行為)	0	NA	0	NA	3 (0.3)	0.2
炎症性腸疾患 (definite 及び probable)	1 (0.4)	1.4	2 (0.6)	1.8	15 (1.6)	0.8
過敏症反応 (SMQ)	5 (2.1)	6.9	21 (6.0)	19.9	125 (13.5)	7.2
アナフィラキシー反応	0	NA	0	NA	0	NA
注射部位反応 (HLT)[d]	4 (1.7)	5.5	12 (3.4)	11.4	26 (2.8)	1.4
肝臓系事象[e]	7 (3.0)	9.7	17 (4.9)	16.2	115 (12.4)	6.7
肝機能検査 (HLT)	6 (2.5)	8.3	15 (4.3)	14.2	95 (10.2)	5.4
治験薬投与後に発現した顕著な ALT 又は AST の上昇 (基準範囲上限値 5 倍超)	1 (0.4)	NA	3 (0.9)	NA	14 (1.5)	NA

axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、NA：該当せず、OLE：非盲検継続投与、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE within SOC/HLT/PT.

Note: EAIR=incidence of new cases per 100 participant-years at risk and associated 95% CI.

a Pool SA1: data to assess safety of bimekizumab vs placebo through Week 16 in Phase 3 placebo-controlled studies (AS0010, AS0011).

b Pool SA2: data from all blinded axSpA studies and their respective OLE studies (AS0008, AS0009, AS0010, AS0011, AS0013, AS0014) for investigation of long-term exposure and safety data in all bimekizumab-treated study participants with active axSpA.

c MACE was defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and stroke.

d Administration and Injection Site Reactions are identified using the HLTs "Administration site reactions NEC" and "Injection Site Reactions".

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

Data sources: ISS Table 5.1.1, ISS Table 5.1.2, ISS Table 5.1.3, ISS Table 5.1.4.1, ISS Table 5.1.5, ISS Table 5.1.9.1.1, ISS Table 5.1.9.1.2, ISS Table 5.1.9.1.3, ISS Table 5.1.9.2.1, ISS Table 5.1.9.3.1, ISS Table 5.1.9.5.1, ISS Table 5.1.9.6.2, ISS Table 5.1.9.7.1.1, ISS Table 5.1.9.7.2.1, ISS Table 5.1.9.7.3.1, ISS Table 5.1.9.8, ISS Table 6.1.3.1; ISS Table 6.1.4.1, ISS Table 5.2.1, ISS Table 5.2.2, ISS Table 5.2.3, ISS Table 5.2.4.1, ISS Table 5.2.5, ISS Table 5.2.9.1.1, ISS Table 5.2.9.1.2, ISS Table 5.2.9.1.3, ISS Table 5.2.9.2.1, ISS Table 5.2.9.3.1, ISS Table 5.2.9.4, ISS Table 5.2.9.5.1, ISS Table 5.2.9.6.1, ISS Table 5.2.9.7.1.1, ISS Table 5.2.9.6.2, ISS Table 5.2.9.7.2.1, ISS Table 5.2.9.7.3.1, ISS Table 5.2.9.8, ISS Table 6.2.3.1, ISS Table 6.2.4.1

安全性更新データの要約

Pool SA2 の有害事象の概要及び注目すべき有害事象（承認申請時及び更新時）を表 5-3 に示した。

更新データでは、有害事象発現率は承認申請時のデータと比較して高く、この結果は全 BKZ 群の曝露期間の延長及びそれに伴う総リスク曝露期間の上昇（承認申請時に 1907.5 人年であったのに対し更新データでは 2241.1 人年）から想定されたことであった（ISS-axSpA Table 4.2.1.1、Safety Update-axSpA Table 4.2.1.1）。

有害事象カテゴリー別の曝露期間で補正した発現率は、承認申請時と比較して更新時で同程度又は低く、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった。

表 5-3　体軸性脊椎関節炎を有する被験者の有害事象の概要（Pool SA2、承認申請時及び更新時）

	申請時データ [a]		更新時データ [b]	
	Pool SA2 [c]		Pool SA2 [c]	
	全 BKZ 群 N=928 100 人年=19.07		全 BKZ 群 N=928 100 人年=22.41	
パラメータ	n (%)	EAIR	n (%)	EAIR
すべての有害事象	794 (85.6)	155.6	826 (89.0)	149.7
すべての重篤な有害事象	100 (10.8)	5.6	109 (11.7)	5.2
すべての試験中止に至った有害事象	64 (6.9)	3.4	71 (7.7)	3.2
死亡	2 (0.2)	0.1	3 (0.3)	0.1
注目すべき有害事象				
重篤な感染症	28 (3.0)	1.5	31 (3.3)	1.4
真菌感染症 (HLGT)	173 (18.6)	10.7	188 (20.3)	9.9
カンジダ感染 (HLT)	90 (9.7)	5.1	97 (10.5)	4.7
真菌感染 NEC (HLT)	84 (9.1)	4.8	89 (9.6)	4.3
白癬乾癬 (HLT)	17 (1.8)	0.9	22 (2.4)	0.5
日和見感染症	10 (1.1)	0.5	12 (1.3)	0.5
悪性腫瘍 (SMQ)	6 (0.6)	0.3	6 (0.6)	0.3
重大な心血管系事象 [d]	4 (0.4)	0.2	5 (0.5)	0.2
顕著な異常 (好中球数低値)	11 (1.2)	NA	14 (1.5)	NA
神経精神系事象 (自殺念慮及び自殺行為)	3 (0.3)	0.2	3 (0.3)	0.1
炎症性腸疾患 (definite and probable)	15 (1.6)	0.8	17 (1.8)	0.8
過敏症反応 (SMQ)	125 (13.5)	7.2	145 (15.6)	7.2
アナフィラキシー反応	0	NA	0	NA
注射部位反応 (HLT) [e]	26 (2.8)	1.4	26 (2.8)	1.2
肝臓系事象 [f]	115 (12.4)	6.7	126 (13.6)	6.3
肝機能検査 (HLT)	95 (10.2)	5.4	100 (10.8)	4.9
基準範囲上限値 5 倍超の ALT 又は AST	14 (1.5)	NA	17 (1.8)	NA

axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、EAIR：曝露期間で補正した 100 人年あたりの有害事象発現率、NA：該当せず、OLE：非盲検継続投与

a The original submission is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

b The Safety Update is based on the following data cut-off date: [redacted] 20[redacted].

c Pool SA2: data from all blinded axSpA studies and their respective OLE studies (AS0008, AS0009, AS0010, AS0011, AS0013, AS0014) for investigation of long-term exposure and safety data in all bimekizumab-treated study participants with active axSpA.

d A MACE was defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and stroke.

e Administration and Injection Site Reactions are identified using the HLTs "Administration site reactions NEC" and "Injection Site Reactions".

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

Data sources: ISS Table 5.2.1, ISS Table 5.2.2, ISS Table 5.2.3, ISS Table 5.2.4.1, ISS Table 5.2.4.2, ISS Table 5.2.5, ISS Table 5.2.9.1.1, ISS Table 5.2.9.1.2, ISS Table 5.2.9.2.2, ISS Table 5.2.9.1.3, ISS Table 5.2.9.2.1, ISS Table 5.2.9.3.1, ISS Table 5.2.9.5.1, ISS Table 5.2.9.6.2, ISS Table 5.2.9.7.1.1, ISS Table 5.2.9.7.2.1, ISS Table 5.2.9.7.3.1, ISS Table 5.2.9.8, ISS Table 6.1.3.1, ISS Table 6.1.4.1, ISS Table 6.2.3.1, ISS Table 6.2.4.1, Safety Update Table 5.2.1, Safety Update Table 5.2.2, Safety Update Table 5.2.3, Safety Update Table 5.2.4.1, Safety Update Table 5.2.4.2, Safety Update Table 5.2.5, Safety Update Table 5.2.9.1.1, Safety Update Table 5.2.9.1.2, Safety Update Table 5.2.9.1.3, Safety Update Table 5.2.9.2.1, Safety Update Table 5.2.9.2.2, Safety Update Table 5.2.9.3.1, Safety Update Table 5.2.9.5.1, Safety Update Table 5.2.9.6.2, Safety Update Table 5.2.9.7.1.1, Safety Update Table 5.2.9.7.2.1, Safety Update Table 5.2.9.7.3.1, Safety Update Table 5.2.9.8, Safety Update Table 6.1.3.1, Safety Update Table 6.1.4.1, Safety Update Table 6.2.3.1, Safety Update Table 6.2.4.1

5.2.2　比較的よくみられる有害事象

BKZ を投与した被験者で比較的よくみられた有害事象は、鼻咽頭炎、上気道感染及び口腔カンジダ症であった。有害事象の発現率は PBO を投与した被験者と比較しておおむね同程度であったが、鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症の発現率は、BKZ を投与した被験者で高かった。

全体的に、安全性データは BKZ の作用機序及び検討した被験者集団の特性から想定されるものであった。安全性プロファイルは、尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験及び axSpA を対象とした過去の臨床試験で認められたものとおおむね同様であった。

安全性更新データの要約

更新データでは、Pool SA2 でよくみられる SOC 及び PT 別の有害事象の傾向は、承認申請時の傾向と同様であった。全 BKZ 群で多く報告された有害事象は鼻咽頭炎、コロナウイルス感染、上気道感染及び口腔カンジダ症であった。

Pool SA1 及び Pool SA2 の比較的よくみられる有害事象の概要は M2.7.4-axSpA 2.1.2 項に示した。

5.2.3　重篤な有害事象

5.2.3.1　死亡

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者のうち、合計 2 例（心停止 1 例、交通事故 1 例）に死亡に至った有害事象が認められた（M2.7.4-axSpA 表 2-6）。いずれも BKZ 160mg Q4W 群に認められ、治験薬と関連なしと判断された。

死亡に至った心停止は、心血管系事象判定委員会により重大な心血管系事象と判定された。被験者には突然死の家族歴があり、高血圧及び肥満を含む合併症並びに喫煙歴があった。1 例には死亡に至った有害事象として交通事故が発現した。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時のデータと比較して BKZ 投与に伴う死亡率が上昇したことを示すエビデンスは認められなかった。

新たに 1 例で死亡に至った有害事象（PT：心肺停止）が認められた。本被験者は 5[redacted] 歳の男性で、重大な心血管系リスク因子があった。本事象は第 II 相臨床開発プログラムで認められた（詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.3 項、5.2.4.2.3 項）。なお、すべての死亡に至った有害事象は、心血管系事象判定委員会及び神経精神系事象判定委員会が判定した。

Pool SA1 及び Pool SA2 の死亡（すべての死亡の要約表を含む）の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.7 項に示した。

5.2.3.2　その他の重篤な有害事象

全体的に、Pool SA1 及び Pool SA2 の重篤な有害事象発現率から、AS 及び nr-axSpA を有する被験者において BKZ は許容可能な安全性プロファイルを示した。

Pool SA1 の重篤な有害事象発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群（1.1%）及び PBO 群（0.8%）で同程度であった。曝露期間で補正した Pool SA2 の第 III 相 BKZ 群の重篤な有害事象発現率［5.4/100 人年（95%信頼区間：3.9～7.4）］には、Pool SA1 の BKZ 160mg Q4W 群［3.7/100 人年（95%信頼区間：1.0～9.5）］と比較して、BKZ の曝露期間の延長に伴う数値的なわずかな上昇（信頼区間の重複あり）が認められた。全 BKZ 群で発現した重篤な有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」（1.5/100 人年、3.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」（0.7/100 人年、1.5%）及び「胃腸障害」（0.7/100 人年、1.4%）であった（M2.7.4-axSpA 2.1.8 項）。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時のデータで認められた重篤な有害事象の傾向に変化はみられなかった。

重篤な有害事象発現率は全 BKZ 群で 11.7%であった。曝露期間で補正した重篤な有害事象発現率は、承認申請時（5.6/100 人年）と比較して更新時（5.2/100 人年）で低く、重篤な有害事象発現リスクの経時的な上昇は示唆されなかった（ISS-axSpA Table 5.2.3、Safety Update-axSpA Table 5.2.3）。

全 BKZ 群で発現した重篤な有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」3.3%、「傷害、中毒および処置合併症」1.5%及び「胃腸障害」1.3%であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.3）。

Pool SA1 及び Pool SA2 のその他の重篤な有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.8 項に示した。

5.2.4　その他の重要な有害事象

5.2.4.1　試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象発現率は Pool SA1 及び Pool SA2 共に低く、曝露期間で補正した場合、長期投与に伴う発現率の上昇は認められなかった。導入期間の試験中止に至った有害事象発現率は低く、BKZ 160mg Q4W 群（2.3%）及び PBO 群（2.1%）で同程度であった。SOC 別の試験中止に至った有害事象に明確な傾向は認められなかった。

Pool SA2 の試験中止に至った有害事象発現率は、全 BKZ 群で 6.9%（曝露期間で補正した発現率 3.4/100 人年）であり、ほとんどの事象は単発での発現であった。全 BKZ 群で発現した試験中止に至った有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」1.8%、「胃腸障害」1.7%及び「臨床検査値」1.1%であった。

安全性更新データの要約

更新データでは、承認申請時のデータで認められた試験中止に至った有害事象の傾向に変化はみられなかった。

試験中止に至った有害事象発現率は全 BKZ 群で 7.7%であった。曝露期間で補正した試験中止に至った有害事象発現率は、承認申請時（3.4/100 人年）と比較して更新時（3.2/100 人年）で低く、試験中止に至った有害事象発現リスクの経時的な上昇は示唆されなかった（ISS-axSpA Table 5.2.4.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.4.1）。

全 BKZ 群で発現した試験中止に至った有害事象で、多く報告された SOC は「感染症および寄生虫症」2.3%、「胃腸障害」1.6%及び「臨床検査」1.2%であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.4.1）。

更新データでは、新たに 6 つの試験中止に至った有害事象［潜伏結核（2 件）、心肺停止、皮膚感染、精神医学的評価異常、不安及びアレルギー性皮膚炎（各 1 件）］が認められた。また、1 件の PT がアフタ性潰瘍から口腔カンジダ症に更新された。

試験中止に至った 2 件の潜伏結核は、AS0009 試験の Visit 19/Week 192 で報告された。本被験者は、試験終了の直前に試験を早期中止し、活動性結核の所見は認められなかった（Safety Update-axSpA Table 2.2.1）。

5.2.4.2　その他の注目すべき有害事象

UCB は以下に基づき注目すべき有害事象（5.2 項）を選定し、事前に治験実施計画書に規定した。

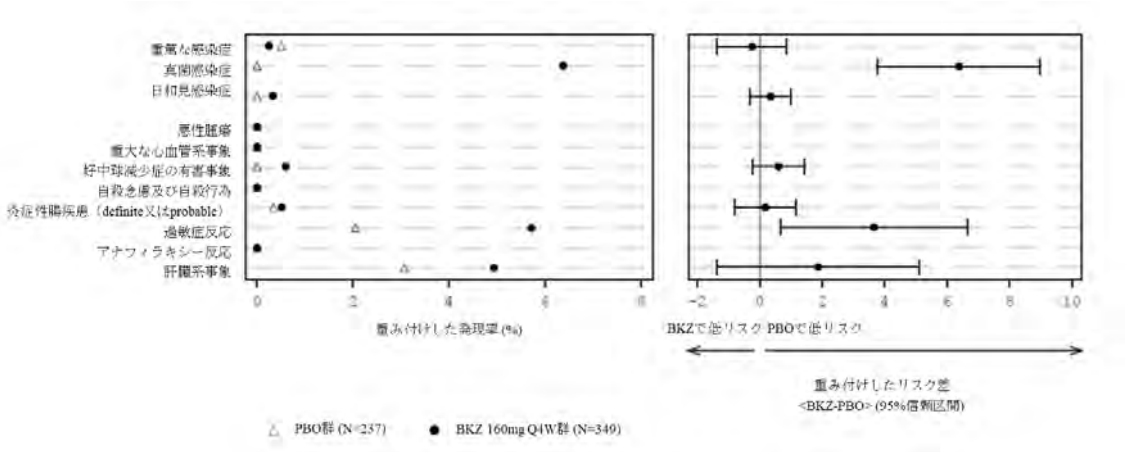
- 非臨床試験の結果から得られた所見及び利用可能であった BKZ の臨床データ
- 免疫調節性モノクローナル抗体に一般的に関係する潜在的リスク
- 類似の作用機序を有する他の薬物で得られた所見
- 治療を受ける患者集団に対して注目すべき事象

注目すべき有害事象の調査方法は ISS-axSpA Section 4.6.1.9 に示した。

導入期間（Pool SA1）のその他の注目すべき有害事象について、重み付けした発現率及び重み付けしたリスク差を算出し、図 5-1 に示した。

重篤な感染症、日和見感染症、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症の有害事象、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患（definite 又は probable）、アナフィラキシー反応並びに肝臓系事象について、BKZ 投与と PBO 投与の間にリスク差は認められなかった。真菌感染症及び過敏症反応では、重み付けしたリスク差が 0 より大きく、その信頼区間は 0 を含まなかったため、BKZ 投与でリスクが高いことが示唆された。その他の事象の重み付けしたリスク差の信頼区間には、いずれも 0 が含まれたため、投与群間の差がないことが示唆された。

図 5-1　導入期間のその他の注目すべき有害事象の重み付けした発現率及び重み付けしたリスク差（Pool SA1）



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note. Weighted incidence proportions and weighted risk differences displayed are based upon the study size adjusted method (Crowe et al, 2016).
Data source: ISS Figure 1.1.2

5.2.4.2.1　感染症

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

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、感染症に該当する有害事象は最も発現率の高かった有害事象であり、この結果は尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床開発プログラムの結果と一致していた。感染症に該当する有害事象はほとんどが非重篤で、重症度は軽度～中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。発現率の高かった感染症に該当する有害事象は、鼻咽頭炎、上気道感染及び口腔カンジダ症であった。曝露期間で補正した場合も、継続投与に伴う感染症に該当する有害事象発現率の上昇は認められなかった。

5.2.4.2.1.1 重篤な感染症

axSpA を含むリウマチ性疾患を有する患者では、年齢、併用薬（ステロイド剤の継続使用等）、時間依存的な疾患活動性、合併症（糖尿病や慢性肺疾患等）及び bDMARD による総治療期間の上昇は、重篤な感染症発現リスクに関連している可能性がある（Celkys et al, 2020）。

重篤な感染症は SOC「感染症および寄生虫症」に該当する重篤な有害事象と定義した。

Pool SA1 の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群（0.3%）及び PBO 群（0.4%）で同程度であった。Pool SA2 の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は低く、全 BKZ 群で 3.0%（曝露期間で補正した発現率 1.5/100 人年）であった。感染症の種類に特定の傾向は認められず、基本語（PT）別の重篤な感染症に該当する有害事象は、肺炎（0.4%）、コロナウイルス感染及び丹毒（いずれも 0.3%）並びに虫垂炎、蜂巣炎、毛巣嚢胞及び尿路感染（いずれも 0.2%）を除き、おおむね 1 例のみに発現した。重篤な感染症に該当する有害事象のほとんど（34 件中 27 件）の転帰は、データカットオフ時点で回復であった。3 例が重篤な感染症に該当する有害事象（直腸周囲膿瘍、蜂巣炎及び肺炎）のため治験薬の投与を中止した。

安全性更新データの要約

更新データは承認申請時のデータと一致し、BKZ を投与された被験者に重篤な感染症リスクの経時的な上昇は認められなかった。

重篤な感染症に該当する有害事象発現率は、全 BKZ 群で 3.3%であった。曝露期間で補正した重篤な感染症発現率は、承認申請時（1.5/100 人年）と更新時（1.4/100 人年）で同程度であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.1.1、ISS-axSpA Table 5.2.9.1.1）。

更新データでは、新たに 3 件の重篤な感染症（虫垂炎、直腸周囲膿瘍及び憩室炎）が報告された。このうち 2 件（虫垂炎及び直腸周囲膿瘍）は重症度が高度であり、1 件（憩室炎）は治験薬と関連ありと判断された。いずれの事象も転帰は回復であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.1.1、Listing 2.2.2）。

Pool SA1 及び Pool SA2 の重篤な感染症に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.1.1 項に示した。

5.2.4.2.1.2 日和見感染症（結核を含む）

BKZ 投与下で高度の日和見感染症に該当する有害事象は認められず、全身性のものはなかった。1 件の帯状疱疹（重症度は中等度で、試験中止に至った）を除き、すべての日和見感染症に該当する有害事象は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であり、BKZ の作用機序から想定されるものであった。また、いずれの日和見感染症に該当する有害事象も転帰は回復であった。

マイコバクテリア感染に対する免疫応答において IL-17 の関与は限定的である（Li et al, 2012; Torrado and Cooper, 2010; Curtis et al, 2009）。潜在性結核感染を有する被験者は、試験開始の 4 週間前から予防治療を開始すれば登録可能であった。

BKZ を投与した被験者に、活動性結核は確認されなかった（M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.1.2 項）。結核及びそのリスク因子の評価及び管理、並びにインターフェロン-γ 遊離検査における陽転化に関する詳細は、各 CSR に示した（AS0010 Week 24 CSR Section 11.10.1、AS0011 Week 24 CSR Section 11.10.1）。

安全性更新データの要約

更新データでは、1 件のヘルペス性食道炎を除き、新たな日和見感染症に該当する有害事象はいずれも限局性の粘膜皮膚真菌症と判断された。限局性の日和見感染症に該当する有害事象発現率は全 BKZ 群で 1.3%であった。曝露期間で補正した日和見感染症発現率は、承認申請時及び更新時共に 0.5/100 人年であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.1.3、ISS-axSpA Table 5.2.9.1.3）。

AS0014 試験の 1 例で発現し、承認申請時に真菌性食道炎と記録された有害事象は、食道カンジダ症に更新された。本事象は重症度が高度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.1.2）。新たな日和見感染症に該当する有害事象として、1 件のヘルペス性食道炎が報告された。本事象は非重篤で、治験薬と関連ありと判断され、治験薬の投与を中止することなく消失した。

全身性の真菌感染症の報告はなかった。

Pool SA1 及び Pool SA2 の日和見感染症（結核を含む）に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.1.2 項に示した。

5.2.4.2.1.3 真菌感染症

カンジダ種に対する宿主防御に IL-17 経路の関与が認められており、IL-23/Th17 経路でヒトサイトカイン又は受容体が欠乏した場合に粘膜皮膚カンジダ感染のリスクが高まることが確認されている（Blauvelt et al, 2015）。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ の作用機序を反映し、BKZ を投与した被験者で真菌感染症に該当する有害事象が多く認められた。これは主に口腔カンジダ症によるものであった。全身性又は侵襲性の真菌感染症に該当する有害事象は認められなかった。真菌感染症に該当する有害事象はほとんどが非重篤、限局性で、重症度が軽度又は中等度であり、試験中止には至らなかった。

IL-17 阻害薬の特性から予想されたとおり、真菌感染症に該当する有害事象発現率は PBO を投与した被験者と比較して BKZ を投与した被験者で高く、この差は主に口腔カンジダ症によるものであった。

Pool SA1 及び Pool SA2 で認められた真菌感染症に該当する有害事象は、3 つの高位語（HLT）（「カンジダ感染」、「真菌感染 NEC」及び「白癬感染」）のいずれかに含まれた。Pool SA2 で BKZ を投与した被験者によくみられた（発現率 2%以上）PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症（8.1%）、口腔真菌感染（3.2%）及び皮膚真菌感染（3.1%）であった（M2.7.4-axSpA 表 2-10）。試験中止に至った真菌感染症に該当する有害事象はほとんどなく、全 BKZ 群で真菌感染症に該当する有害事象の発現が認められた 173 例のうち、8 例（0.9%）が試験

中止に至った。1 例に重篤な有害事象（真菌性食道炎）が認められたが、当該事象はデータカットオフ後に非重篤にグレードが下げられた。1 例に高度の有害事象（口腔カンジダ症）が認められ、135 例に治験薬と関連ありと判断された真菌感染症に該当する有害事象が発現した。全 BKZ 群で発現が認められた真菌感染症に該当する有害事象のデータカットオフ時点の転帰は、ほとんど（86.4%）が回復であった。

安全性更新データの要約

承認申請時と同様に、更新データの真菌感染症は、MedDRA 高位グループ用語の「真菌感染症」を用いて特定した。

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。

全 BKZ 群の真菌感染症に該当する有害事象発現率は 20.3%であった。曝露期間で補正した真菌感染症に該当する有害事象発現率は、承認申請時（10.7/100 人年）と比較して更新時（9.9/100 人年）で低く、BKZ の曝露期間の延長に伴う真菌感染症に該当する有害事象発現リスクの上昇は示唆されなかった。

新たに報告された真菌感染症に該当する有害事象に、重篤な有害事象はなかった。また、1 件の新たな事象（食道カンジダ症）が高度であったことを除き、いずれの事象も重症度が軽度又は中等度であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.14.1.3、Listing 2.2.5.1.1、詳細は 5.2.4.2.1.2 項参照）。1 件のアフタ性潰瘍が、口腔カンジダ症に更新された。本事象は試験中止に至った（ISS-axSpA Table 5.2.4.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.4.1）。

全 BKZ 群で発現率が 2%以上であった PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は、口腔カンジダ症、口腔真菌感染、皮膚真菌感染及び白癬感染であった。

Pool SA1 及び Pool SA2 の真菌感染症に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.1.3 項に示した。

5.2.4.2.2 悪性腫瘍

炎症誘発性を有する IL-17 は、悪性腫瘍に対し、おそらく放出元の細胞種依存的に促進的にも抑制的にも関与し得る可能性がある。いくつかの研究で、IL-17 は腫瘍縮小に至る抗癌細胞傷害性 T 細胞及びナチュラルキラー反応を促進することが示されている。一方で、IL-17 は血管形成の促進、骨髄由来免疫抑制細胞及び好中球の動員並びにアポトーシスの阻害によって、早期腫瘍形成、腫瘍増殖、転移及び化学療法抵抗性に関与していると考えられている（Fabre et al, 2016; Yang et al, 2014; Zou and Restifo, 2010; Murugaiyan and Saha, 2009）。

BKZ を投与して IL-17A 及び IL-17F を長期的に阻害することによるがん原性を評価するため、本承認申請にあたり、Carcinogenicity Assessment Document を更新した（M4.2.3.4.3 項に添付）。当該報告書では、両リウマチ性疾患適応症（乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎）について、同一評価で網羅している。最新の文献のレビューに基づき、BKZ は抗腫瘍免疫防御メカニズム又はシグナル伝達に意味のある影響を及ぼさないと想定された。カニクイザルを用いた BKZ の非臨床毒性試験では、潜在的発がん性を示唆する病理組織学的又はその他の変化は認められず、IL-17A 阻害薬と比較して発がんリスクに差はないと想定された。詳細は M2.4.4.3 項に示した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、他の IL-17 阻害薬と同様、axSpA 患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ 投与による悪性腫瘍に該当する有害事象のリスク上昇は認められ

なかった。悪性腫瘍に該当する有害事象発現率は低く、事象の種類に傾向は認められず、BKZ を投与した被験者での発現率の上昇も認められなかった。治験薬と関連ありと判断された悪性腫瘍に該当する有害事象はなく、死亡に至った悪性腫瘍に該当する有害事象もなかった（M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.2 項）。

Pool SA1 では、悪性腫瘍に該当する有害事象は認められなかった。Pool SA2 では、全体的に悪性腫瘍に該当する有害事象発現率は低く、全 BKZ 群の 6 例（0.6%、曝露期間で補正した発現率 0.3/100 人年）に認められた。

安全性更新データの要約

更新データでは、新たな悪性腫瘍に該当する有害事象の報告はなかった（ISS-axSpA Table 5.2.9.2.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.2.1）。

axSpA 患者において想定される悪性腫瘍に該当する有害事象に関する追加情報並びに Pool SA1 及び Pool SA2 の悪性腫瘍に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.2 項に示した。

5.2.4.2.3 重大な心血管系事象

患者集団に基づく臨床試験を対象とした最近のメタアナリシスから、脊椎関節炎（AS、PsA 及び分類不能脊椎関節炎を含む）を有する患者では、一般的な集団と比較して、心筋梗塞（リスク比：1.52、95%信頼区間：1.29～1.80）及び脳血管発作（リスク比：1.21、95%信頼区間：1.0～1.47）のリスクが顕著に高いことが示された（Kim and Choi, 2021）。AS 患者及び一般的な集団の有病率の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.3 項に示した。

炎症（CRP 濃度で評価）は、アテロームの成長の決定因子として認識されている。アテロームの成長は、古くから知られる心血管系事象のリスク因子である喫煙、高血圧、肥満、糖尿病及び脂質異常症と共に、axSpA に伴うアテローム性動脈硬化症の促進に寄与する（Toussirot, 2021）。

心血管系疾患及びそのリスク因子と axSpA との間に既知の関連があることから、UCB は心血管系事象の綿密な調査を実施し、心血管系の有害事象を判定するために独立した心血管系事象判定委員会を設置した。心血管系事象判定委員会に対しては、治験薬投与割付けに関して盲検性を維持した。判定方法は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.3 項に簡潔に示した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、axSpA 患者集団で認められる重大な心血管系事象の発現率又は尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験での重大な心血管系事象の発現率と比較して、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇は認められなかった。重大な心血管系事象と判定された有害事象は、いずれも複数の心血管系リスク因子を有する高リスクの被験者に認められ、BKZ と関連ありと判断された事象はなかった。死亡に至った心停止が発現した 1 例を除き、いずれの被験者も重大な心血管系事象の消失後に治験薬の投与を再開した。

Pool SA1 では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に、重大な心血管系事象又は広範囲の重大な心血管系事象と判定された有害事象は認められなかった。

Pool SA2 では、重大な心血管系事象と判定された有害事象の全体的な発現率は低く、全 BKZ 群で 0.4%（曝露期間で補正した発現率 0.2/100 人年）であった。重大な心血管系事象と判定された有害事象は、心停止、脳血管発作、急性心筋梗塞及び冠動脈狭窄（いずれも 0.1%、0.1/100 人年）であった。4 例に発現した重大な心血管系事象と判定された有害事象は、いずれも重篤であり、3 件は高度であった。治験薬と関連ありと判断された事象はなかった。1 例に、死亡に至った重大な心

血管系事象（心停止）が発現した。その他の 3 件の重大な心血管系事象は、いずれも試験中止又は治験薬の投与中止に至らなかった。重大な心血管系事象と判定されたすべての有害事象は、アテローム性動脈硬化症（冠動脈疾患等）の既往歴又は複数の心血管系リスク因子（高血圧、高脂血症、著しい喫煙歴及び BMI 高値等）のいずれか若しくはその両方を有する被験者に発現した。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められ、axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、axSpA 患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ 投与により重大な心血管系事象のリスクが上昇するエビデンスは認められなかった。

全 BKZ 群の重大な心血管系事象と判定された有害事象発現率は 0.5%であった。曝露期間で補正した重大な心血管系事象と判定された有害事象発現率は、承認申請時及び更新時共に 0.2/100 人年であった。

更新データでは、重大な心血管系リスク因子のある新たな 1 例に、3 件の重大な心血管系事象（心突然死）と判定された有害事象（心肺停止、心室細動及び呼吸困難）が認められた。いずれの事象も発現率は 0.1%、曝露期間で補正した発現率は 0.0/100 人年であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.3.1、詳細は M2.7.4-axSpA 表 2-6 参照）。心肺停止は重篤で、重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、死亡に至った。併発した心室細動及び呼吸困難の重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断された（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.3.1）。

承認申請時と同様に、更新データでも重大な心血管系事象及びその他の心血管系事象をレビューした結果、BKZ 投与によるリスク上昇は示唆されなかった。

Pool SA1 及び Pool SA2 の重大な心血管系事象の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.3 項に示した。

5.2.4.2.4 好中球減少症

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

好中球減少症は、有害事象（検索基準は ISS-axSpA Section 4.6.1.9.4 参照）に加え、治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値により評価した。治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値は、有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 4.03 に基づき、重症度がグレード 3 以上の測定値（好中球数 1.0×10^9/L 未満に相当）と定義した。

BKZ を投与した被験者の好中球減少症に該当する有害事象発現率は、Pool SA1 及び Pool SA2 共に低く、それぞれ 0.6%及び 1.1%であった。多くの事象は重症度が軽度から中等度であり、一過性であった。また、多くは BKZ 投与の継続下で消失した。治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値は、BKZ を投与した被験者の 1.2%に認められ、その割合は PBO を投与した被験者（0.4%）と同程度であった（Pool SA2）。

好中球数減少を示唆する臨床検査結果の多くは、CTCAE グレード 1 又は 2 であった。CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球数減少（治験薬投与後に発現した顕著な異常）の多くは一過性であり、重篤な感染症に関連（グレード 3 又は 4 の好中球減少症の前後 30 日以内に発現）するものはなかった。

2021 年 1 月～3 月にかけて、多数の好中球数減少が認められたが、これらの事象は輸送中の検体が低温下に置かれた結果である（実際の好中球減少症ではなく、偽好中球減少症である）ことが疑われた（M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.4 項）。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められ、BKZ の曝露期間の延長に伴う好中球減少症に該当する有害事象発現リスクの上昇は示唆されなかった。

全 BKZ 群の好中球減少症に該当する有害事象発現率は低く、1.3%であった。曝露期間で補正した好中球減少症に該当する有害事象発現率は、承認申請時及び更新時共に 0.5/100 人年であった（ISS-axSpA Table 5.2.9.4、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.4）。

新たに 2 例から好中球減少症に該当する有害事象（2 件）が報告された。いずれの事象も非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.4、Figure 2.2.1）。

全 BKZ 群の治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値（1.0×10^9/L 未満）の被験者は、承認申請時（11 例、1.2%）と更新時（14 例、1.5%）で同程度であった（ISS-axSpA Table 6.2.3.1、Safety Update-axSpA Table 6.2.3.1）。治験薬投与後に発現した顕著な好中球数低値が認められた 3 例のうち、2 例にはグレード 3 の好中球値、1 例にはグレード 4 の好中球値が認められた。中央検査機関（ICON）の調査から、いずれの好中球数低値についても最も可能性の高い原因として偽好中球減少症が特定された。その後の来院で、いずれの好中球値も基準範囲内に戻り、重篤な感染症との関連性（グレード 3 又は 4 の好中球減少症の前後 30 日以内に発現）が認められるものはなかった。いずれの被験者も試験を中止しなかった（Safety Update-axSpA Listing 1.2、Listing 3.2.1、Listing 3.2.4、Figure 2.2.1）。

Pool SA1 及び Pool SA2 の好中球減少症に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.4 項に示した。

5.2.4.2.5　自殺念慮及び自殺行為

axSpA に関するデータは非常に限られているものの、axSpA でのうつ病及び自殺傾向の発現率（Zhao et al, 2018; Sheahan et al, 2017）は、うつ病及び自殺傾向の併発が多いことで知られる尋常性乾癬での発現率（Egeberg et al, 2016; Dalgard et al, 2015; Dowlatshahi et al, 2014; Kurd et al, 2010）と同程度である。

axSpA を対象とした BKZ の第 III 相臨床試験で、自殺傾向又はうつ病の既往歴を有する被験者は除外しなかった。ただし、過去 5 年間に自殺企図若しくは過去 1 ヵ月間に積極的な自殺念慮が発現していた場合、又はスクリーニング時の PHQ-9 スコアが 15 以上（中等度～高度の大うつ病又は高度の大うつ病に相当）であった場合は、盲検下対照試験の組入れ対象として一般的に適格ではないと考えられるため除外した。

UCB は自殺傾向について綿密な調査を実施し、自殺傾向（eC-SSRS）、うつ／不安（第 II 相臨床試験で使用した HADS）及びうつ病（FDA の推奨に従い第 III 相臨床試験で使用した PHQ-9）の事前スクリーニング及びモニタリングを行った。コンピュータプログラムで特定された有害事象（すべての死亡を含む）及びモニタリングスケールにおける中止基準に該当する異常スコアについて、神経精神系事象判定委員会が判定した。神経精神系事象／異常スコアの特定及び判定に関する詳細は、神経精神系事象判定委員会の綱領に示した（CSR の付録参照）。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者で自殺念慮又は自殺行為のリスク上昇は認められなかった。BKZ 投与下での自殺念慮及び自殺行為と判定された有害事象発現率は非常に低く、一般の axSpA の患者集団で観察された発現率と一致していた。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者に自殺既遂は認められなかった。更に、SOC「精神障害」に該当する全体的な有害事象、又は臨床試験で継続中のバリデーションされた質問票を介した神経精神系事象のモニタリングに、特定の傾向は認められなかった。

Pool SA1 では、神経精神系事象判定委員会によって自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象はなかった。Pool SA2 の全 BKZ 群では、自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象発現率は低かった（0.3%、曝露期間で補正した発現率 0.2/100 人年）。全 BKZ 群の 3 例に自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象が発現し、このうち 2 例（0.2%）では自殺念慮、1 例（0.1%）では故意の自傷行為が発現した。いずれの有害事象も重篤かつ高度であった。1 件の自殺念慮は試験中止に至った有害事象であり、治験薬と関連ありと判断された。その他の 2 件は、治験薬と関連なしと判断された。3 件のうち 2 件（いずれも自殺念慮、66.7%）の有害事象の転帰は回復と報告された。いずれの自殺念慮又は自殺行為の有害事象にも、交絡因子（不安及びうつ病の既往歴、自殺企図の家族歴、疾患に関連する疼痛、不眠症、並びにストレスを生じる様々な個人的及び社会経済的状況の同時発生等）が認められた。

安全性更新データの要約

更新データでは、新たな自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象はなかった。自殺念慮又は自殺行為と判定された有害事象発現率及び曝露期間で補正した発現率は、それぞれ 0.3%及び 0.1/100 人年であり、低く維持された（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.5.1）。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者に自殺既遂は認められなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.5.2）。

axSpA 患者において想定される自殺念慮及び自殺行為に関する追加情報並びに Pool SA1 及び Pool SA2 の自殺念慮及び自殺行為の詳細は、M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.5 項に示した。axSpA を対象とした臨床開発プログラムで実施した自殺傾向（eC-SSRS）及びうつ（HADS 及び PHQ-9）の評価に関する追加情報は、M2.7.4-axSpA 4.4 項に示した。

5.2.4.2.6　炎症性腸疾患

axSpA と炎症性腸疾患の併発はよく確認され、疫学調査から両疾患の強い関連性が一貫して示されている。axSpA に伴う炎症性腸疾患のリスクは、喫煙、感染、遺伝的素因、過去の TNF 阻害薬による治療不成功及び高用量の NSAID 等の環境リスク因子により上昇する（Schreiber et al, 2019）。

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

AS 患者及び一般的な集団の炎症性腸疾患の有病率及び発現率の詳細は、M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.6 項に示した。axSpA と炎症性腸疾患との既知の関連を考慮し、UCB は独立した炎症性腸疾患判定

委員会を設置して消化管事象の綿密な調査を実施した。炎症性腸疾患判定委員会に対しては、治験薬投与割付けに関して盲検性を維持し、炎症性腸疾患に該当する可能性のある有害事象を評価した。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ を投与した被験者の炎症性腸疾患に該当する有害事象発現率（1.6%、曝露期間で補正した発現率 0.8/100 人年）は、axSpA 患者集団で想定される発現率の範囲内であった。

Pool SA2 では、全 BKZ 群の 15 例に「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が認められた。このうち 7 例に重篤な炎症性腸疾患に該当する有害事象、4 例に試験中止に至った炎症性腸疾患に該当する有害事象、5 例に治験薬と関連ありと判断された炎症性腸疾患に該当する有害事象、3 例に高度の炎症性腸疾患に該当する有害事象が認められた。炎症性腸疾患に該当する有害事象の多くは、転帰が回復と報告された。

最もよくみられた「definite IBD」と判定された有害事象は、クローン病及び潰瘍性大腸炎（いずれも 0.4%、曝露期間で補正した発現率 0.2/100 年）であった。最もよくみられた「probable IBD」と判定された有害事象は、クローン病及び更なる分類が不可能な炎症性腸疾患（いずれも 0.3%、0.2/100 人年）であった。ベースライン時に炎症性腸疾患の既往歴の記録があった 17 例のうち、3 例のみで炎症性腸疾患に該当する有害事象の再発（いずれも definite IBD に該当）が確認された。曝露期間で調整した場合、「definite IBD」及び「probable IBD」と判定された有害事象発現率に、経時的な上昇は認められなかった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。

全 BKZ 群の「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象発現率は 1.8%であった。曝露期間で補正した「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象発現率は、承認申請時及び更新時共に 0.8/100 人年であり、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（M2.7.4-axSpA 表 2-12）。

新たに 2 例で「definite IBD」又は「probable IBD」と判定された有害事象が認められた（M2.7.4-axSpA 表 2-13）。このうち 1 例には大腸炎及び下痢（各 1 件）が認められ、いずれも「probable IBD – クローン病」と判定された。残りの 1 例には潰瘍性大腸炎（1 件）が認められ、「definite IBD – 潰瘍性大腸炎」と判定された（Safety Update-axSpA Listing 2.2.5.6.1）。いずれの被験者にも炎症性腸疾患の既往歴はなく、炎症性腸疾患のリスク因子［喫煙、併用薬（NSAID 等）及びベースラインで HLA-B27 陽性］があった。

Pool SA1 及び Pool SA2 の炎症性腸疾患に該当する有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.6 項に示した。

5.2.4.2.7　アナフィラキシー、過敏症及び注射部位反応

BKZ はモノクローナル抗体であるため、BKZ の投与は免疫原性と関連する可能性がある。免疫原性は、潜在的に過敏症反応（即時型及び遅延型）の原因となる抗薬物抗体の形成により特徴付けられる。

BKZ はヒト化抗体であり、その標的が溶解性の性質であることから、免疫原性リスクは低いと考えられる。抗 BKZ 抗体及び中和抗体が BKZ の安全性に及ぼす影響を評価し、結果を ISI Update

Section 6.3.2.2.4 で検討した。全体的に、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現は BKZ の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

BKZ 投与による過敏症反応の発現について検討するため、以下の項目に関して Pool SA1 及び Pool SA2 の検索を実施した。

- MedDRA のアナフィラキシーアルゴリズムに基づく急性アナフィラキシー事象（ISAP-axSpA Section 6 Appendix 1 参照）
- MedDRA 標準検索式（SMQ）「過敏症（狭域）」を用いたその他の過敏症反応
- HLT の「投与部位反応 NEC」及び「注射部位反応」を用いた注射部位反応

Pool SA1 及び Pool SA2 のアナフィラキシー、過敏症及び注射部位反応の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.7 項に示した。

アナフィラキシー反応

BKZ 投与に伴う急性アナフィラキシー反応は認められていない。

過敏症

SMQ「過敏症（狭域）」を用いて、潜在的な過敏症反応を包括的に検索した結果、Pool SA1 では、過敏症反応に該当する有害事象は PBO を投与した被験者（2.1%、曝露期間で補正した発現率 6.9/100 人年）と比較して BKZ を投与した被験者（6.0%、19.9/100 人年）でよくみられることが示唆された。Pool SA1 で最も多くみられた PT 別の過敏症反応に該当する有害事象は発疹（2.3%）であり、次いで皮膚炎、湿疹及び手皮膚炎（いずれも 0.6%）であった。Pool SA2 で最も多くみられた PT 別の過敏症反応に該当する有害事象は発疹（3.3%）であり、次いで湿疹（3.1%）及び皮膚炎（1.6%）であった。いずれの過敏症事象に該当する有害事象も非重篤であり、1 件の高度の事象（アレルギー性皮膚炎）を除き、いずれも重症度は軽度～中等度であった。5 例に試験中止に至った過敏症反応に該当する有害事象が認められた。

投与部位反応及び注射部位反応

BKZ 投与による投与部位反応及び注射部位反応の発現について検討するため、HLT の「投与部位反応 NEC」及び「注射部位反応」を用い、Pool SA1 及び Pool SA2 の検索を行った。

投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象発現率は全体的に低く、Pool SA2 で 2.8%（曝露期間で補正した発現率 1.4/100 人年）であった。最もよくみられた PT 別の注射部位反応に該当する有害事象は注射部位疼痛（1.5%）であった。いずれの注射部位反応に該当する有害事象も非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。1 例にのみ、試験中止に至った注射部位反応に該当する有害事象が認められた。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。

更新データでは、BKZ 投与に伴う急性アナフィラキシー反応は報告されていない。

全 BKZ 群の過敏症反応に該当する有害事象発現率は 15.6%であった。曝露期間で補正した過敏症反応に該当する有害事象発現率は、承認申請時及び更新時共に 7.2/100 人年であり、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（ISS-axSpA Table 5.2.9.7.1.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.7.1.1）。全 BKZ 群では、SOC の「皮膚および皮下組織障害」に分類され

る過敏症反応に該当する有害事象発現率が最も高く、更新時 13.7%（曝露期間で補正した発現率 6.2/100 人年）及び承認申請時 12.1%（6.4/100 人年）であった。

全 BKZ 群で多くみられた PT 別の過敏症反応に該当する有害事象は湿疹（4.0%、曝露期間で補正した発現率 1.7/100 人年）、発疹（3.4%、1.5/100 人年）及び皮膚炎（1.6%、0.8/100 人年）であり、いずれも承認申請時の発現率［湿疹（3.1%、1.6/100 人年）、発疹（3.3%、1.7/100 人年）及び皮膚炎（1.6%、0.7/100 人年）］と同程度であった。

承認申請時と同様に、更新データでは重篤な過敏症反応に該当する有害事象は認められなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.7.1.2）。

過敏症の用語（Safety Update-axSpA Table 5.2.16.2）から、多くの有害事象（概して BKZ に起因すると考えられる HLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象を除く）は、過敏症以外のその他の原因［局在性アレルギー反応及び季節性アレルギー（アレルギー性結膜炎等）、非薬剤性の接触性アレルギー反応（絆創膏、洗濯洗剤／溶剤又は毒オークに対するアレルギー反応等）並びに軽度の皮膚感染（膿疱性皮疹等）等］によって説明可能であることが示唆された。

全 BKZ 群の投与部位及び注射部位反応に該当する有害事象発現率は 2.9%であった。曝露期間で補正した投与部位及び注射部位反応に該当する有害事象発現率は、承認申請時（1.4/100 人年）と更新時（1.2/100 人年）で同程度あり、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（ISS-axSpA Table 5.2.9.7.3.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.7.3.1）。最もよくみられた PT 別の投与部位及び注射部位反応に該当する有害事象は注射部位疼痛であり、その発現率は承認申請時 1.5%（曝露期間で補正した発現率 0.7/100 人年）、更新時 1.5%（0.6/100 人年）であった。その他の PT 別の投与部位及び注射部位反応に該当する有害事象発現率はいずれも 1%未満であり、いずれの事象も非重篤であった。

5.2.4.2.8　肝臓系事象及び肝機能検査値上昇

axSpA 患者集団では、性別（男性）、脂肪肝疾患及び高脂血症が、生物学的製剤の投与下での肝酵素上昇のそれぞれ独立したリスク因子であった（Choi et al; 2020）。axSpA 患者 119,427 例を対象としたメタアナリシスでは、年齢、疾患の重症度、試験期間及びその他の特性について不均一性が高いものの（I^2：99%）、肝疾患の有病率は 2.9%（95%信頼区間：0.7～6.4）であった（Zhao et al, 2020）。

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

IL-17F 阻害の肝機能に及ぼす作用は不明である。カニクイザルを用いた BKZ の非臨床毒性試験では、BKZ による肝胆道系の安全性上の懸念は認められなかった。

axSpA を対象とした BKZ の第 III 相臨床試験では、スクリーニング時に ALT、AST 又は ALP が基準範囲上限値の 3 倍未満、かつ総ビリルビンが基準範囲上限値を超えていない被験者の組入れを可とした。また、肝機能検査値上昇について特化した中止基準を治験実施計画書に規定した。

Pool SA1 及び Pool SA2 を対象に、MedDRA の SMQ「薬剤に関連する肝障害」［サブ SMQ の「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「悪性および詳細不明の肝新生物」を除く］を用いて肝臓系の有害事象を包括的にレビューした。

IL-17 の阻害によって肝毒性が起こることは想定されなかったが、axSpA 及び PsA を対象とした臨床開発プログラムで得られたデータを対象に、独立した外部の肝臓系事象判定委員会が盲検下ですべてのトランスアミナーゼ上昇に関連する治験薬投与後に発現した顕著な異常（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5 倍超）をレビューし、BKZ との潜在的な関連性を評価した。この肝臓系事象判定委員会によるレビューでは、因果関係評価にカテゴリカル尺度の尤度（薬物性肝障害ネットワークスコアリングシステム；Fontana et al, 2009）を採用した詳細かつ標準化されたエキスパートオピニオンメソッドを用いた。レビューの結果、いずれの臨床開発プログラムにも現在までに BKZ による重大な肝安全性に関わる懸念は認められなかった。

肝臓系事象及び肝機能検査値について包括的に評価した結果、axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、肝毒性又は高度の薬物性肝障害の可能性は認められなかった。報告された肝機能検査値上昇の多くは、重症度が軽度～中等度であり、一過性であり、BKZ の投与中止を必要としなかった。

axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、導入期間（Pool SA1）の肝臓系の有害事象発現率は、BKZ 160mg Q4W 群 4.9%、PBO 群 3.0%であった。ALT 又は AST の基準範囲上限値の 3 倍超の上昇の発現率は低く（2%未満）、BKZ 160mg Q4W 群（1.4%）及び PBO 群（1.3%）で同程度であった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2）の、全 BKZ 群の肝臓系の有害事象発現率（曝露期間で補正）は 6.7/100 人年であった。合計 45 例（4.9%）に ALT 又は AST の基準範囲上限値の 3 倍超の上昇が認められ、14 例（1.5%）には基準範囲上限値の 5 倍超の上昇が認められた。基準範囲上限値の 5 倍超の上昇は、多くが単発であり、他の原因又は他の原因である可能性が高いことを示唆する交絡因子を有した。

治験薬投与後に発現した顕著な異常に該当する肝酵素の上昇（ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5 倍超）が認められた 14 例は、肝臓系事象判定委員会により判定された（M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.8 項）。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、肝臓系事象判定委員会により BKZ と確実に関連がある又は関連がある可能性が高いと判定された治験薬投与後に発現した顕著な異常に該当する肝酵素の上昇は認められなかった。いずれの症例も後遺症又は臨床的に重要な肝毒性の徴候及び症状を伴わなかった。

1 例が Hy’s Law の基準に該当したが、明らかな他の原因（ウイルス性 A 型肝炎感染）が認められたため、Hy’s Law の症例と認められなかった。

安全性更新データの要約

肝臓系の有害事象に関して、全体的に更新データでは承認申請時のデータと同様の結果が認められた。

全 BKZ 群の肝臓系の有害事象発現率は 13.6%であった。曝露期間で補正した肝臓系の有害事象発現率は、承認申請時（6.7/100 人年）と更新時（6.3/100 人年）で同程度であり、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（ISS-axSpA Table 5.2.9.8、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.8）。

新たに 2 例で肝臓系の有害事象が 2 件（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、各 1 件）認められた。いずれの事象も重症度が高度であり、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は治験薬と関連ありと判断された（Safety Update-axSpA

Listing 2.2.5.8）。新たに認められた肝臓系の有害事象で、重篤及び試験中止に至った有害事象はなかった。

承認申請時と同様に、更新データの肝機能検査値の異常の発現率は全体的に低かった（M2.7.4-axSpA 表 2-15）。全 BKZ 群では、52 例（5.6%）に ALT 又は AST の基準範囲上限値の 3 倍超の上昇が認められ、17 例（1.8%）には基準範囲上限値の 5 倍超、7 例（0.8%）には基準範囲上限値の 8 倍超の上昇が認められた。全体的に、全 BKZ 群に認められた CTCAE グレード 3 以上の ALT 又は AST の上昇は一過性であった（Safety Update-axSpA Listing 3.2.1）。

Pool SA1 及び Pool SA2 の肝臓系事象及び肝機能検査値上昇の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.8 項に示した。

5.2.5 抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の有害事象

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別に、Pool SA2（AS0010 試験及び AS0011 試験の被験者のみ）の有害事象、過敏症反応、アナフィラキシー反応、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象を要約した。

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況の結果並びにそれらが BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響は、ISI Section 6.3.2.2.4 に示した。

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の更新データ並びにそれらの BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響については ISI Update Section 6.3.2.2.4 に示した。

全体的に、抗 BKZ 抗体及び中和抗体は、axSpA を有する被験者に BKZ を投与した時の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

5.2.6 血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象

Pool SA2 では、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の上昇に伴う有害事象又は感染症の有害事象の発現率の臨床的に重要な上昇は認められなかった（M2.7.2-axSpA 2.2.6 項）。

更新データでは、Week 52 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象発現率は、承認申請時のデータで認められた結果と一致した（M2.7.2-axSpA 2.2.6 項）。

5.2.7 その他の有害事象の解析

5.2.7.1 関節外徴候：ぶどう膜炎

PT の「自己免疫性ぶどう膜炎」「虹彩毛様体炎」「虹彩炎」及び「ぶどう膜炎」にコーディングされる有害事象について、全体の発現率と共に、被験者のぶどう膜炎の既往歴で層別化した発現率を示した（ISS-axSpA Section 4.6.2）。

Pool SA1 では、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群のぶどう膜炎の発現率は、それぞれ 0.6%（曝露期間で補正した発現率 1.8/100 人年）及び 4.6%（15.4/100 人年）であった。すべてのぶどう膜炎は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。PBO 群の 2 例に、試験中止に至ったぶどう膜炎が認められた。多くのぶどう膜炎の転帰は回復と報告された。多くの事象はぶどう膜炎の既往歴を有する被験者に認められ、BKZ 群の 2 例中 1 例、PBO 群の 11 例中 9 例がぶどう膜炎の既往歴を有していた。いずれのぶどう膜炎も、眼科医が初回診断した。既往歴で層別化したぶどう膜炎の発

現率は M2.7.4-axSpA 表 2-15 に示し、Pool SA1 のぶどう膜炎の概要は ISS-axSpA Table 6-35 に示した。

Pool SA2 全体の、曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎の発現率は 1.2/100 人年であった。全 BKZ 群でぶどう膜炎が発現した 22 例のうち、1 例（0.1%）に試験中止に至った有害事象（虹彩毛様体炎）、1 例（0.1%）に重篤な有害事象［ぶどう膜炎（PT）］、3 例（0.3%）に治験薬と関連ありと判断されたぶどう膜炎が認められた。高度のぶどう膜炎は認められず、多くの転帰は回復と報告された。

安全性更新データの要約

更新データの結果は承認申請時のデータで認められた結果と一致した。すべてのぶどう膜炎の発現率は全 BKZ 群で 2.9%であった。曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎発現率は、承認申請時及び更新時共に 1.2/100 人年であった（ISS-axSpA Table 5.2.9.9、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.9）。

全被験者のうち、135 例（14.5%）がぶどう膜炎の既往歴を有した（Safety Update-axSpA Table 3.2.2）。ぶどう膜炎の既往歴を有する被験者における、曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎発現率は全 BKZ 群で 4.6/100 人年であり、承認申請時の 4.7/100 人年と同程度であった。ぶどう膜炎の既往歴を有さない 742 例における、曝露期間で補正したすべてのぶどう膜炎発現率は全 BKZ 群で 0.6/100 人年であり、承認申請時の 0.5/100 人年と同程度であった。全 BKZ 群のぶどう膜炎の既往歴を有する被験者及び有さない被験者のいずれにも、BKZ の曝露期間の延長に伴う発現リスクの上昇は示唆されなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.9）。

新たに全 BKZ 群の 5 例でぶどう膜炎が認められた。いずれの事象も非重篤であり、高度ではなく、治験薬と関連なしと判断され、試験中止に至らなかった（ISS-axSpA Table 5.2.14.7、Safety Update-axSpA Table 5.2.14.7）。

Pool SA1 及び Pool SA2 のぶどう膜炎の詳細は M2.7.4-axSpA 2.1.10.3 項に示した。

5.2.7.2 COVID-19

5.2.7.2.1 COVID-19 世界的流行の時期別の有害事象

Pool SA2 では、全 BKZ 群の 632 例（リスク曝露期間 8.49/100 人年）が COVID-19 の世界的流行前に BKZ を投与され、805 例（リスク曝露期間 10.58/100 人年）が世界的流行中に投与された。曝露期間で調整した有害事象発現率は、COVID-19 の世界的流行中に発現した有害事象（115.5/100 人年）と比較して、世界的流行前に発現した有害事象（167.4/100 人年）で高かった（ISS-axSpA Table 5.2.22.1）。

全体的に、axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは COVID-19 の世界的流行が BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響は認められなかった。COVID-19 世界的流行の時期別（COVID-19 の世界的流行前及び流行中で比較）の有害事象の解析から、Pool SA1 及び Pool SA2 共に、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象に最も明らかな差が認められた。また、HLT「上気道感染」に該当する有害事象に最も重要な影響が認められたが、有害事象発現率は流行前と比較して流行中で低くなった。この結果は、隔離、マスク着用、ソーシャル・ディスタンス及びその他の世界的流行軽減措置による影響を反映していると考えられる。

安全性更新データの要約

更新データでは、COVID-19 世界的流行中の全 BKZ 群の曝露期間で補正した発現率（すべての有害事象、SOC「感染症および寄生虫症」及び HLT「上気道感染」）は、それぞれ 112.3、49.0 及び 17.9/100 人年であり、承認申請時のデータ（それぞれ 115.5、48.2 及び 17.6/100 人年）と同程度であった（ISS-axSpA Table 5.2.22.1、Safety Update-axSpA Table 5.2.22.1）。

全体的に、COVID-19 世界的流行中の有害事象の曝露期間で補正した発現率は、承認申請時及び更新時で同程度であり、承認申請時の結論に変更はなかった。

COVID-19 の更なる検討を 5.2.7.2.2 項に示した。

5.2.7.2.2　COVID-19

BKZ を投与した被験者の COVID-19 の発現リスクは、PBO を投与した被験者と比較して高くないと考えられた。COVID-19 関連の有害事象に起因する試験中止又は死亡は認められず、多くの被験者の転帰は回復であった。Pool SA2 では、全 BKZ 群の 72 例（7.8%、曝露期間で補正した発現率 3.9/100 人年）に COVID-19 関連の有害事象が認められた。コロナウイルス感染（PT）の発現率は Pool SA1（0.6%）と比較して Pool SA2（7.8%）で高く、axSpA を対象とした臨床試験の時間経過に伴い、COVID-19 の有病率が上昇したことが反映されていると考えられた。

全 BKZ 群の全被験者のうち、3 例（0.3%）に重篤な COVID-19 関連の有害事象（いずれも PT はコロナウイルス感染）が認められ、このうち 1 例の重篤なコロナウイルス感染は重症度が高度であった。

COVID を含む用語のマニュアルレビューから、COVID-19 に起因するその他の重篤な有害事象はなかったことが確認された。

安全性更新データの要約

更新データでは、COVID-19 関連の有害事象の発現率は全 BKZ 群で 16.2%であった。曝露期間で補正した COVID-19 関連の有害事象発現率は、承認申請時（3.9/100 人年）と比較して更新時（7.0/100 人年）で高かった。コロナウイルス感染（PT）の曝露期間で補正した発現率も、承認申請時（3.8/100 人年）と比較して更新時（6.2/100 人年）で高く、axSpA を対象とした臨床試験の時間経過に伴い、COVID-19 の有病率が上昇したことが反映されていると考えられた（ISS-axSpA Table 5.2.9.10、Safety Update-axSpA Table 5.2.9.10）。

新たに 3 例で治験薬と関連ありと判断された COVID-19 関連の有害事象が認められた。重篤、高度及び試験中止に至った新たな COVID-19 関連の有害事象の発現はなかった（ISS-axSpA Table 5.2.14.6、Safety Update-axSpA Table 5.2.14.6）。

5.2.7.3　体軸性脊椎関節炎の患者集団別の有害事象：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎

安全性の包括的な概要を示すため、個別の CSR に加え、AS 又は nr-axSpA を有する被験者からなる患者集団別の有害事象を示した（ISS-axSpA Section 4.6.2、ISS-axSpA Section 4.1.2）。

Pool SA2 では、第 III 相臨床試験の BKZ 160mg Q4W 群の患者集団（AS 又は nr-axSpA）に含まれる多くの被験者で有害事象が認められた（ISS-axSpA Table 6-39）。有害事象のすべてのカテゴ

リー（重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び高度の有害事象を含む）について、nr-axSpA 集団と比較して AS 集団で有害事象発現率が数値上 1%以上高かった。また、100 人年あたりの曝露期間は、nr-axSpA 集団（2.93/100 人年）と比較して AS 集団（4.54/100 人年）で長かった（ISS-axSpA Table 5.2.11.11.2）。曝露期間で補正すると、すべての有害事象の発現率は、AS 及び nr-axSpA の各集団で同程度（それぞれ 166.5/100 人年及び 167.4/100 人年）であった（ISS-axSpA Table 6-40）。AS 及び nr-axSpA の各集団でよくみられた有害事象の種類は、発現率に部分的な差が認められたものの、全体的に同様であった（ISS-axSpA Table 5.2.11.11.2、ISS-axSpA Table 5.2.11.11.3）。

安全性更新データの要約

更新データの結果は承認申請時のデータで認められた結果と一致した。第 III 相臨床試験の BKZ 160mg Q4W 群の患者集団（AS 又は nr-axSpA）に含まれる多くの被験者で有害事象が認められ、有害事象発現率はそれぞれ 85.7%及び 86.7%であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.11.2）。有害事象の多くのカテゴリー（重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象を含む）について、引き続き nr-axSpA 集団と比較して AS 集団で有害事象発現率が数値上 1%以上高く、100 人年あたりの曝露期間も nr-axSpA 集団（3.98/100 人年）と比較して AS 集団（6.05/100 人年）で長かった。一方で、高度の有害事象発現率については、更新データでは AS 集団（5.8%）と nr-axSpA 集団（6.1%）で同程度であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.11.1）。曝露期間で補正すると、すべての有害事象の 100 人年あたりの発現率は、AS 集団及び nr-axSpA 集団で同程度（それぞれ 152.0/100 人年及び 160.9/100 人年）であった。AS 集団及び nr-axSpA 集団で、有害事象発現率に部分的な差が認められたものの、全体的に多くみられた有害事象の種類は変わらず同様であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.11.11.3）。

5.2.7.4　体軸性脊椎関節炎、乾癬性関節炎及び尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験の解析（Pool S3）

補助的な安全性併合解析対象集団である Pool S3 では、リウマチ領域（axSpA 及び PsA）及び皮膚領域（尋常性乾癬）を対象とした臨床開発プログラムの疾患適応症横断的に、Week 16 までの PBO と比較した BKZ の安全性を要約した。Pool S3 は、PsA を有する被験者を対象とした PA0010 試験及び PA0011 試験、axSpA を有する被験者を対象とした AS0010 試験及び AS0011 試験並びに尋常性乾癬を有する被験者を対象とした PS0009 試験及び PS0013 試験（いずれも第 III 相 PBO 対照試験）の併合データから構成された。Pool S3 全体のデータ及び治療領域（リウマチ領域及び皮膚領域）別のデータの要約を本項に示した。Pool S3 の詳細な記載は M2.7.4-axSpA 1.1.7.1 項に示した。

Pool S3 の安全性解析（全体並びに Pool S3 のリウマチ領域及び皮膚領域別の解析）の結果、有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、高度の有害事象及びそれらの重み付けした発現率は、axSpA を対象とした臨床開発プログラムで認められたものとおおむね一致した。認められた差については、合併する基礎疾患又は併用薬の違いから説明可能であると考えられた（ISS-axSpA Section 6.16.1）。Pool S3 の解析結果に基づき、副作用（5.2.9 項）を更新する必要性は示されなかった。

完了した第 I 相／第 II 相臨床試験［健康被験者を対象とした UP0067 試験並びに axSpA を有する被験者を対象とした AS0008 試験及び AS0013 試験（ISS-axSpA Section 2.1、ISS-axSpA Section

2.2）］の安全性の結果の要約は ISS-axSpA Table 12-2 及び ISS-axSpA Table 12-3 に示した。すべての安全性の結果は個別の CSR に示した。

5.2.8　機器による有害作用の解析

自己注射用製剤の臨床使用を評価した DV0004 試験（PA0012 試験のサブスタディ）では、機器による有害作用は認められなかった。全体的に、BKZ-SS-1mL 製剤又は BKZ-AI-1mL 製剤を用いた BKZ の自己注射は安全であり、忍容性は良好であった（M2.7.4-PsA 2.3 項）。

5.2.9　副作用

副作用の頻度を表 5-4 に示した。

BKZ との関連が否定できない有害事象を副作用として特定するため、Pool S3 の臨床試験で報告された有害事象のメディカルレビューを実施した（メディカルレビューの方法の詳細は、ISS-axSpA Section 6.7.1 参照）。

安全性レビューの結果、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで特定された副作用と比較して、新たに副作用として追加が検討される有害事象は認められなかった（ISS-axSpA Section 6.7.5）。

表 5-4　副作用の頻度

SOC PT/HLT/HLGT	頻度カテゴリー[a]
感染症および寄生虫症	
上気道感染[b]	Very common
口腔カンジダ症	Common
白癬感染[c]	Common
耳部感染[d]	Common
単純ヘルペス感染[e]	Common
中咽頭カンジダ症	Common
胃腸炎	Common
毛包炎	Common
結膜炎[f]	Uncommon
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症[g]	Uncommon
神経系障害	
頭痛	Common
皮膚および皮下組織障害	
皮膚炎および湿疹[h]	Common
ざ瘡	Common
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位反応[i]	Common
疲労	Common

SOC PT/HLT/HLGT	頻度カテゴリー[a]

事象名：MedDRA ver. 19.0
Note: This table represents the Company's position on ADRs. Differences may be observed in individual Country labels.
a ADR frequencies for bimekizumab from clinical studies (described in Section 1.4) are listed based on the following convention: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100).
b Includes: nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, tonsillitis, laryngitis, peritonsillar abscess.
c Includes: Tinea infection, body tinea, tinea pedis, tinea cruris, tinea versicolour.
d Includes: Ear infection, otitis externa, otitis media, otitis media acute.
e Includes: Group Term "Herpes simplex infections" includes: oral herpes, herpes simplex.
f Includes: Conjunctivitis, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral.
g Includes: Neutropenia, neutrophil count decreased.
h Includes: Eczema, dermatitis contact, dyshidrotic eczema, intertrigo, dermatitis, dermatitis allergic, hand dermatitis, seborrhoeic dermatitis.
i Group Term "Injection site reactions" includes: Injection site erythema, injection site reaction, injection site oedema, injection site pain, and injection site swelling. Excludes: Injection site bruising.

更新データにおいてもメディカルレビューを実施した。承認申請時での評価結果と同様に、新たに副作用として追加が検討される有害事象は認められなかった。

5.3　臨床検査、バイタルサイン、身体検査所見及び心電図（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）

臨床検査、バイタルサイン及び身体検査

すべての安全性併合解析に渡って、血液学的検査及び血液生化学検査（M2.7.4-axSpA 3.1 項、M2.7.4-axSpA 3.2 項）、バイタルサイン（M2.7.4-axSpA 4.1 項）及び身体検査所見（M2.7.4-axSpA 4.2 項）について解析した結果、全体のデータから安全性シグナルは認められなかった。好中球減少症及び肝機能検査値上昇に関わる臨床検査結果は、それぞれ 5.2.4.2.4 項及び 5.2.4.2.8 項で検討した。

BKZ 160mg Q4W 群では、PBO 群と比較してヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値がわずかに高く、血小板数のベースラインからの変化量の平均値が低かったが、これらの差は BKZ のベネフィットである抗炎症効果を反映している可能性が高いと判断された。

全体的に、曝露期間及び評価の頻度を考慮すると、血液学的検査又は血液生化学検査の治験薬投与後に発現した異常値に経時的な増加は認められなかった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データの血液学的検査及び血液生化学検査の結果は、承認申請時の Pool SA2 で認められた結果と同様であった（M2.7.4-axSpA 3.1 項、M2.7.4-axSpA 3.2 項）。

更新データでは、全 BKZ 群の血圧の顕著な異常が認められた被験者は非常に少なく（2.3%以下）、承認申請時の Pool SA2 で認められた結果と同程度であった。ベースライン後に収縮期血圧又は拡張期血圧の顕著な異常が認められた被験者の割合は小さかった（2.3%以下）（ISS-axSpA Table 8.2.1、Safety Update-axSpA Table 8.2.1）。

心電図

全体的に、いずれの投与群でも多くの心電図の結果は正常であった。心電図の測定値のベースラインからの変化の平均値は、おおむね小さく、投与群間で同程度であった。Pool SA1 及び Pool SA2 共に、ベースライン後の心電図の外れ値が認められた被験者の割合は小さく、いずれの投与

群にも臨床的に重要な傾向は認められなかった。全体的に、曝露期間及び評価の頻度を考慮すると、異常所見の経時的な増加は認められなかった。

全体的に、治療期間の心電図所見に関連する有害事象の発現率は低かった。

安全性更新データの要約

全体的に、更新データでは承認申請時の Pool SA2 と同様の結果が認められた。ベースライン後に QTcF の外れ値が認められた被験者の割合は小さく、12 誘導心電図の結果に臨床的に重要な傾向は認められなかった。新たに QTcF が 500ms 超の被験者は認められなかった（Safety Update-axSpA Table 7.2.1）。

心電図所見及びそれに関連する有害事象については M2.7.4-axSpA 4.3 項で検討した。

5.4 部分集団解析

内因性要因の安全性解析には、年齢、性別、人種、体重及び BMI 別の有害事象の評価を含めた。外因性要因には、地域及びベースラインの csDMARD 別の有害事象の評価を含めた。

5.4.1 内因性要因

5 つの内因性要因に関する部分集団解析を実施し、これらの内因性要因が axSpA を有する被験者における BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響を評価した。Pool SA1 及び Pool SA2 で評価した部分集団は、年齢（40 歳未満、40～65 歳未満及び 65 歳以上並びに 45 歳未満及び 45 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、黒人、アジア人）、体重（70kg 未満、70～95kg 未満、95kg 以上）及び BMI（25kg/m^2 未満、25～30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上）であった。

年齢及び性別については、部分集団間の被験者数が不均衡であったため、解釈には注意が必要である。人種については、黒人の被験者数が少なかったため、解析結果からすべての人種について比較することはできなかった。

部分集団（年齢、性別、人種、体重及び BMI）別に有害事象を解析した結果、特定の部分集団に異なる安全性プロファイルは示されなかった。部分集団間に認められた有害事象の不均衡は、部分集団の一般的な特性から予測される範囲内であった。

安全性更新データの要約

全体的に、Pool SA2 の更新データの有害事象のプロファイルは各部分集団間で一貫しており、承認申請時と同様の結果が認められた。いずれの部分集団解析からも新たな安全性に関わる傾向は認められなかった。

Pool SA1 及び Pool SA2 の内因性要因別の結果の詳細は M2.7.4-axSpA 5.1 項に示した。

5.4.2 外因性要因

2 つの外因性要因に関する部分集団解析を実施し、これらの外因性要因が axSpA を有する被験者における BKZ の安全性プロファイルに及ぼす影響を評価した。Pool SA1 及び Pool SA2 で評価した部分集団は、地域（北米、西欧、東欧及びアジア）及びベースラインの csDMARD の使用であった。

部分集団別（地域及びベースラインの csDMARD の使用）に有害事象を解析した結果、安全性プロファイルは全体集団とおおむね一致した。

安全性更新データの要約

Pool SA2 の更新データでは、地理的地域別（北米、西欧、東欧、アジア）及び csDMARD カテゴリー別の有害事象について、承認申請時と同様の結果が認められた。

Pool SA1 及び Pool SA2 の外因性要因別の結果の詳細は M2.7.4-axSpA 5.2 項に示した。

5.4.3 日本人集団の安全性（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎又は強直性脊椎炎）

本項では、nr-axSpA 又は AS を有する日本人被験者の安全性について、Pool SA1J 及び Pool SA2J（表 5-1）に基づく評価を示した。

5.4.3.1 曝露状況、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

合計 24 例（PBO 群 9 例、BKZ 160mg Q4W 群 15 例）の nr-axSpA 又は AS を有する日本人被験者が、AS0010 試験又は AS0011 試験に組み入れられた（ISS-axSpA Table 1.1J）。

Pool SA1J では、日本人被験者の導入期間の治験薬の曝露期間（中央値）は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に 112.0 日であり（ISS-axSpA Table 4.1.1J）、導入期間が 16 週間で計画されたことを反映していた。Pool SA2J では、臨床データカットオフ時点の BKZ の曝露期間（中央値）は 287.0 日であった。BKZ を 12 ヵ月以上投与した被験者は 9 例であった（ISS-axSpA Table 4.2.1.1J）。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、申請時データカットオフ（N=23）以降に Pool SA2J に新たに追加された日本人被験者はなかった。

Pool SA2J の更新データでは、治験薬の曝露期間（中央値）は 477.0 日であった（Safety Update-axSpA Table 4.2.1.1j）。更新データカットオフ時点で試験を継続していたすべての日本人被験者（21 例）で、治験薬の曝露期間が 12 ヵ月以上となった。総リスク曝露期間は 33.8 人年であった（Safety Update-axSpA Table 1.2.1j、Table 4.2.1.1j）。試験を中止した 2 例の BKZ 投与期間はいずれも 1 年未満であり（Safety Update-axSpA Listing 2.2.3j）、承認申請時に検討した（M2.7.4-axSpA 5.9.2 項）。

全体的に、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で均衡しており、bDMARD の治療対象となる axSpA 患者集団の特性を反映していた。人口統計学的特性及びベースライン特性の結果の詳細については、M2.7.4-axSpA 5.9.3 項に示した。

5.4.3.2 有害事象

axSpA を有する日本人成人被験者での BKZ の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは axSpA を有する全体集団で認められたものとおおむね一致した。Pool SA1J 及び Pool SA2J 共に、試験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は低かった。いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であった。継続投与に伴う安全性プロファイルの変化は認められなかった。結果の詳細については M2.7.4-axSpA 5.9 項に示した。

有害事象の概要

Pool SA1J では、日本人集団の導入期間の有害事象発現率はいずれの投与群も 66.7%であった。PBO 群の 1 例に試験中止に至った有害事象、1 例に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。BKZ 160mg Q4W 群の 2 例に試験中止に至った有害事象、4 例に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。

全体的に、導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間では、導入期間と比較して有害事象の曝露期間で補正した発現率に上昇は認められなかった。日本人集団の導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2J）の有害事象発現率は 82.6%であった。1 例に重篤な有害事象、2 例に試験中止に至った有害事象、9 例に治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。

安全性更新データの要約

更新データでは、新たに 3 例に有害事象が認められた。3 例の有害事象はいずれも非重篤で、試験中止に至らなかった。3 例には治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間の有害事象の概要（Pool SA2J）については M2.7.4-axSpA 表 5-3 に示した。

日本人集団における有害事象の概要の詳細は M2.7.4-axSpA 5.9.6.1 項に示した。

比較的よくみられる有害事象

導入期間（Pool SA1J）に多く報告された SOC は、PBO 群及び BKZ 160mg Q4W 群共に「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2J）に多く報告された SOC は「皮膚および皮下組織障害」及び「感染症および寄生虫症」いずれも 47.8%、並びに「傷害、中毒および処置合併症」、「眼障害」及び「胃腸障害」いずれも 26.1%であった。Pool SA2J の 2 例以上に認められた PT 別の有害事象は発疹（3 例、13.0%）並びに胃食道逆流性疾患、ざ瘡、汗疹、毛包炎、爪囲炎、鼻咽頭炎及び口腔カンジダ症（いずれも 2 例、8.7%）であった。

安全性更新データの要約

更新データでは、新たに 2 例以上に認められた PT 別の有害事象は胃腸炎及び筋痙縮（いずれも 2 例、8.7%）であった。申請時データカットオフ以降、新たに 1 例（合計 2 例、8.7%）で下痢、帯状疱疹、白癬感染、背部痛及び接触性皮膚炎が認められ、新たに 2 例（合計 3 例、13.0%）でコロナウイルス感染が認められた（Safety Update-axSpA Table 5.2.2j）。

日本人集団における比較的よくみられる有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 5.9.6.2 項に示した。

重症度別の有害事象

更新データカットオフ時点で、承認申請時及び更新時に日本人集団で新たに報告された高度の有害事象はなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.6j）。

治験薬と関連ありと判断された有害事象

導入期間（Pool SA1J）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、PBO 群の 1 例（11.1%）1 件に対し、BKZ 160mg Q4W 群では 4 例（26.7%）9 件であった。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2J）では、9 例（39.1%）に 21 件の治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。PT 別の治験薬と関連ありと判断された有害事象はメニエール病、霰粒腫、歯肉炎、虫垂炎、爪囲炎、足部白癬、喉頭痛、ざ瘡、注射に伴う反応、全

身性皮疹、口腔カンジダ症、投与部位疼痛、発疹及び注射部位紅斑であり、いずれも 1 例（4.3%）に発現した。4 例には複数の治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、新たに全 BKZ 群の 3 例（合計 12 例、52.2%）に、治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた。新たに認められた治験薬と関連ありと判断された有害事象（リンパ節炎、帯状疱疹、白癬感染及びウイルス性腸炎）は、いずれも 1 例（4.3%）に認められた（Safety Update-axSpA Table 5.2.7j）。

日本人集団における治験薬と関連ありと判断された有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 5.9.6.4 項に示した。

死亡

承認申請時のデータ及び更新データカットオフ時点で、日本人集団で報告された死亡はなかった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.4j）。

重篤な有害事象

維持期間に、BKZ 160mg Q4W 群（AS0010 試験）の 1 例（女性）に重篤な有害事象として虫垂炎が発現した。本事象は試験中止に至らず、重症度は中等度であり、治験薬と関連ありと判断された。臨床データカットオフ時点の転帰は未回復と報告された。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、日本人集団で新たに報告された重篤な有害事象はなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.3j）。承認申請時に 1 例に認められた前述の重篤な有害事象（虫垂炎）の転帰は回復となった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.1j、Listing 2.2.2j）。

日本人集団における重篤な有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 5.9.6.6 項に示した。

試験中止に至った有害事象

導入期間（Pool SA1J）では、PBO 群の 1 例（11.1%）に試験中止に至った有害事象として精神医学的評価異常が認められ、BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（13.3%）に試験中止に至った有害事象として口腔カンジダ症及び精神医学的評価異常が認められた。

導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2J）では、2 例に試験中止に至った有害事象が認められた。2 例共に、導入期間に試験中止に至った有害事象が発現した BKZ 160mg Q4W 群の 2 例と同じ被験者であった。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ時点で、日本人集団で新たに報告された試験中止に至った有害事象はなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.4.1j、Listing 2.2.3j）。

日本人集団における試験中止に至った有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 5.9.6.7 項に示した。

その他の注目すべき有害事象

全体的に、その他の注目すべき有害事象の安全性プロファイルは BKZ の作用機序及び試験対象集団から想定されるものであった。その他の注目すべき有害事象の発現率は、過敏症反応及び真菌感染症を除き、低かった。

- 導入期間（Pool SA1J）では、BKZ 160mg Q4W 群の 3 例（20%）及び PBO 群の 1 例（11.1%）に過敏症反応に該当する有害事象が認められた。導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2J）では、6 例（26.1%）に過敏症反応に該当する有害事象が認められた。このうち多くは SOC「皮膚および皮下組織障害」（6 例、9 件中 7 件）に該当し、主に HLT「発疹および皮疹 NEC」に該当した（ISS-axSpA Table 5.2.9.7.1.1j）。最も多くみられた PT 別の過敏症反応に該当する有害事象は発疹（3 例、13.0%）であった。重篤又は高度の過敏症反応に該当する有害事象は認められず、試験中止に至った事象も認められなかった。アナフィラキシー反応の報告はなかった。

  安全性更新データの要約

  全 BKZ 群の 7 例（30.4%）に 11 件の過敏症反応に該当する有害事象が認められた。承認申請時と同様、多くは SOC「皮膚および皮下組織障害」（7 例、11 件中 9 件）に該当し、主に HLT「発疹および皮疹 NEC」に該当した（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.7.1.1j）。申請時データカットオフ以降、新たに Pool SA2j の 1 例に接触性皮膚炎［合計 2 例（各 1 件）、8.7%］が認められた。また、承認申請時に発疹が認められた 1 例（4.3%）に、新たに蕁麻疹が認められた。重篤、重症度が高度又は試験中止に至った過敏症反応に該当する有害事象はなかった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.2j、Listing 2.2.3j）。アナフィラキシー反応の報告はなかった。

- 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（PoolSA2J）では、3 例（13.0%）に真菌感染症に該当する有害事象が認められた。真菌感染症に該当する有害事象は、HLT「カンジダ感染」及び「白癬感染」に該当した（いずれも 2 例、8.7%）（ISS-axSpA Table 5.2.9.1.2j）。最も多くみられた PT 別の真菌感染症に該当する有害事象は口腔カンジダ症（2 例、8.7%）であった。真菌感染症に該当する有害事象は限局性の粘膜皮膚真菌症であり、多くが口腔内に発現した。全身性の真菌感染症に該当する有害事象は認められず、重篤又は高度の真菌感染症に該当する有害事象も認められなかった（ISS-axSpA Listing 2.2.1j）。BKZ 160mg Q4W 群の 1 例が口腔カンジダ症のため試験を中止した。本事象は治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復と報告された。

  安全性更新データの要約

  真菌感染症に該当する有害事象は 4 例（17.4%）に認められた。申請時データカットオフ以降、新たに Pool SA2j の 1 例に白癬感染［合計 2 例（各 1 件）、8.7%］が認められた。本事象は非重篤で、重症度が軽度であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.1.2j、Listing 2.2.1j）。

- 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間（Pool SA2J）の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は低かった（1 例、4.3%）。重篤な感染症に該当する有害事象である虫垂炎は、試験中止に至らず、重症度は中等度で、治験薬と関連ありと判断された。データカットオフ時点の転帰は未回復と報告された（ISS-axSpA Listing 2.2.1j）。

  安全性更新データの要約

  重篤な感染症に該当する有害事象発現率に、承認申請時からの変化はなかった。更新データカットオフ時点で、承認申請時に認められた重篤な感染症に該当する有害事象である虫垂炎の転帰は回復であった（Safety Update-axSpA Listing 2.2.2j）。

- 投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象は 2 例（8.7%）に認められた。このうち 1 例には 2 件の投与部位疼痛が認められ、1 例には 5 件の注射部位紅斑が認められた。いず

れの投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象も、重症度は軽度で、転帰は回復と報告され、治験薬と関連ありと判断された。試験中止に至った事象はなかった（ISS-axSpA Listing 2.2.1j）。

安全性更新データの要約

投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象を発現した被験者数は、承認申請時と更新時で同じであった。

- 日和見感染症、活動性結核、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為、炎症性腸疾患、並びに肝臓系事象に該当する有害事象は認められなかった。

安全性更新データの要約

更新データでは、引き続き日和見感染症、活動性結核、悪性腫瘍、重大な心血管系事象、好中球減少症、自殺念慮及び自殺行為並びに炎症性腸疾患に該当する有害事象は認められなかった。1 例（4.3%）に脂肪肝（PT）が認められた。本事象は BKZ 160mg Q4W 投与開始から 35 日後に発現し、重症度が軽度から中等度となり持続した。非重篤で、治験薬と関連なしと判断され、治験薬投与及び試験中止に至らなかった。更新データカットオフ時点の転帰は未回復であった（Safety Update-axSpA Table 5.2.9.8j、Safety Update-axSpA Listing 2.2.1j）。

日本人集団におけるその他の注目すべき有害事象の詳細は M2.7.4-axSpA 5.9.6.8 項及び M2.7.6-axSpA に示した。有害事象の経過の詳細は、参照先を M2.7.4-axSpA 7.1 項に示した。

5.4.3.3　臨床検査値の結果

血液学的検査値及び血液生化学検査値（白血球数を含む）の平均値及び中央値の変動はおおむね小さく、変動が第 III 相臨床試験の日本人集団の安全性に及ぼす影響について、臨床的に重要であるとは考えられなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 12.1.1.J、Table 13.1.1.J、AS0010 Final CSR Table 12.1.1.J、Table 13.1.1.J、AS0011 Week 24 CSR Table 12.1.1.J、Table 13.1.1.J、AS0011 Final CSR Table 12.1.1.J、Table 13.1.1.J）。

治験薬投与後に発現した肝機能検査値の顕著な異常は認められなかった（AS0010 Final CSR Table 14.1.1.J、AS0011 Final CSR Table 14.1.1.J、M2.7.4-axSpA 5.9.7 項）。

5.4.3.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

第 III 相臨床試験の日本人集団では、収縮期血圧及び拡張期血圧に臨床的に重要な変動は認められなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 15.2.1.J、AS0011 Week 24 CSR Table 15.2.1.J、AS0010 Final CSR Table 15.2.1.J、AS0011 Final CSR Table 15.2.1.J）。

治験薬投与後に発現したバイタルサインの顕著な異常は認められなかった（AS0010 Final CSR Table 15.2.1.J、AS0011 Final CSR Table 15.2.1.J）。

第 III 相臨床試験の日本人集団では、12 誘導心電図の結果に明らかな傾向は認められなかった（AS0010 Week 24 CSR Table 16.1.J、AS0010 Final CSR Table 16.1.J、AS0011 Week 24 CSR Table 16.1.J、AS0011 Final CSR Table 16.1.J、M2.7.4-axSpA 5.9.8 項）。

5.4.3.5 自己注射における安全性の結果

自己注射をした被験者及び自己注射をしなかった被験者共に、新たな若しくは想定外の安全性に関する懸念又は徴候は認められなかった。

AS0014 試験の日本人集団を対象とした中間解析の結果、自己注射をした日本人被験者及び自己注射をしなかった日本人被験者の間に、有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連ありと判断された有害事象及び高度の有害事象発現率に意味のある違いは認められず、自己注射が有害事象発現率の上昇のリスク因子であることは示唆されなかった（M2.7.4-axSpA 5.9.9 項）。

5.5 安全性に関連するその他の観察項目

BKZ の製品情報に関連する以下の項目については、本承認申請に伴い提案すべき変更はなかった。

薬物相互作用

BKZ との薬物相互作用を評価する特定の試験は実施していない。BKZ の作用機序並びに他の IL-17 及び IL-23 阻害薬を用いて実施された薬物相互作用試験の結果を踏まえると、CYP450 で代謝される併用薬の曝露量への影響は最小限と予測された（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.1）。

BKZ の見かけのクリアランスが MTX、csDMARD の併用投与又は過去の生物学的製剤の治療経験による影響を受けないことが母集団 PK 解析データによって示された。

妊娠及び授乳時の使用

妊娠可能な女性被験者は、極めて有効な避妊法を実施することとし、妊娠した場合は事前に規定した中止基準に従い治験薬の投与が中止されたため、妊婦での BKZ の使用に関するデータは限定的である。臨床データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点の UCB Global Safety Database から、Pool SA2 に含まれた臨床試験に参加した被験者で妊娠中の BKZ 曝露は報告されなかった。

BKZ がヒトの母乳に分泌されるのか、経口摂取後に全身に吸収されるのかは不明である。臨床試験参加中に妊娠したすべての被験者が治験実施計画書に事前に規定された中止基準に従い試験を中止したため、授乳に関する臨床データはない。

疾患適応症横断的な BKZ の臨床開発プログラム全体及び市販後データ（5.6 項）から得られる妊娠症例は限られており、臨床開発の現段階では妊娠及び授乳時の使用について結論を出すことはできない。

安全性更新データの要約

更新データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点の UCB Global Safety Database から、Pool SA2 に含まれた臨床試験に参加した 1 例に妊娠中の BKZ 曝露が認められた。本被験者の妊娠は承認申請時に報告されていた。妊娠はバリア型避妊の失敗に起因し（治験薬に起因しない）、正期産に至った。出生した女児は健康であり（アプガースコア 10）、先天異常及び妊娠合併症はなかった。

本被験者の経過の詳細については、参照先を M2.7.4-axSpA 表 7-2 に示した。

過量投与

臨床開発プログラムでは、これまでに企図的及び偶発的過量投与は報告されていない。臨床試験では、単回投与で BKZ 640mg を静脈内投与又は皮下投与、続いて 320mg を 2 週間隔で 5 回皮下投与されたが、用量制限毒性は認められなかった。治験実施計画書で規定されたすべての用量に関する情報は、ISS-axSpA Section 2 に示した。

薬物乱用

臨床試験では、BKZ の乱用及び依存性の可能性について評価していない。

BKZ の特性及び対象集団に基づくと、薬物乱用及び誤用の可能性が示唆されるエビデンスが得られることはないと予測される。

治療離脱及びリバウンド

axSpA を対象とした臨床試験では、BKZ の治療離脱による影響について評価していない。しかし、尋常性乾癬を対象とした臨床試験では、投与中止後に治療離脱による明らかな影響は認められなかった。axSpA を対象とした臨床試験では、BKZ のリバウンドの可能性について評価していない。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

5.6 市販後データ

BKZ は 2021 年 8 月 20 日に欧州で最初に承認され、複数の国で承認されている。

定期的安全性最新報告（PSUR）では、6 ヵ月おきに承認された国の数及び市販後の BKZ 曝露量（臨床試験を除く）に関するデータを収集して解析を行い、最新の PSUR に情報を提示している。

有効性又は安全性に関連する知見は認められず、既承認の中等度～重度の尋常性乾癬の適応症での BKZ のベネフィット・リスクバランスは依然として良好であった。

5.7 安全性の結論

安全性データの詳細な解析の結果、BKZ 160mg Q4W 投与の忍容性は良好であり、axSpA を有する成人被験者において許容可能な安全性プロファイルが示された（6.5 項）。全体的に、BKZ の安全性プロファイルは尋常性乾癬を対象とした過去の臨床開発プログラムと同様であり、新たな安全性に関わる懸念又は徴候は認められなかった。継続投与においても安全性プロファイルは変わらず維持され、試験中止に至った被験者の割合は小さかった。

全体的に、axSpA を有する日本人集団の安全性データは、第 II/III 相臨床試験の axSpA を有する全体集団で認められた安全性プロファイルと一致し、新たな安全性上の徴候は認められなかった。日本人集団における BKZ の忍容性は良好であった。現時点までに得られている全体的な安全性データ、及び BKZ の安全性プロファイルが全体集団と日本人集団で同様であることから、日本人集団における BKZ の安全性プロファイルは、BKZ の既知の安全性プロファイルの範囲内であることが示された。

また、自己注射をした日本人被験者及び自己注射をしなかった日本人被験者共に、新たな若しくは想定外の安全性に関する懸念又は徴候は認められなかった。

安全性更新データの結論として、axSpA を有する被験者で認められた BKZ の安全性プロファイルは、承認申請時に提出された安全性データと一致した。BKZ の曝露期間の延長に伴う新たな安全性シグナルは認められなかった。以上のことから、UCB は BKZ のベネフィット・リスクバランスは変わらず良好であったと判断した。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

適応症とする疾患又は症状の特徴については、1.1 項に示した。

主に体軸（仙腸関節及び脊椎）に関連する慢性炎症性疾患である axSpA は、大きく以下の 2 つに分類される。

- 強直性脊椎炎（X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎）：X 線検査で仙腸関節に明確な損傷が認められる
- X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎：X 線検査で仙腸関節に明確な損傷が認められない

強直性脊椎炎

AS 患者には、主に炎症性背部痛が認められる。通常、当該疾患は仙腸関節に初発し、その後脊椎に進行する。仙腸関節及び脊椎の活動性の炎症は、MRI で骨髄浮腫として認められ、時間経過に伴い、びらん、硬化症、脂肪変性及び強直等の慢性病変に至る。しかし、最も明確な特徴は骨形成であり、仙腸関節の強直及び椎体に付着する靭帯骨棘の形成をもたらす。靭帯骨棘の形成が広範に及ぶと、AS 患者では時間経過に伴い脊椎が癒合する場合がある（竹様脊椎）。炎症の客観的指標として、MRI 上の骨髄浮腫、CRP の上昇及び遺伝的特徴（HLA-B27 等）等が認められる場合もある（Braun, 2012; Rudwaleit et al, 2009c; Braun and Sieper, 2007）。

AS による障害は、疼痛、こわばり、疲労及び睡眠の質の低下をもたらす炎症の活動性の程度並びに脊椎の可動性及び身体機能の低下をもたらす骨性強直の程度の両方と関連する。

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

nr-axSpA は axSpA に含まれる疾患であり、一部の患者では axSpA の初期形態として認められるが、多くの患者では症状発現から数年間、仙腸関節の構造的損傷へ進展せず、AS へと進行しない（Navarro-Compán et al, 2021）。nr-axSpA から AS へ進行する割合は、コホート別に、症状発現か

ら 2 年以内が 1%～12%、2～9 年が 6%～46%、10 年超が 26%～59%であったとの報告がある（Robinson et al, 2021）。仙腸関節及び脊椎の構造的損傷がないにも関わらず、nr-axSpA 患者には、AS 患者と同様の疾病負荷（疾患活動性、疼痛、身体機能及び QOL の低下）がある（Callhoff et al, 2015; Kiltz et al, 2012）。この認識に基づき、ASAS の分類基準が開発された（Rudwaleit et al, 2009b）。本基準の目的は、axSpA の早期発見を容易にすると共に、分類基準の 2 つの arm［imaging arm（X 線又は MRI で仙腸関節炎が認められる）及び clinical arm（HLA-B27 が認められる）］に従い、X 線で仙腸関節炎が認められる患者及び認められない患者を特定することである。

脊椎疾患の中核的な徴候及び症状の他にも、AS 及び nr-axSpA 患者の多くが末梢部位の徴候（末梢関節炎及び付着部炎等）を有し、頻度は低いものの、指趾炎、急性前部ぶどう膜炎等の関節外徴候、炎症性腸疾患及び尋常性乾癬等も認められる。これらの疾患は、患者の QOL に影響を及ぼす更なる負荷となり（Navarro-Compán et al, 2021）、患者には包括的な治療アプローチが必要となる。

多くの患者が、治療を受けているにも関わらず、認められる症状及び残存する炎症に悩まされ続けている。これらは不可逆的な構造的損傷に至らせる可能性があり、結果として、可動性、日常的な活動及び QOL の低下をもたらす。

6.1.2　現行の治療

現行の治療法については、1.2 項に示した。

nr-axSpA 及び AS の治療目標は、症状の重症度の低下、脊椎の柔軟性及び正常な姿勢の維持、身体機能の制限の軽減、仕事を行う能力の維持、合併症の減少及び構造的損傷の進行の抑制である。

本邦では、「脊椎関節炎診療の手引き 2020」が日本脊椎関節炎学会から発行され、ASAS 及び EULAR が公表した axSpA のマネジメントに関する勧告（van der Heijde et al, 2017）が参照されている。

理学療法及び運動療法以外の治療の中心は、薬物治療での第一選択薬である NSAID である。NSAID による治療は axSpA の症状（疼痛及びこわばり）に対して有効であるが（van der Heijde et al, 2017; Ward et al, 2016; Poddubnyy, 2013; Poddubnyy et al, 2012）、多くの患者で臨床的に意義のある効果が十分に得られないか、全く認められない。また、NSAID の使用にも関わらず、多くの場合、構造的損傷は進行する。csDMARD（MTX 及びサラゾスルファピリジン等）又は副腎皮質ステロイド（全身投与）は体軸性の症状に対して有効でないため、関節リウマチ又は PsA と異なり、axSpA の治療選択肢は限られる（Ward et al, 2019; van der Heijde et al, 2017）。末梢関節炎を有する患者には、サラゾスルファピリジンの使用が検討される（van der Heijde et al, 2017）。仙腸関節又は末梢関節の炎症には、関節内への副腎皮質ステロイド投与を考慮できる一方、全身への副腎皮質ステロイド投与については、概して、ほとんどベネフィットを得られない。第一選択の治療である NSAID を除くと、axSpA の治療選択肢の数は限られる。生物学的製剤（TNFα 阻害薬及び IL-17A 阻害薬）及び JAK 阻害薬については、axSpA の中核的な徴候及び症状の軽減に有効であるが、多くの患者が依然として疾患の完全なコントロール（疾患活動性の低下の達成／関節外徴候の緩和及び適切なコントロールを含む）を達成していない。治療効果不十分及び炎症の残存は、疾患活動性及び構造的損傷の進行の原因となるため、長期間未治療の疾患に対しては治療の有効性が限られる可能性がある（Fragoulis and Siebert, 2020）。また、一部の地域では、オピオイドの高頻度の使用が知られている（Sloan et al, 2019）。

活動性の AS を有し、NSAID に対して不耐性若しくは禁忌、又は NSAID の治療を受けて効果不十分である患者に対する既承認の治療選択肢として、TNFα 阻害薬がある（van der Heijde et al, 2017; Ward et al, 2016）。活動性の nr-axSpA 患者に対する TNFα 阻害薬として、米国ではセルトリズマブ ペゴル、欧州連合ではアダリムマブ、エタネルセプト、セルトリズマブ ペゴル及びゴリムマブが承認されている。また、IL-17 サイトカインファミリーが axSpA の治療標的として特定され、IL-17A モノクローナル抗体であるセクキヌマブ及びイキセキズマブが、活動性の AS 及び nr-axSpA の治療選択肢として、米国及び欧州連合で承認されている。JAK 阻害薬であるウパダシチニブは、活動性の nr-axSpA 患者及び AS 患者の治療薬として近年米国及び欧州連合で承認され（Navarro-Compán et al, 2021）、トファシチニブは活動性の AS 患者の治療薬として米国及び欧州連合で承認されている。本邦における治療選択肢は、米国及び欧州連合とおおむね同様である。本邦では、ブロダルマブ（抗 IL-17 受容体 A モノクローナル抗体）が活動性の AS 患者及び nr-axSpA 患者の治療薬として承認されている。

6.2 推奨用量（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）

第 III 相臨床試験の併合データ及び PK/PD 解析の結果から、nr-axSpA 又は AS 患者に対する至適用量は BKZ 160mg Q4W であることが確認された。いずれの主要な第 III 相臨床試験のデータからも、BKZ 160mg Q4W 投与により、axSpA の中核的な疾患徴候、axSpA の症状改善及び健康関連 QOL に対する十分なベネフィットが認められた（6.3 項）。安全性データの詳細な解析の結果、BKZ 160mg Q4W 投与の忍容性は良好であり、axSpA を有する成人被験者において許容可能な安全性プロファイルが示された（6.5 項）。新たな安全性シグナルは認められなかった。

全体的なデータに基づき、axSpA 成人患者に対する BKZ の推奨用量を 160mg Q4W とした。この用量は、用法・用量選択の目的、すなわち、nr-axSpA 又は AS を有する多くの患者に、安全性を損なうことなく、速やかな臨床反応、臨床ベネフィットの最大化及び Week 52 までの臨床反応の持続性を提供することを満たすものである。

axSpA 患者に対する推奨用量の根拠については 3.4 項で検討した。

日本人集団及び全体集団間で認められた有効性及び安全性プロファイルに大きな差はなかったため、日本人 nr-axSpA 又は AS 患者における推奨用法・用量は、全体集団で得られた axSpA 患者における用法・用量と同様である。

6.3 ベネフィット（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）

AS0010 試験及び AS0011 試験の主要評価項目及びすべての順位付けされた副次評価項目の結果から、PBO 投与に対する BKZ 投与の優越性が一貫して示され、nr-axSpA 及び AS の様々な症状を有する被験者の疾病負荷に対して頑健かつ速やかで、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善をもたらすことが示された。

axSpA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムは、nr-axSpA を有する成人被験者（AS0010 試験）又は AS を有する成人被験者（AS0011 試験）を対象に、BKZ を 52 週間投与した時の安全性及び有効性に関する十分なエビデンスを得ることを目的として適切にデザインされた主要な比較対照試験である 2 つの第 III 相臨床試験から構成される。第 II 相臨床試験は、AS を有する被験者を対象として実施した。第 III 相臨床試験には、短期の導入期間（Week 16 までの PBO 対照二重盲検期間）及び 36 週間の維持期間（Week 16～52）で、BKZ の有効性を詳細かつ包括的に評価するた

めに十分な数の axSpA を有する被験者が含まれた。これらの臨床試験は、十分な検出力を有し、実臨床において BKZ 治療の対象となる患者集団を適切に反映していた。

BKZ の有効性は、患者報告アウトカム、医師から報告される評価項目及び客観的な評価項目に渡って、PBO を対照として検討した。両試験共に、axSpA 患者での BKZ の有効性に関する包括的な評価を行うため、炎症、axSpA の中核的な臨床症状、脊椎の可動性、身体機能、末梢部位及び関節外徴候、並びに患者の日常活動の実行能力（仕事を含む）及び健康関連 QOL への幅広い影響を含む、あらゆる疾患側面に対する BKZ の効果を検討した。axSpA を評価するために用いた評価項目の多くが患者報告アウトカムであり、客観的な評価項目（臨床検査値及び画像）と比較して PBO 効果が発現しやすい可能性があるが、PBO 投与と比較した時の BKZ 投与によるこれらの評価項目の改善は頑健であった。改善は様々な有効性評価項目に渡って一貫して示され、BKZ に対する速やかかつ深く広範な臨床反応が認められた。被験者の主観的評価に基づく患者報告アウトカムから示された BKZ の有効性は、炎症の強い抑制を示す客観的評価（CRP 及び MRI に基づく評価）により支持された。

AS0010 試験及び AS0011 試験の結果から、BKZ 投与により臨床的に意義のある十分な改善が得られることが確認された。

BKZ 160mg Q4W 投与の効果は速やかに認められた。症状（脊椎痛、朝のこわばり及び疲労）、症状が被験者の日常的な活動（仕事を含む）に及ぼす影響及び全体的な健康関連 QOL を測定する様々な患者報告型の評価項目について、BKZ の初回投与後から、PBO との明確な差が認められた。BKZ の効果は、Week 52 まで持続した。

厳格な評価項目（ASAS40 改善率、ASAS-PR 改善率、ASDAS-MI 改善率及び ASDAS 2.1 未満の達成等）から、BKZ の深い効果が示され、Week 52 まで高い臨床反応が持続した。

多因子疾患である axSpA の末梢部位及び関節外徴候に対して、BKZ の広範な効果が示された。ベースラインに付着部炎を有する被験者で構成される部分集団では、約半数の被験者が、疼痛を伴う当該徴候の完全な消失を達成した。ぶどう膜も、axSpA に関連する炎症がよく認められる領域であり、羞明、疼痛及び視機能障害を伴い健康へ大きな負荷を及ぼすぶどう膜炎に至る。全身の炎症の強い抑制に伴い、ぶどう膜炎の有害事象発現率は PBO 群と比較して BKZ 群で低かった。

生涯にわたる慢性疾患を管理する場合、投薬中の継続した疾患コントロールを考慮することが重要である。BKZ の長期投与では、様々な評価項目の改善が約 3 年間の投与期間を通じて一貫して維持されることが示された（4.3.1 項、第 II 相の AS0008 試験に続く AS0009 試験の ASAS40 改善率；図 4-2 参照）。

BKZ の有効性は、年齢、性別、人種、罹病期間、ベースラインの炎症の状態、ベースラインの ASDAS 疾患活動性及び csDMARD の併用に関わらず認められた。

現在の axSpA の治療状況を踏まえると、BKZ 投与により、TNFα 阻害薬による治療経験の有無に関わらず同程度の ASAS40 改善率が示されたことは特に重要である。

axSpA を対象とした臨床試験から入手した、データカットオフ日までのすべてのデータに基づき、抗 BKZ 抗体の発現は有効性（Week 16 の ASAS 改善率で評価）に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。しかし、中和抗体陽性被験者の改善率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して低かった。全体的に、axSpA を有する被験者では、抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性が BKZ の有効性（Week 52 までの ASAS 改善率で評価）に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではなかった。

本邦における承認申請のため、AS0010 試験（nr-axSpA）及び AS0011 試験（AS）の日本人被験者のデータを用いて、axSpA を有する日本人集団の BKZ の有効性の裏付けとした。nr-axSpA 又は AS を有する日本人集団における BKZ の有効性は、axSpA を有し、BKZ を投与された全体集団の結果と一致していた。axSpA を有する日本人被験者では、BKZ 160mg Q4W 投与により、第 III 相臨床試験で評価した有効性評価項目全般において、一貫した臨床的に意義のある改善が認められた。

在宅での自己注射が可能であることは、患者にとってもう一つのベネフィットであると考えられ、特に axSpA の慢性疾患としての特性に関連し、服薬順守を容易にする可能性がある。BKZ の臨床開発プログラムにおける臨床試験の結果、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL のいずれの製剤を用いた場合でも、被験者は安全かつ効果的に自己注射できることが示された。

axSpA を有する日本人被験者の BKZ の有効性に投与方法（自己投与又は非自己投与）による影響は認められなかった。

以上、主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の結果から、nr-axSpA 及び AS を有する成人被験者への治療に対し、PBO 投与との比較により BKZ 投与の有効性に関する頑健なエビデンスが得られた。これらのエビデンスは、axSpA の中核的な疾患徴候（疼痛、朝のこわばり及び日常的な活動のための身体機能等）における臨床的に意義のある減少又は改善として、提示される。個々の臨床試験のデータ及び併合解析から、axSpA 患者集団全体に対する BKZ 160mg Q4W 投与の一貫した臨床的に意義のある有効性が示され、axSpA の疾患の種類（nr-axSpA 及び AS）及び TNFα 阻害薬による治療経験の有無に関わらず、同程度の有効性が認められた。

6.4　リスク（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）

本承認申請資料に提示したデータから、axSpA（nr-axSpA 及び AS）成人患者の治療薬として、BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有することを示す頑健なエビデンスが得られた。BKZ の安全性プロファイルは、尋常性乾癬を対象とした過去の臨床開発プログラムとおおむね一致し、新たな安全性に関わる懸念又は徴候は認められなかった。継続投与においても安全性プロファイルは変わらず維持され、試験中止に至った被験者の割合は小さかった。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

申請時データカットオフ時点では、合計 928 例の axSpA を有する成人被験者が BKZ の投与を受けた。治験薬への曝露量は、nr-axSpA 又は AS を有する被験者に対する BKZ の安全性プロファイルの評価のために十分かつ適切であった。BKZ の安全性の評価には、主に 2 つの安全性併合解析対象集団（16 週間の PBO 対照期間を併合した Pool SA1、並びに axSpA を対象としたすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験で BKZ を投与したすべての被験者を含む Pool SA2）を用いた。16 週間の導入期間（Pool SA1）の BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の総リスク曝露期間は、それぞれ 108.6 人年及び 73.0 人年であった。より包括的な安全性併合解析対象集団である Pool SA2 では、12 ヵ月以上 BKZ の投与を受けた全 BKZ 群の被験者は合計 588 例であり、総リスク曝露期間は 1907.5 人年であった。

安全性更新データでは、全 BKZ 群の総リスク曝露期間は 2241.1 人年であった。

全体的に、axSpA を対象とした臨床開発プログラムの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で均衡しており、bDMARD の治療対象となる axSpA 患者集団の特性を反映していた。

試験中止に至った有害事象の発現率は低く、BKZ の良好な忍容性及び許容可能な安全性プロファイルが支持された。全体的に、BKZ の曝露量の増加に伴う有害事象のリスクの上昇は認められなかった。

全体的に、得られた安全性データは、BKZ の作用機序及び試験対象とした被験者集団から想定されるものであった。

BKZ を投与した被験者の部分集団間に重要な差は認められず、BKZ の安全性プロファイルは年齢、性別、人種、体重及び BMI の違いに関わらず許容可能であることが示唆された。axSpA を対象とした BKZ の臨床開発プログラムに含まれるすべての臨床試験で、免疫原性をモニタリングした。全体的に、Week 52 のデータカットオフ日までの抗 BKZ 抗体及び中和抗体は、axSpA の治療薬としての BKZ の安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさず、注射部位反応の頻度の上昇又は重篤な過敏症反応の発現の増加と関連しなかった。

BKZ の同種同効薬でも予測され、尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床開発プログラムでも認められたとおり、最もよくみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であったが、発現したほとんどの有害事象は非重篤で、重症度は軽度～中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。申請時データカットオフ時点では、Pool SA1 及び Pool SA2 共に、BKZ を投与した被験者でよくみられた有害事象は鼻咽頭炎、上気道感染及び口腔カンジダ症であった。また、承認申請時及び更新時の Pool SA2 でよくみられた有害事象はコロナウイルス感染であった。曝露期間で補正した場合、継続投与に伴う感染症のリスクの上昇は認められなかった。Pool SA2 の重篤な感染症に該当する有害事象発現率は全体的に低く、感染症の種類に特定の傾向は認められなかった。

BKZ を投与した被験者の COVID-19 の発現リスクは、PBO を投与した被験者と比較して高くないと考えられた。COVID-19 関連の有害事象に起因する試験中止又は死亡は認められず、多くの被験者の転帰は回復であった。COVID-19 世界的流行の時期別（COVID-19 の世界的流行前及び流行中で比較）の有害事象の解析から、Pool SA1 及び Pool SA2 共に、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する有害事象に最も明らかな差が認められた。有害事象発現率（主に HLT「上気道感染」に該当する有害事象）は流行前と比較して流行中で低くなった。この結果は、隔離、マスク着用、ソーシャル・ディスタンス及びその他の世界的流行軽減措置による影響を反映していると考えられる。

粘膜防御における IL-17 の関与と合致して、BKZ 群では PBO 群と比較して粘膜皮膚真菌感染症に該当する有害事象（主に口腔カンジダ症）の発現率が高かった。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、全身性又は侵襲性の真菌感染症に該当する有害事象は認められなかった。重要な点として、真菌感染症に該当する有害事象はほとんどが非重篤、限局性で、重症度が軽度又は中等度であり、ほとんどは試験中止には至らなかった。重篤な感染症に該当する有害事象の種類及び発現率は、axSpA 患者集団において想定されるリスクと合致していた。申請時データカットオフ時点では、BKZ 投与下で高度の日和見感染症に該当する有害事象は認められず、全身性のものはなかった。1 件の帯状疱疹（重症度は中等度で、試験中止に至った）を除き、すべての日和見感染症に該当する有害事象は、日和見性疾患に分類される限局性の粘膜皮膚真菌症であった。また、いずれの日和見感染症に該当する有害事象も転帰は回復であった。安全性更新データでは、承認申請時に真菌性食道炎と記録された 1 件の有害事象が食道カンジダ症（PT）に更新された。本事象は重症度が高度であり、治験薬と関連ありと判断され、転帰は回復であった。axSpA を対象とした臨床開発プログラムでは、活動性結核は認められなかった。

SMQ を用いた過敏症反応の包括的な検索の結果、過敏症反応に該当する有害事象発現率は PBO 群と比較して BKZ 群で高く、発疹、皮膚炎、湿疹及び手皮膚炎が多くみられた。いずれの過敏症に該当する有害事象も非重篤で、多くは重症度が軽度～中等度であり、試験中止に至らなかった。現在までに、いずれの BKZ の臨床開発プログラムからも、BKZ 投与に伴う急性アナフィラキシー反応は認められていない。投与部位反応及び注射部位反応に該当する有害事象発現率は全体的に低かった。いずれの注射部位反応に該当する有害事象も非重篤であり、重症度が軽度又は中等度であった。1 例にのみ、試験中止に至った注射部位反応に該当する有害事象の有害事象が認められた。

他の IL-17 阻害薬と同様に、axSpA 患者集団で想定される発現率と比較して、BKZ 投与による悪性腫瘍に該当する有害事象のリスク上昇は認められなかった。悪性腫瘍に該当する有害事象発現率は低く、事象の種類に傾向は認められず、BKZ を投与した被験者での発現率の上昇も認められなかった。治験薬と関連ありと判断された悪性腫瘍に該当する有害事象はなく、死亡に至った悪性腫瘍に該当する有害事象もなかった。

axSpA 患者集団（心血管系事象のリスク因子の保有率が高い）で認められる発現率又は尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験での重大な心血管系事象の発現率と比較して、BKZ 投与による重大な心血管系事象のリスク上昇は認められなかった。Pool SA2 では、重大な心血管系事象と判定された有害事象の全体的な発現率は低かった。いずれの重大な心血管系事象も、アテローム性動脈硬化症（冠動脈疾患等）の既往歴又は複数の心血管系リスク因子のいずれか若しくはその両方を有する被験者に発現した。BKZ と関連ありと判断された重大な心血管系事象はなかった。申請時データカットオフ時点では、死亡に至った心停止が発現した 1 例を除き、いずれの被験者も重大な心血管系事象の消失後に治験薬の投与を再開した。更新データでは、重大な心血管系リスク因子のある新たな 1 例に、3 件の重大な心血管系事象（心突然死）と判定された有害事象（心肺停止、心室細動及び呼吸困難）が認められた。心肺停止は重篤で、重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断され、死亡に至った。併発した心室細動及び呼吸困難の重症度は高度であり、治験薬と関連なしと判断された。

炎症性腸疾患は、axSpA の関節外徴候として、当該疾患と本質的に関連している。BKZ を投与した被験者の炎症性腸疾患に該当する有害事象発現率は、axSpA 患者集団で想定される発現率の範囲内であった。

axSpA を対象とした臨床開発プログラム全体に渡り、有害事象及び ALT 又は AST が基準範囲上限値の 5 倍超の症例に基づき包括的にレビューした結果、肝毒性又は高度の薬物性肝障害の可能性は認められなかった。承認申請時と同様に、更新データの肝機能検査値の異常の発現率は全体的に低かった。

上記以外の注目すべき有害事象（好中球減少症並びに自殺念慮及び自殺行為）の解析結果又は報告された死亡例から、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムと同様に、新たな安全性上の懸念は認められなかった。BKZ の臨床開発プログラムにおいて、重大な心血管系事象、悪性腫瘍及び炎症性腸疾患等、稀な事象及び／又は長期潜在性の事象の発現数はおおむね少なく、UCB はこれらのリスクに関して、長期継続投与試験及び医薬品リスク管理計画の中で引き続き評価する予定である。

axSpA によくみられる関節外徴候であるぶどう膜炎の発現率は、PBO 群と比較して BKZ 群で低かった。BKZ の曝露量が増加した場合も、ぶどう膜炎の発現リスクは低いまま持続した。

Pool S3（axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を対象とした第 III 相臨床試験の 16 週間の PBO 対照期間）及び Pool SA1 の有害事象のメディカルレビュー（いずれも発現率が PBO 群と比較して BKZ

群で 1%以上高い有害事象を対象に実施）の結果、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで特定された既存の副作用の頻度カテゴリーに対する変更又は新たに追加する副作用は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査のデータを総合的に解析した結果、安全性シグナルは認められず、BKZ 投与時の安全性モニタリングとして臨床検査の特別なモニタリングは不要である。同様に、バイタルサイン及び心電図の所見にも安全性シグナルは認められなかった。

AS 患者集団と nr-axSpA 患者集団間で安全性プロファイルはおおむね同様であった。

axSpA を有する日本人被験者における BKZ の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは axSpA を有する全体集団とおおむね一致した。試験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は低かった。いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であった。全体的に、導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間では、導入期間と比較して有害事象の曝露期間で補正した発現率に上昇は認められなかった。血液学的検査値及び血液生化学検査値の平均値及び中央値の変動はおおむね小さく、変動が第 III 相臨床試験の日本人集団の安全性に及ぼす影響について、臨床的に重要であるとは考えられなかった。第 III 相臨床試験の日本人集団では、血圧の測定値に臨床的に重要な変動は認められず、12 誘導心電図の結果に明らかな傾向は認められなかった。

以上のことから、BKZ の全体的な安全性プロファイルは、目的とする対象集団での使用に対して適切と考えられる。nr-axSpA 又は AS を有する成人被験者において、BKZ 160mg を Q4W で投与した時の忍容性は良好であり、BKZ は許容可能な安全性プロファイルを有していた。安全性プロファイルは、尋常性乾癬及び PsA を対象とした第 III 相臨床試験で認められたものと一致していた。

6.5 ベネフィット・リスク評価（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎及び強直性脊椎炎）

BKZ は、axSpA（nr-axSpA 及び AS）成人患者の治療に関して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。BKZ の有効性及び安全性プロファイルは、BKZ が実臨床で用いられる際に対象となる患者集団を反映してデザインされた大規模な臨床開発プログラムにおいて、十分に明らかとなった。

BKZ は、IL-17A、IL-17F 及び IL-17A/F に対し、選択的かつ強力に結合及び中和する同一の抗原結合領域を 2 つ有する、IgG1 サブクラスのヒト化完全長モノクローナル抗体である。BKZ は欧州連合を含む様々な国／地域で、中等度～重度の尋常性乾癬の治療薬として製造販売承認を取得しており、本邦では尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の治療薬として承認されている。axSpA に加え、その他の免疫炎症性疾患（PsA 及び化膿性汗腺炎）に対する治療薬としての BKZ の開発も進行中である。IL-17A と IL-17F の両方の活性を阻害する特性から、BKZ はセクキヌマブやイキセキズマブ（選択的抗 IL-17A モノクローナル抗体）及びブロダルマブ（抗 IL-17 受容体 A モノクローナル抗体）といった他の IL-17 を標的とした薬剤とは異なる薬剤として位置づけられる。

BKZ の臨床開発プログラムでは、axSpA 患者に対する有効性の基準を高く設定し、Week 16 までの ASAS40 改善率について PBO 投与に対する BKZ 投与の優越性が示された場合とした。ASAS40 の改善は、axSpA に関連する背部痛、朝のこわばり及び疲労の減少並びに日常的な活動のための身体機能の改善を意味する。BKZ 群では、PBO 群と比較して Week 16 の ASAS40 改善率が高かった（Pool EA1 でそれぞれ 45.8%及び 21.9%、名目上の $p<0.001$）。BKZ は、axSpA の病変範

囲や重症度に対して速やかかつ臨床的に意義のある改善をもたらすと共に、長期使用が可能な安全性プロファイルを有する。速やかな効果発現及び深く広範な臨床反応といった特徴を合わせ持つBKZの複合的なベネフィットは、axSpAの様々な疾患に対して包括的な治療アプローチを提供できる。

BKZのベネフィット・リスクを十分に評価する一環として、併合データ及び個々の臨床試験データを用いて、有効性及び安全性の主要なアウトカムをフォレストプロットに図示した。Week 16におけるPBOに対するBKZのベネフィット・リスク評価を、それぞれ図 6-1（Pool EA1及びPool SA1）、図 6-2（AS0010試験）及び図 6-3（AS0011試験）に示した。これらの図から、axSpA患者集団に対して、BKZは定期的な市販後調査で管理可能な安全性リスクを上回る十分なベネフィットを有することが確認された。

主要評価項目及びすべての順位付けされた副次評価項目の結果から、PBO投与に対するBKZ投与の優越性が示された。Week 2のASAS40改善率から示されるとおり、BKZ投与による治療効果はBKZの初回投与後から速やかに認められ、ASAS40改善率、全般の脊椎痛スコア、BASFIスコア、ASQoLスコア、ASDAS 2.1未満の達成及びBASDAI50改善率の評価から、疾患の改善についての顕著なベネフィットが認められた。

BKZ投与による改善は、被験者のQOLにも良好な影響を及ぼし、axSpAの自覚症状を緩和した。すべての部分集団で、BKZの優れた有効性はおおむね同程度に認められた。

臨床試験で認められたBKZの安全性プロファイルは、BKZの作用機序、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで認められた安全性プロファイル及びaxSpA患者集団の特性と一致した。予想されたとおり、最もよくみられた有害事象は感染症に該当する有害事象であった。また、真菌感染症に該当する有害事象発現率は、PBO群と比較してBKZ群で特に高かった。SMQ「過敏症」に含まれる有害事象発現率にはBKZ群とPBO群で不均衡が認められ、これはHLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象に起因した。BKZを投与した被験者に発現した真菌感染症及びHLT「皮膚炎および湿疹」に該当する有害事象のいずれも、多くは重症度が軽度～中等度で、非重篤であり、試験中止に至らなかった。ぶどう膜炎については、BKZ投与の優越性を示す不均衡が認められた。ぶどう膜炎の発現はBKZ群と比較してPBO群で多く、axSpAを有するすべての患者集団に対する潜在的なベネフィットが示唆された。その他の安全性アウトカムは、全体的にBKZ群とPBO群で一致していた。注目すべき有害事象については、稀な事象及び長期潜在性の事象に関してより明らかにするための更なる長期データが必要であるものの、BKZ投与に伴うリスクの上昇は認められなかった。

BKZを投与した被験者の部分集団間で、有害事象の重要な差は認められず、BKZの安全性プロファイルに年齢、性別、人種及び体重による差は認められなかった。BKZの免疫原性は、BKZの安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさず、注射部位反応の頻度の上昇又は重篤な過敏症反応の発現の増加と関連しなかった。axSpAに対して用いられる他のIL-17阻害薬と比較して、BKZに新たな安全性上のリスクは認められなかった。入手可能なデータ（主要な第III相臨床試験のWeek 52のデータカットオフ時点までのデータ）から、BKZの曝露期間の延長に伴う更なるリスクは特定されなかった。

BKZは、日本人のaxSpA成人患者の治療に関しても良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。BKZの有効性及び安全性プロファイルは、AS0010試験及びAS0011試験において、十分に明らかとなった。日本人被験者で認められた安全性の所見は、全体集団とおおむね一致した。

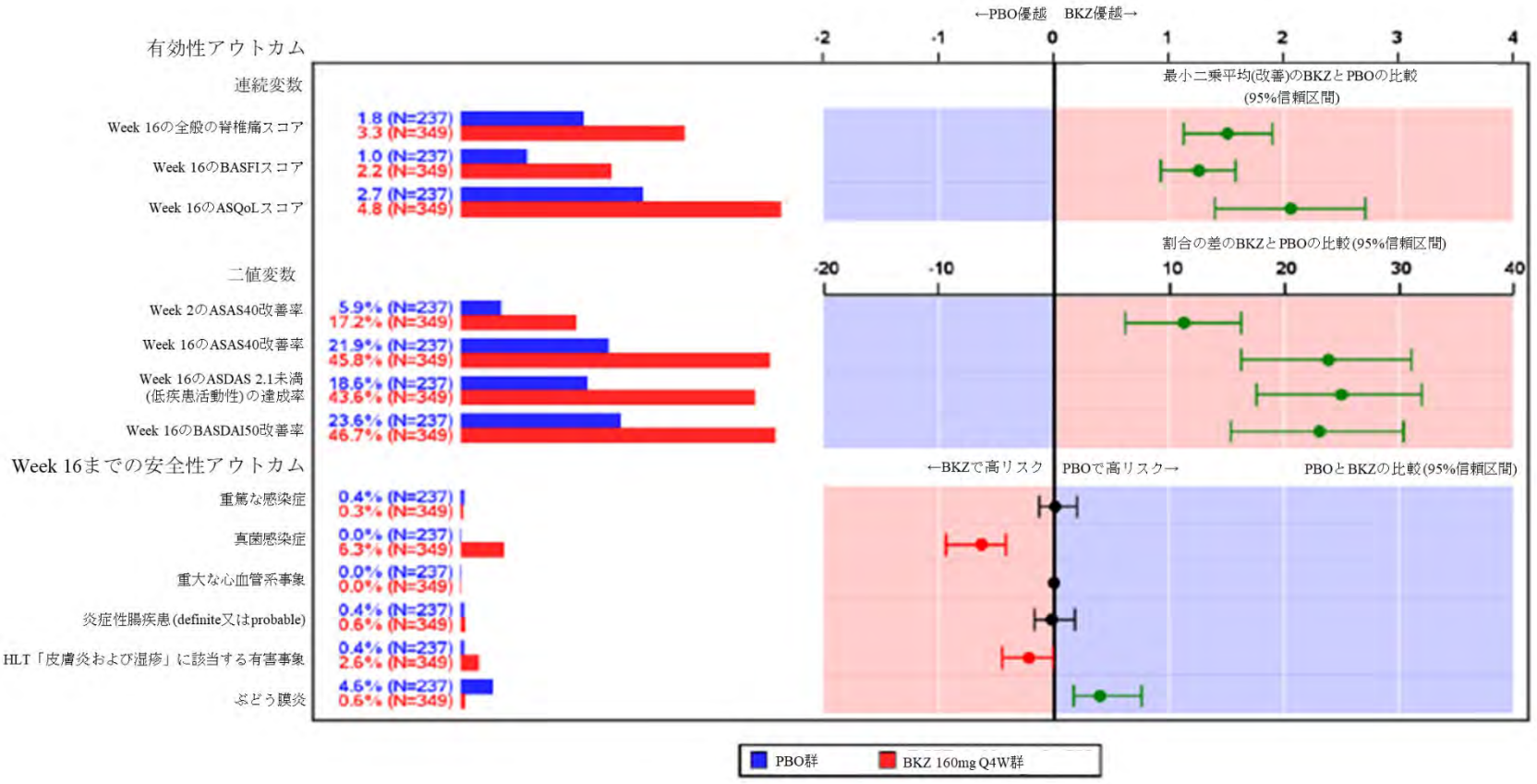
日本人集団の被験者数は、海外で登録された被験者数と比較して相対的に少ないが、評価した安全性評価項目全般において、日本人集団で新たな安全性の所見は認められなかった。

PsA を対象とした臨床開発プログラムでは、BKZ の自己注射及び医療従事者による注射について検討し、いずれの場合も良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められた。在宅での自己注射の利便性は、患者にとって価値のあるベネフィットとして期待される。AS0014 試験の日本人集団を対象とした中間解析の結果、自己注射をした被験者及び自己注射をしなかった被験者共に、新たな若しくは想定外の安全性に関する懸念又は徴候は認められなかった。

BKZ の特徴として、速やかかつ深く広範で、Week 52 まで持続する有効性、対処可能な安全性プロファイル、簡便な用法・用量（Q4W で投与）、患者の都合及び希望に合わせて在宅で自己皮下注射するための複数の市販予定製剤が利用可能であることのすべてを総合すると、BKZ は axSpA 患者に意義のある治療選択肢を提供すると考えられる。

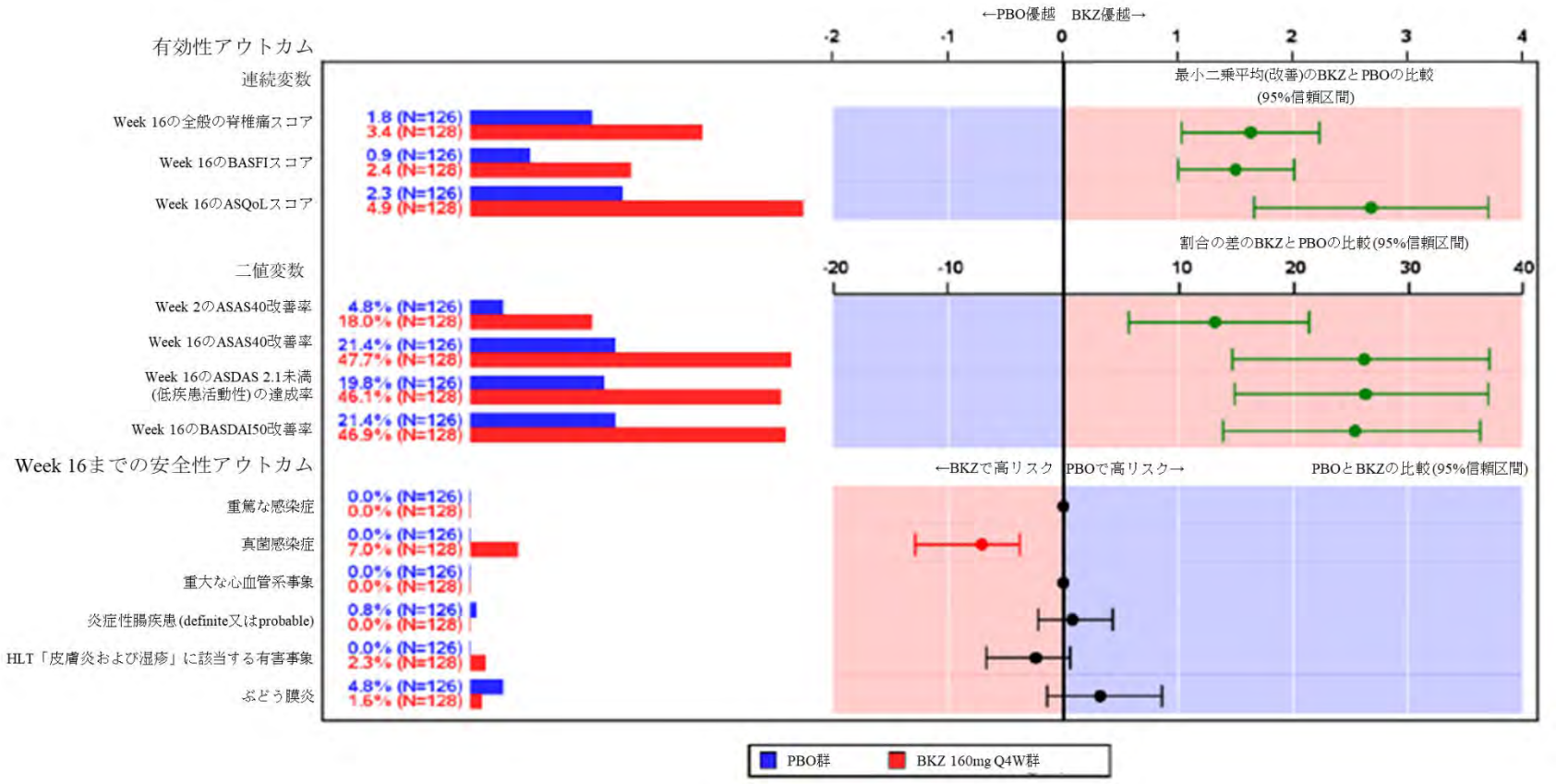
入手可能なデータの包括的なレビューによって、申請する用法・用量での BKZ による治療は、良好なベネフィット・リスクバランスを有することを確認した。本承認申請資料に示したデータは、IL-17A 及び IL-17F の両方を選択的に標的とする BKZ による治療が、良好なベネフィット・リスクバランスを有し、axSpA の疾患活動性の管理におけるベネフィットを提供できるという結論を裏付けるものであった。

図 6-1　Week 16 における PBO に対する BKZ のベネフィット・リスク評価（Pool EA1 及び Pool SA1）



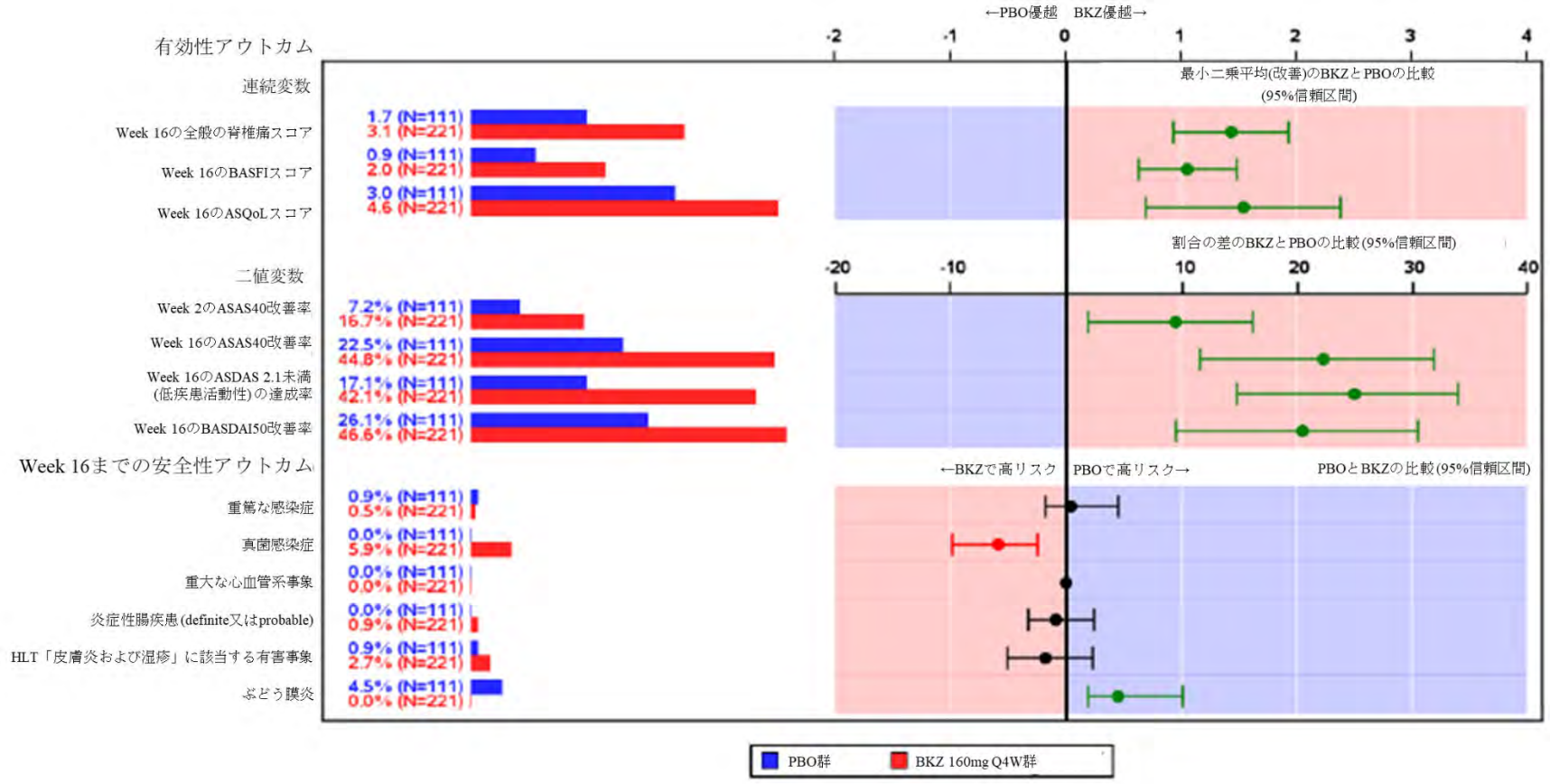
BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data source: ISE Figure 9.4.1

図 6-2　Week 16 における PBO に対する BKZ のベネフィット・リスク評価（AS0010 試験）



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data source: ISE Figure 9.4.2

図 6-3　Week 16 における PBO に対する BKZ のベネフィット・リスク評価（AS0011 試験）



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data source: ISE Figure 9.4.3

7. 参考文献

脊椎関節炎診療の手引き 2020. 日本脊椎関節炎学会, editors. 診断と治療社; 2020.

Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? RMD Open. 2015;15;1(Suppl 1):e000053.

Baraliakos X, Deodhar A, Dougados M, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from a Phase 2b Randomized Controlled Trial and its Open-Label Extension Study. Arthritis Rheumatol. 2022;74(12):1943-58.

Blauvelt A, Lebwohl MG, Bissonnette R. IL-23/IL-17A dysfunction phenotypes inform possible clinical effects from anti-IL-17A therapies. J Invest Dermatol. 2015;135(8):1946-53.

Bohn R, Cooney M, Deodhar A, et al. Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(2):263-74.

Braun J. Axial spondyloarthritis: thoughts about nomenclature and treatment targets. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(4 Suppl 73):S132-5.

Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379-90.

Burgos-Vargas R, Wei JCC, Rahman MU, et al. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):132.

Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNFα blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1241-8.

Celkys K, Ly J, Soden M. Serious infection rates with biological disease modifying anti-rheumatic agents (bdmards) and predisposing factors: a 5-year retrospective review. Ann Rheum Dis. 2020;79(S1):1249-50.

Choi SJ, Oh JS, Hong S, et al. Liver enzyme elevation in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a single-center historical cohort study. Korean J Intern Med. 2020;35(3):723-31.

Crowe B, Chuang-Stein C, Lettis S, et al. Reporting adverse drug reactions in product labels. Ther Innov Regul Sci. 2016;50(4) 455-63.

Curtis JR, Harrold LR, Asgari MM, et al. Diagnostic prevalence of ankylosing spondylitis using computerized health care data, 1996 to 2009: Underrecognition in a US health care setting. Perm J. 2016;20(4):15-151.

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

Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. J Invest Dermatol. 2015;135(4):984-91.

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

Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Risk of self-harm and nonfatal suicide attempts, and completed suicide in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Br J Dermatol. 2016;175(3):493-500.

EMA/CPMP/EWP/4891/03 Rev. 1 Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. 01 May 2018.

Fabre J, Giustiniani J, Garbar C, et al. Targeting the tumor microenvironment: the protumor effects of IL-17 related to cancer type. Int. J. Mol. Sci. 2016;17(9):1433.

Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, et al. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. Drugs Context. 2020;9:2020-2-1.

Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. Drug Saf. 2009;32(1):55-68.

Fragoulis GE, Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: what, when and how? Rheumatology (Oxford). 2020;59(Suppl 4):iv79-iv89.

Glatt S, Baeten D, Baker T, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. Ann Rheum Dis. 2018;77(4):523-32.

Hammerich L, Heymann F, Tacke F. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. Clin Dev Immunol. 2011; 2011:345803.

Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoepithelial bacterial infection and allergic responses. Immunity. 2009;30(1):108-19.

Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(9):1415-22.

Kim JH, Choi IA. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with spondyloarthritis: A meta-analysis. Int J Rheum Dis. 2021;24(4):477-86.

Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Arch Dermatol. 2010;146(8):891-5.

Li S, Yu M, Li H, et al. IL-17 and IL-22 in cerebrospinal fluid and plasma are elevated in Guillain-Barré syndrome. Mediators Inflamm. 2012;2012:260473.

Matsubara Y, Nakamura Y, Tamura N, et al. A nationwide questionnaire survey on the prevalence of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in Japan. Mod Rheumatol. 2022;32(5):960-7.

Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature. 2007;449(7164):819-26.

Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. J Immunol. 2009;183(7):4169-75.

Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2021;80(12):1511-21. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221035.

Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013;5(1):45-54.

Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. Ann Rheum Dis. 2012a;71(12):1998-2001.

Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Ann Rheum Dis. 2012;71(10):1616-22.

Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021a;397(10273):487-98.

Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021b;385(2):142-52.

Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):905-10.

Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, et al. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. Nat Rev Rheumatol. 2021;17(2):109-18.

Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthritis Rheum. 2009c;60(3):717-27.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009b;68(6):777-83.

Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. Ann Rheum Dis. 2019;78(4):473-9.

Shah M, Maroof A, Gikas P, et al. Dual neutralisation of IL-17F and IL-17A with bimekizumab blocks inflammation-driven osteogenic differentiation of human periosteal cells. RMD Open. 2020;6(2):e001306.

Sheahan A, Suruki R, Taylor PC, et al. Depression and suicidality are common in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis, and rates are comparable to those in psoriasis. Ann Rheum Dis. 2017;76:1459.

Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390(10089):73-84.

Sloan VS, Sheahan A, Stark JL, et al. Opioid Use in Patients with Ankylosing Spondylitis Is Common in the United States: Outcomes of a Retrospective Cohort Study. J Rheumatol. 2019;46(11):1450-7.

Stark MA, Huo Y, Burcin TL, et al. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. Immunity. 2005;22(3):285-94.

Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013; 65(8):1299-306.

Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. Cytokine Growth Factor Rev. 2010;21(6):455-62.

Toussirot E. The Risk of Cardiovascular Diseases in Axial Spondyloarthritis. Current Insights. Front Med (Lausanne). 2021;8:782150.

van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis. 2020;79(5):595-604.

van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.

van Tubergen A, Black PM, Coteur G. Are patient-reported outcome instruments for ankylosing spondylitis fit-for-purpose for the axial spondyloarthritis patient? A Qualitative and Psychometric Analysis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(10):1842-51.

Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(2):282-98.

Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71(10):1285-99.

Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):130-41.

Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu Rev Immunol. 2007;25:821-52.

Yang B, Kang H, Fung A, et al. The role of interleukin 17 in tumour proliferation, angiogenesis, and metastasis. Mediators Inflamm. 2014;2014:623759.

Zhao S, Thong D, Miller N, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):140.

Zhao SS, Robertson S, Reich T, et al. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: Systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2020;59(S4): iv47-iv57.

Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2010;10(4):248-56. Erratum in: Nat Rev Immunol. 2011;11(8):565.