目次

1. 背景及び概観 5
1.1 製剤及び製造工程の開発 7
1.2 臨床試験で用いた生体試料分析法 8
1.2.1 血漿中 BKZ 濃度分析法 9
1.2.1.1 PK 分析法のライフサイクルマネジメント 9
1.2.1.2 PK 分析法 #1 10
1.2.1.3 PK 分析法 #2 10
1.2.1.4 PK 分析法 #3 11
1.2.1.5 PK 分析法 #4 11
1.2.2 抗 BKZ 抗体分析法 11
1.2.3 中和抗体分析法 12
2. 個々の試験結果の要約 13
2.1 *In vivo* バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験 13
2.2 DV0004 試験（自己注射用製剤を用いた PA0012 試験のサブスタディ）［DV0004 CSR］ 13
2.2.1 自己注射に関するデータ 15
2.2.2 投与部位に関するデータ 16
2.2.3 異なる BMI 三分位カテゴリーの被験者における使用に関するデータ 18
2.2.4 結論 21
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 21
3.1 バイオアベイラビリティの評価 21
3.2 製剤及び製造工程の評価 22
3.3 製剤及び包装形態の変更に関するデータ 22
4. 付録 23
4.1 生体試料中 PK 分析法の要約 23

表

表 1-1 BKZ の製剤開発の概要 7
表 1-2 生体試料分析法の概要 9
表 1-3 抗 BKZ 抗体分析法の概要 12
表 1-4 中和抗体分析法の概要 13
表 2-1 自己注射用製剤別の各評価時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）－DV0004 試験 15
表 2-2 自己注射又は医療従事者による注射後の BMI 三分位カテゴリー別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−DV0004 試験 20
表 4-1 生体試料中 PK 分析法のライフサイクル情報 23
表 4-2 PK 分析法 #1 のバリデーションの概要 26
表 4-3 PK 分析法 #2 のバリデーションの概要 27
表 4-4 PK 分析法 #3 のバリデーションの概要 30
表 4-5 PK 分析法 #4 のバリデーションの概要 33
表 4-6 PK 分析法の変更及びクロスバリデーションの概要 38

図

図 2-1 Week 8 の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−DV0004 試験..... 17
図 2-2 Week 8 の BMI 三分位カテゴリー別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−DV0004 試験 19

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADAb	anti-drug antibody(ies)	抗 BKZ 抗体
AI	auto-injector	オートインジェクター
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BKZ (UCB4940)	bimekizumab	ビメキズマブ
BLQ	below the lower limit of quantification	定量限界下限値未満
BMI	body mass index	体格指数
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CLBA	competitive ligand binding assay	競合リガンド結合法
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRO	contract research organization	医薬品開発業務受託機関
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
DQC	dilution quality control	希釈測定用品質管理
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光法
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
(e)CTD	(electronic) Common Technical Document	(電子化) コモン・テクニカル・ドキュメント
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HQC	high quality control	高濃度 QC
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL	interleukin	インターロイキン
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
ISR	incurred sample reanalysis	初回定量値の再現性評価
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性に関する統合概要
LLOQ	lower limit of quantification	定量限界下限値
LQC	low quality control	低濃度 QC
LTS	long term stability	長期安定性
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MQC	medium quality control	中濃度 QC
MRD	minimum required dilution	最低希釈倍率
MSD	Meso-Scale Discovery	—
NA (N/A)	not applicable	該当せず
ND	not determined	未定
nr-axSpA	nonradiographic axSpA	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NY	New York	ニューヨーク
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PS80	Polysorbate 80	ポリソルベート 80
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎

略語（略称）	内容	
PSO	psoriasis	乾癬
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
QC	quality control	品質管理
RE	relative error	相対誤差
RLU	relative light unit	発光量
RT	room temperature	常温
SD	standard deviation	標準偏差
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
t1/t2	first and second tertile cut-offs	第 1 及び第 2 分位カットオフ値
TE	total error	全誤差
TN	[redacted] syringe	[redacted] シリンジ
UK	United Kingdom	英国
ULOQ	upper limit of quantitation	定量限界上限値
V/F	apparent volume of distribution	見かけの終末相の分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
w/v	weight/volume	容積重量

1. 背景及び概観

ビメキズマブ（BKZ）は、インターロイキン（IL）-17A、IL-17F 及び IL-17AF サイトカインを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。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、皮膚の炎症の減少及び骨形成の減少において有効であることが示されている（Glatt et al, 2018; Shah 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。

その他、乾癬性関節炎（PsA）及び体軸性脊椎関節炎（axSpA）［axSpA の臨床開発プログラムには、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）が含まれる］に対する開発を行っている。これと並行して、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。

本概要では、BKZ の「乾癬性関節炎及び体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）」での適応取得を目的とした一部変更承認申請に用いた生物薬剤学試験及び関連する分析法について記載した。尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出した情報に関しては、関連する記載箇所に参照先を示した。BKZ の開発プログラムでは、複数の製剤処方、製造工程及び包装形態が用いられた（要約：初回承認申請資料 M2.7.1.1.1、詳細な説明：初回承認申請資料 M3）。尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に、臨床開発プログラム全体で用いた異なる製剤間及び製造工程間の橋渡しを裏付けるため、健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 試験）、並びに母集団 PK 解析を実施した（初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.1、M2.7.1.2.1.2、M2.7.1.2.1.3 及び M2.7.1.2.3）。PsA 及び axSpA を対象とする BKZ の PK、PD、安全性及び曝露反応特性の要約については、それぞれ M2.7.2-PsA 及び M2.7.2-axSpA に示した。

PsA を有する被験者が安全かつ効果的に 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［自己注射用製剤：BKZ 安全機能付シリンジ（SS）1mL（BKZ-SS-1mL）製剤及び BKZ オートインジェクター（AI）1mL（BKZ-AI-1mL）製剤］を用いて臨床使用を評価するサブスタディ（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、BKZ の自己注射用製剤を用いて安全かつ効果的に自己注射をすることが困難である可能性が高い。患者自身による大腿部又は腹部への安全かつ効果的な BKZ の自己皮下注射には、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 試験の要約は 2.2 項に示した。

DV0004 試験、及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とする自己注射に関する試験（DV0002 試験及び DV0006 試験：詳細は初回承認申請資料 M2.7.1.2.2 及び M2.7.1.3.6）では、安全かつ効果的

な自己注射の評価に加えて、BKZ の PK（血漿中 BKZ 濃度トラフ値）の評価を実施した。DV0002 試験及び DV0006 試験の結果からは、医療従事者による注射又は自己注射間、2 種類の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）間、投与部位（大腿部又は腹部）間、BMI 三分位カテゴリー間で、血漿中 BKZ 濃度トラフ値に臨床的に意味のある差は認められないことが確認され、その結果は DV0004 試験でも一致していた（3.3 項）。

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

これまでに実施された PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を適応症とする臨床試験及び母集団 PK 解析の結果から、以下の結論が確認された。

- 適応症間で BKZ の PK は同程度であり、各被験者集団の間で相対的バイオアベイラビリティを含む PK パラメータに臨床的に意義のある差も認められなかったため（CL0538 解析）、PsA を有する被験者、axSpA を有する被験者又は尋常性乾癬を有する被験者で、絶対的バイオアベイラビリティに差がないことが想定される。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に BKZ 皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 70.1%であった（3.1 項）
- 本承認申請で、新たに提出するすべての試験に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。Process 4 及び 5 で製造された製剤間、並びに自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL、Process 5 で製造した原薬を封入した製剤）と PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験で用いられた製剤［[redacted] シリンジ（BKZ-TN）、Process 4 で製造した原薬を封入した製剤］間で生物学的同等性が示されている（初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.3、UP0033 試験）
- 2 種類の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、医療従事者による注射後又は PsA を有する被験者による自己注射後で全体的に一致していた
  - 自己注射用製剤の臨床使用を評価した DV0004 試験で、検討した投与部位別（大腿部又は腹部）の自己注射の血漿中 BKZ 濃度トラフ値はおおむね一致していた
  - BMI 三分位カテゴリー別では、直近の投与が PsA を有する被験者による自己注射か医療従事者による注射かに関係なく、血漿中 BKZ 濃度トラフ値はおおむね同程度であった
  - 上述のとおり、自己注射用製剤の臨床使用を評価した DV0004 試験で得られた結果は、axSpA 患者に外挿可能であると考えられる

1.1　製剤及び製造工程の開発

BKZ の製剤開発の概要を表 1-1 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 原薬を pH 5.0 で封入した単回使用のプレフィルドシリンジとして提供される。BKZ 製剤の定性的及び定量的組成の詳細は初回承認申請資料 M3.2.P.1 に記載した。

非臨床及び臨床開発プログラムで 5 種類の異なる原薬製造工程（Process 1、2、3、4 及び 5）を用いた。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 及び axSpA を適応症とする本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。特に、PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験では、Process 5 で製造した原薬を封入した製剤が用いられた。BKZ 原薬及び製剤製造工程の開発経緯の概要は初回承認申請資料 M2.7.1.1.1 に示した。詳細な説明は初回承認申請資料 M3.2 に記載した。

PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験、PA0011 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）。

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

表 1-1　BKZ の製剤開発の概要

原薬製造工程	Cell line	MCB / WCB	原薬製造所/製造スケール	原薬/製造処方	製剤製造所	製剤包装形態	原薬/製剤を用いた非臨床/臨床試験
Preclinical	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Slough / [redacted]L	160mg/mL ([redacted]mM [redacted], [redacted]mM [redacted], [redacted]% PS80/pH[redacted])	[redacted]	NA	非臨床試験 NCD2259 NCD2260 NCD2384 NCD2258 NCD2257
Process 1	CHO [redacted]	[redacted]	[redacted] / [redacted]L	80mg/mL ([redacted]mM [redacted], [redacted]mM [redacted], [redacted]% PS80/pH[redacted])	[redacted]	Vial	臨床試験 UP0008 PA0007
Process 2	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted]L	80mg/mL ([redacted]mM [redacted], [redacted]mM [redacted], [redacted]% PS80/pH[redacted])	[redacted]	Vial	非臨床試験 NCD2450 臨床試験 RA0124 UP0031

原薬製造工程	Cell line	MCB / WCB	原薬製造所/製造スケール	原薬/製造処方	製剤製造所	製剤包装形態	原薬/製剤を用いた非臨床/臨床試験
Process 3	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	[redacted]	Vial	臨床試験 UP0031 UP0042 PS0010 PS0011 PS0016
Process 4	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	[redacted]	Vial	非臨床試験 NCD2676 臨床試験 PS0018 **PA0008** **AS0008** **AS0013**
Process 4	CHO [redacted]	[redacted]	UCB, Braine / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	UCB, Braine	PFS	臨床試験 UP0033 UP0034 PS0008 PS0009 PS0013 PS0014 PS0015 **PA0009** **AS0009** **AS0013**
Process 5	CHO [redacted]	[redacted]	[redacted], [redacted] / [redacted] L	160mg/mL ([redacted] mM sodium acetate, 220mM glycine, 0.04% PS80/pH5.0)	UCB, Braine	PFS	臨床試験 PS0014 UP0033 DV0002 DV0006 **UP0067** **PA0010** **PA0011** **PA0012** **DV0004** **AS0010** **AS0011** **AS0014**

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

Note: Information on study numbers in bold font is being newly provided with the PsA and axSpA submissions; information on the other listed studies was previously provided with the PSO submission.

1.2 臨床試験で用いた生体試料分析法

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

PK 分析方法及びバリデーション方法の詳細は 4 項（表 4-2、表 4-3、表 4-4、表 4-5 及び表 4-6）に示した［尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請に含めた試験における各 PK 分析法の詳細は、

初回承認申請資料 M2.7.1 表 4-2（PK 分析法 #1）、M2.7.1 表 4-3（PK 分析法 #2）及び M2.7.1 表 4-4（PK 分析法 #3）を参照］。

表 1-2　生体試料分析法の概要

試験番号	開発の相	生体試料分析法		
		血漿中 BKZ 濃度分析法	抗 BKZ 抗体分析法	中和抗体分析法
UP0008 PA0007	1	PK 分析法 #1 PK 分析法 #1	ADAb-1 ADAb-1	評価せず
RA0124 UP0031 UP0033 UP0034 UP0042 **UP0067**	1	PK 分析法 #1 PK 分析法 #1 PK 分析法 #2 PK 分析法 #3 PK 分析法 #1 PK 分析法 #4	ADAb-1 ADAb-2 ADAb-4 ADAb-5 ADAb-3 ADAb-5	評価せず
PS0010 (2b) PS0011 (2b) PS0016 (2a) PS0018	2	PK 分析法 #1 PK 分析法 #1 PK 分析法 #1 PK 分析法 #1	ADAb-3 ADAb-3 ADAb-3 ADAb-3	評価せず
PA0008 (2b) **PA0009** (2b) **AS0008** (2b) **AS0009** (2b) **AS0013** (2a)	2	PK 分析法 #1 PK 分析法 #2 PK 分析法 #1 PK 分析法 #2 PK 分析法 #1 及び #2	ADAb-3 ADAb-3 ADAb-3 ADAb-3 ADAb-4	評価せず
PS0008 PS0009 PS0013 PS0014 DV0002 [a] DV0006 [a] PS0015	3	PK 分析法 #2 PK 分析法 #2 PK 分析法 #2 PK 分析法 #2 PK 分析法 #2 PK 分析法 #2 PK 分析法 #2	ADAb-5 ADAb-5 ADAb-5 ADAb-5 ADAb-5 ADAb-5 ADAb-5	CLBA CLBA CLBA CLBA CLBA CLBA CLBA
PA0010 **PA0011** **PA0012** **DV0004** [b] **AS0010** [c] **AS0011** [c]	3	PK 分析法 #3 PK 分析法 #3 PK 分析法 #3 PK 分析法 #3 PK 分析法 #3 及び #4 PK 分析法 #3 及び #4	ADAb-5 ADAb-5 ADAb-5 ADAb-5 ADAb-5 ADAb-5	CLBA CLBA CLBA CLBA CLBA CLBA

axSpA：体軸性脊椎関節炎、ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、CLBA：競合リガンド結合法、PsA：乾癬性関節炎、PSO：乾癬

Note: Information on study numbers in bold font is being newly provided with the PsA and axSpA submissions; information on the other listed studies was previously provided with the PSO submission.

a DV0002 and DV0006 are device presentation substudies of PS0014 and bioanalytical reports are part of the PS0014 bioanalytical report.

b DV0004 is a device presentation substudy of PA0012 and the bioanalytical report is part of the PA0012 bioanalytical report (see Section 2.2).

c For the AS0010 and AS0011 samples from China, PK Method #4 was used; for all other AS0010 and AS0011 samples, PK Method #3 was used.

1.2.1　血漿中 BKZ 濃度分析法

血漿中 BKZ 濃度の測定に用いた生体試料分析法のバリデーション報告書を含む詳細な説明は 4 項（表 4-2、表 4-3、表 4-4、表 4-5 及び表 4-6）並びに初回承認申請資料 M2.7.1.4 に示した。各バリデーション報告書に記載のとおり、すべての生体試料分析法のバリデーションは、それぞれの実施時に公表されている最新の関連ガイドラインに基づき実施した。

1.2.1.1　PK 分析法のライフサイクルマネジメント

4 つの PK 分析法の各ライフサイクル情報について、表 4-1 に示した。PK 分析法 #1 は、第 I 相臨床試験（UP0033 試験、UP0034 試験及び UP0067 試験を除く）及び PsA、axSpA 及び乾癬を有す

る被験者を対象とする第 II 相臨床試験［PA0009 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験（後半）を除く］で採取した検体を分析する目的で開発され、用いられた。PK 分析法 #1 は、ウサギ抗イディオタイプ BKZ モノクローナル抗体を BKZ の捕捉に、ヒツジ抗ヒト IgG1 抗体を検出に用いる方法である。その後、第 II 相臨床試験である PA0009 試験、AS0009 試験及び AS0013 試験の前に頑健性を向上させるために、PK 分析法 #1 を PK 分析法 #2 に更新した（乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験でも使用）。PK 分析法 #2 の主な改善点は、捕捉と検出の両方に抗イディオタイプ BKZ 抗体を用いており、定量限界下限値が 250ng/mL に上がったことである。更に、今後の測定のため PK 分析法 #2 を別の分析機関に移転し、PK 分析法 #3 としてバリデーションを実施した。PK 分析法 #3 は、PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とする第 III 相臨床試験、及び外国人健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験の UP0034 試験（UP0034 試験の詳細は、初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1.4）に用いた。PK 分析法 #3 を中国の分析機関に移転し、PK 分析法 #4 としてバリデーションを実施した。その後、PK 分析法 #4 は PK 分析法 #3 と共にクロスバリデーションを実施した。これまでのところ、PK 分析法 #4 は、中国人被験者を対象とした第 I 相臨床試験である UP0067 試験でのみ使用されている。

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

PK 分析法 #1、PK 分析法 #2 及び PK 分析法 #3 の詳細は初回承認申請として既に提出している。

1.2.1.2　PK 分析法 #1

PK 分析法 #1 は、Meso-Scale Discovery（MSD）の Sector Imager 6000 のプラットフォームを用いた二重抗体サンドイッチ法リガンド結合法に基づく電気化学発光免疫測定法（ECLIA）である。ウサギ抗イディオタイプ BKZ モノクローナル抗体がコートされたプレートにヒト血漿中 BKZ を捕捉し、結合した BKZ を SULPHO-TAG 標識ヒツジ抗ヒト IgG1 抗体を用いて検出した。本分析法は、医薬品開発業務受託機関（CRO）の [redacted]（英国 [redacted]）でバリデーションした。

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

1.2.1.3　PK 分析法 #2

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

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

1.2.1.4 PK 分析法 #3

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

1.2.1.5 PK 分析法 #4

PK 分析法 #4 は PK 分析法 #3（1.2.1.4 項）と同一であり、 CRO の [redacted]（米国 [redacted], [redacted]）から CRO の [redacted]（中国、[redacted]）へ移転された。表 4-5 に要約したように、PK 分析法 #4 のバリデーション結果は 2 施設間で同様であった。PK 分析法 #4 を用いた長期安定性については、バリデーション報告書に結果を記載した。延長した長期安定性試験結果については、PK 分析法 #4 のバリデーション報告書補遺に記載した。PK 分析法 #3 及び PK 分析法 #4 のクロスバリデーションについては、クロスバリデーション報告書に記載した。

1.2.2 抗 BKZ 抗体分析法

抗 BKZ 抗体分析法の詳細は初回承認申請時に提出し、初回承認申請の一環として審査された。本項に示した概要は、PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした臨床試験で用いられた分析方法の参照を容易にし、明確にすることを目的としている。

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

アッセイのライフサイクルにおいて、開発中に臨床試験から得られた所見に基づき抗 BKZ 抗体分析法を改良した。PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 I 相及び第 II 相臨床試験（AS0013 試験を除く）で得られた検体は、ADAb-1、ADAb-2 及び ADAb-3 分析法（表 1-3）で分析した。ADAb-1、ADAb-2 及び ADAb-3 分析法の詳細な説明は ISI Section 6.1.2 に示した。この結果、適切な薬物／標的濃度測定可能範囲を有する頑健な抗 BKZ 抗体分析法（ADAb-4 及び ADAb-5 分析法）が得られた。ADAb-4 及び ADAb-5 分析法は、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした主要な第 III 相臨床試験（これに加え、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験と同時に実施された第 I 相臨床試験の UP0033 試験、及び AS を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験の AS0013 試験も含む）の抗 BKZ 抗体の分析に用いられた。ADAb-4 分析法と ADAb-5 分析法の違いは、ADAb-4 分析法は [redacted] で用いられ、[redacted] へ移転されてバリデーションされた分析法が ADAb-5 分析法であった。

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

最新のホワイトペーパー（Devanarayan et al, 2017）に基づき、カットポイントの統計学的評価を行い、スクリーニング、確認及び抗体価アッセイのカットポイントを決定した。すべてのカットポイントを ISI Appendices（Appendix 1、Appendix 2、Appendix 3、Appendix 4 及び Appendix 5）に示

した。試験固有の擬陽性率を評価するため、また、バリデーションされたカットポイントと試験中に評価されたカットポイントを比較するために統計学的評価を実施した。

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

表 1-3　抗 BKZ 抗体分析法の概要

分析法	バリデーション報告書	マトリックス	資料番号	使用した臨床試験
ADAb-1	QBR113786QB02rep val	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0008 PA0007 RA0124
ADAb-2	NCD2781rep val	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0031
ADAb-3	NCD3064rep val	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0042 PS0010 PS0011 PS0016 PS0018 **PA0008** **PA0009** **AS0008** **AS0009**
ADAb-4	NCD3095rep	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0033 **AS0013**
ADAb-5	NCD3207rep NCD3207rep add1 NCD3207rep add3	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	UP0034 **UP0067** PS0008 PS0009 PS0013 PS0014 DV0002 DV0006 PS0015 **PA0010** **PA0011** **PA0012** **DV0004** **AS0010** **AS0011**

axSpA：体軸性脊椎関節炎、ADAb：抗 BKZ 抗体、BKZ：ビメキズマブ、PsA：乾癬性関節炎、PSO：乾癬
Note: Information on study numbers in bold font is being newly provided with the PsA and axSpA submissions; information on the other listed studies was previously provided with the PSO submission (PSO ISI).

1.2.3　中和抗体分析法

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

CLBA は 2 つの中和抗体アッセイ（IL-17A ホモダイマー特異的アッセイ及び IL-17F ホモダイマー特異的アッセイ）から成る分析法である。これらの中和抗体アッセイでは、抗 BKZ 抗体は、標識化したターゲットと競合して BKZ に結合する。IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーの BKZ との結合の中和を、それぞれのアッセイで個別に評価した。中和抗体アッセイはいずれ

も、前処理試料の酸解離による固相抽出を用いた電気化学発光法（ECL）ベースのアッセイである。

分析法のバリデーション及び試験固有のカットポイントの両方を確認するため、統計学的評価を実施した。カットポイント使用の根拠を含む統計解析報告書を、各試験の中和抗体解析報告書に添付した。すべてのカットポイントを ISI Appendices（Appendix 6 及び Appendix 7）に示した。

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

表 1-4　中和抗体分析法の概要

分析法	バリデーション報告書	マトリックス	資料番号	使用した臨床試験
CLBA (IL-17A ホモダイマー特異的アッセイ/IL-17F ホモダイマー特異的アッセイ)	NCD3120-BAEU-18-554-011rep (IL-17A ホモダイマー特異的アッセイ) NCD3120-BAEU-18-554-012rep (IL-17F ホモダイマー特異的アッセイ) NCD3443rep (IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマー特異的アッセイの一部追加バリデーション) NCD3541rep (IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマー特異的アッセイの一部追加バリデーション)	Lithium-heparin plasma	5.3.1.4	PS0008 PS0009 PS0013 PS0014 PS0015 **PA0010** **PA0011** **PA0012** **DV0004** **AS0010** **AS0011**

axSpA：体軸性脊椎関節炎、CLBA：競合リガンド結合法、PsA：乾癬性関節炎、PSO：乾癬
Note: Information on study numbers in bold font is being newly provided with the PsA and axSpA submissions; information on the other listed studies was provided with the PSO submission.

2.　個々の試験結果の要約

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

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（RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 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 及び 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が、母集団 PK 解析を用いて、適応症間でのバイオアベイラビリティの差異に関する評価を行った（3.1 項参照）。各試験の免疫原性の結果の詳細は初回承認申請資料 ISI Section 6 に示した。

2.2　DV0004 試験（自己注射用製剤を用いた PA0012 試験のサブスタディ）［DV0004 CSR］

DV0004 試験は北米及び欧州で実施した、第 III 相、多施設共同、非盲検、無作為化、非対照の PA0012 試験のサブスタディであり、自己注射用製剤の臨床使用を評価した。PA0012 試験は、先行する第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）のいずれかを完了した PsA を有する被験者を対象とした多施設共同、非盲検、長期安全性試験であり、現在進行中である。患者に BKZ の自己注射の選択肢を提供するため、DV0004 試験では 2 種類の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び

BKZ-AI-1mL）を評価した。これらの自己注射用製剤は、機能的二次包装に紐づく Process 5 で製造した原薬を封入した製剤であった。

DV0004 試験は PsA を有する被験者を対象に実施された。1 項に示したように、PsA 患者は、その基礎疾患の症状から、axSpA 患者と比較して、BKZ の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いて安全かつ効果的に自己注射をすることが困難である可能性が高い。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とから、DV0004 試験の結果は、axSpA 患者にも外挿可能であると考えられる。

DV0004 試験の主要目的は、PsA を有する被験者を対象に、BKZ の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いて、自己注射法のトレーニング 4 週間後に安全かつ効果的に自己注射することが可能であるかを評価することであった。

DV0004 試験の副次目的は、PsA を有する被験者を対象に、BKZ の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いて、自己注射法のトレーニング直後（すなわち、ベースライン来院時）に安全かつ効果的に自己注射することが可能であるかを評価することであった。

被験者は非盲検の PA0012 試験とそのサブスタディの DV0004 試験を同時に開始した。DV0004 試験の 4 週間の投与期間中、被験者は BKZ 160mg を 4 週間隔（Q4W）で投与した。この用法・用量は DV0004 試験と PA0012 試験で同じであった。DV0004 試験では、被験者は 2 種類の自己注射用製剤のいずれかに無作為に割り付けられ、大腿部又は腹部にベースライン（Week 0）及び Week 4 に自己注射した。DV0004 試験の最終自己注射の 1 週間後（Week 5）に電話で安全性追跡調査を実施した。Week 5 以降、被験者は PA0012 試験を継続した。PA0012 試験の Week 8（DV0004 試験の最終自己注射の 4 週間後）に血漿中 BKZ 濃度トラフ値測定用に注射前の血液検体を採取した。

DV0004 試験ではいずれの評価項目に関しても検出力を設定しておらず、サンプルサイズは実用的な内容を考慮したものであった。PA0012 試験の先行試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の盲検性を維持するため、DV0004 試験は PA0010 試験及び PA0011 試験を完了したすべての被験者［先行試験で実薬参照やプラセボ（PBO）の投与を受けていた被験者を含む］を、合計約 200 例まで組み入れた。PK 解析は DV0004 試験のベースラインに安定した血漿中 BKZ 濃度トラフ値を有する被験者（すなわち、先行試験で BKZ 160mg Q4W 投与を受け、PBO 群又は実薬参照群に割り付けられていない被験者）のみに実施することとしたため、組み入れられた被験者集団の 50%又は合計 100 例（各自己注射用製剤で 50 例）が血漿中 BKZ 濃度トラフ値の解析に含まれる予定であった。

DV0004 試験に組み入れられた被験者は BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL に無作為に割り付けられた（各自己注射用製剤で約 100 例を予定）。各自己注射用製剤で、被験者は BMI 三分位カテゴリーに分けられた。各自己注射用製剤に組み入れ予定の 100 例は、BMI 三分位カテゴリー別でそれぞれ約 33 例となり、定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の解析で評価される被験者は BMI 三分位カテゴリー別でそれぞれ約 16～17 例となると想定された。

BKZ-TN-1mL（先行試験である PA0010 試験及び PA0011 試験で使用）を用いた医療従事者による注射の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を、ベースライン（Week 0）の注射前に採取した血液検体から解析した。割り付けられた自己注射用製剤を用いた被験者による自己注射の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を DV0004 試験の Week 4 及び PA0012 試験の Week 8 の注射前に採取した血液検体から解析した。

自己注射、医療従事者による注射、投与部位及び BMI 三分位カテゴリー別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を評価するため、図表に要約し示した。DV0004 試験のすべての詳細な結果は CSR で検討した（DV0004 CSR Section 9）。結果の概要を 2.2.1 項、2.2.2 項及び 2.2.3 項に示した。

また、DV0004 試験では自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いた自己注射又は BKZ-TN 製剤を用いた医療従事者による注射別の BKZ の免疫原性（抗 BKZ 抗体発現状況）も評価した。免疫原性の結果は CSR（DV0004 CSR Section 10）に示し、ISI Section 6.2.3.1.3 に要約した。

2.2.1　自己注射に関するデータ

自己注射用製剤別の各評価時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値を表 2-1 に示した。

自己注射用製剤別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、自己注射用製剤を用いた被験者による自己注射後か BKZ-TN 製剤を用いた医療従事者による注射後かに関わらず、各評価時点でおおむね一致していた（DV0004 CSR Table 9-1 及び Figure 9-1）。

Week 4 及び 8 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、それぞれ DV0004 試験のベースライン（Week 0）及び Week 4 の自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いた自己注射を反映し、DV0004 試験のベースライン（Week 0）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、第 III 相先行試験の BKZ-TN 製剤を用いた医療従事者による注射を反映している。

いずれの自己注射用製剤も、ベースライン、Week 4 及び 8 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、患者による自己注射と医療従事者による注射で一致していた。

表 2-1　自己注射用製剤別の各評価時点における血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）－ DV0004 試験

評価時点	統計量	BKZ-SS-1mL N=89	BKZ-AI-1mL N=76
ベースライン (Week 0)	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	81 9.028 78.2	76 9.863 49.9
Week 4 [a]	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	86 9.123 87.6	70 10.376 54.9
Week 8 [a] (PA0012 試験 Visit 3)	n 幾何平均値 幾何変動係数 (%)	82 9.924 77.5	70 10.889 56.1

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全機能付シリンジ
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of means and CVs.
Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Bimekizumab was administered via self-injection at DV0004 Baseline (Week 0) and Week 4 and administered by study personnel at Week 8.
Note: DV0004 Baseline trough represented the trough-level associated with study personnel administration (from the respective feeder study); Week 4 and Week 8 trough represented the trough-level associated with self-administration (from the DV0004 substudy).
a Pharmacokinetic trough sample reflected self-injection using the assigned device at the previous administration 4 weeks prior.
Data sources: DV0004 CSR Table 5.1a and Table 5.1b

いずれの自己注射用製剤も、前回の BKZ 投与から血漿中 BKZ 濃度用検体採取までの平均時間はすべての評価時点で同様だった（DV0004 CSR Table 5.4a 及び Table 5.4b）。

2.2.2 投与部位に関するデータ

DV0004 試験では、大腿部又は腹部への BKZ の自己注射を評価した。上腕への自己注射は適しておらず（特に手の器用さに制限のある患者の場合）、DV0004 試験では評価しなかった。注射の度に異なる投与部位に投与し、来院ごとに投与部位を順に変更した。

投与部位別の Week 8 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を自己注射用製剤ごとに図 2-1 に示した（DV0004 CSR Table 9-2 も参照）。BKZ を大腿部及び腹部に投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（中央値及び四分位範囲）は同程度であり、投与部位による血漿中 BKZ 濃度トラフ値への大きな影響はないことが示唆された。投与部位別のベースライン（Week 0）及び Week 4 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の自己注射用製剤ごとの結果も一致していた。このことから、前回の投与が被験者による自己注射か医療従事者による注射かに関わらず、投与部位による血漿中 BKZ 濃度トラフ値への大きな影響はないと考えられる。大腿部に注射した被験者は少なかったが、DV0004 試験で認められた血漿中 BKZ 濃度は、第 III 相臨床試験で認められた濃度範囲内であった（3 項）。

図 2-1　Week 8 の投与部位別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−DV0004 試験



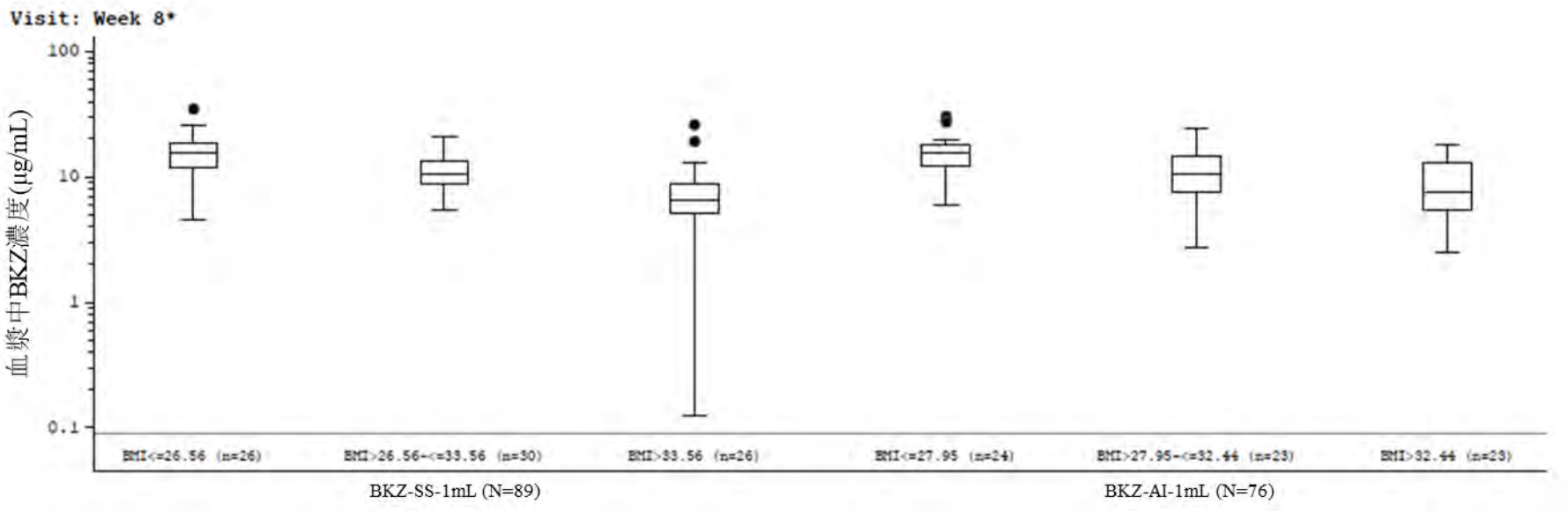
AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全機能付シリンジ
Note: The length of the box represents the interquartile range (the distance between the 25th and 75th percentiles). The horizontal line in the box interior represents the group median. The vertical lines (called whiskers) issuing from the box extend to the group minimum and maximum values.
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/ml in the calculations of means, SDs and CVs.
Note: Values greater or smaller than 1.5 x interquartile range are displayed as a filled black circle.
Note: Missing category was not plotted.
[*] Pharmacokinetic trough sample reflects self-injection using the assigned device at the previous administration 4 weeks prior. Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline (Week 0) and Week 4 and administered by study personnel at Week 8.
Data source: DV0004 CSR Figure 4

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

DV0004 試験では、被験者による自己注射後又は医療従事者による注射後の BMI 三分位カテゴリー別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を自己注射用製剤ごとに評価した。

BMI 三分位カテゴリー別の Week 8 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を自己注射用製剤ごとに図 2-2 に示した。いずれの自己注射用製剤でも BMI が高くなるほど血漿中 BKZ 濃度トラフ値は低くなることが示された。これは想定された結果であり、第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータに基づく母集団 PK 解析の結果と一致した。母集団 PK 解析で、体重は CL/F 及び V/F の統計学的に有意な共変量であり、体重の増加に伴い血漿中 BKZ 濃度が低下することが示された（CL0538 解析、M2.7.2-PsA 2.2.5.1 項）。

図 2-2　Week 8 の BMI 三分位カテゴリー別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−DV0004 試験



AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全機能付シリンジ
Note: The length of the box represents the interquartile range (the distance between the 25th and 75th percentiles). The horizontal line in the box interior represents the group median. The vertical lines (called whiskers) issuing from the box extend to the group minimum and maximum values.
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/ml in the calculations of means, SDs and CVs.
Note: Values greater or smaller than 1.5 x interquartile range are displayed as a filled black circle.
Note: Missing category was not plotted.
Note: The 3 BMI categories were defined based on tertiles derived from study participants' DV0004 Baseline BMI values.
[*] Pharmacokinetic trough sample reflects self-injection using the assigned device at the previous administration 4 weeks prior. Bimekizumab was administered via self-injection at Baseline (Week 0) and Week 4 and administered by study personnel at Week 8.
Data source: DV0004 CSR Figure 5

医療従事者による注射後又は被験者による自己注射後の BMI 三分位カテゴリー別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値を自己注射用製剤ごとに表 2-2 に示した。

BKZ-SS-1mL の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、第一分位（BMI 26.56kg/m^2 以下）カテゴリーでは、ベースライン（Week 0、医療従事者による注射後）で 12.382μg/mL、Week 8（被験者による自己注射後）で 14.456μg/mL であった（以下同順）。第二分位（BMI 26.56kg/m^2 超 33.56kg/m^2 以下）カテゴリーでは、それぞれ 9.574μg/mL 及び 10.704μg/mL、第三分位（BMI 33.56kg/m^2 超）カテゴリーでは、それぞれ 6.105μg/mL 及び 6.243μg/mL であった。これらの結果から、異なる BMI 三分位カテゴリーにおける BKZ-TN 製剤を用いた医療従事者による注射と BKZ-SS-1mL を用いた被験者による自己注射で、血漿中 BKZ 濃度トラフ値はおおむね同程度であることが示唆された。

BKZ-AI-1mL の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、第一分位（BMI 27.95kg/m^2 以下）カテゴリーでは、ベースライン（Week 0、医療従事者による注射後）で 13.714μg/mL、Week 8（被験者による自己注射後）で 15.169μg/mL であった（以下同順）。第二分位（BMI 27.95kg/m^2 超 32.44kg/m^2 以下）カテゴリーでは、それぞれ 9.977μg/mL 及び 10.211μg/mL、第三分位（BMI 32.44kg/m^2 超）カテゴリーでは、それぞれ 7.008μg/mL 及び 8.216μg/mL であった。これらの結果から、異なる BMI 三分位カテゴリーにおける BKZ-TN 製剤を用いた医療従事者による注射と BKZ-AI-1mL を用いた被験者による自己注射で、血漿中 BKZ 濃度トラフ値はおおむね同程度であることが示唆された。

同様に、Week 4［自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）を用いた自己注射後］の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の範囲は、ベースライン（BKZ-TN 製剤を用いた医療従事者による注射後）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の範囲といずれの BMI 三分位カテゴリーでもおおむね同程度であった（DV0004 CSR Table 9-3 及び Figure 5）。

DV0004 試験で認められた血漿中 BKZ 濃度トラフ値（DV0004 CSR Table 5.2a、Table 5.2b、Table 5.3a 及び Table 5.3b）は、全体的に第 III 相臨床試験で認められた濃度範囲内であった（3 項）。

表 2-2　自己注射又は医療従事者による注射後の BMI 三分位カテゴリー別の血漿中 BKZ 濃度トラフ値（μg/mL）−DV0004 試験

評価時点	BMI 三分位カテゴリー (kg/m^2)	統計量	BKZ-SS-1mL N=89	BKZ-AI-1mL N=76
ベースライン (Week 0、先行試験で医療従事者による BKZ TN を用いた注射後)	BMI≤t1	n	27	25
		幾何平均値	12.382	13.714
		幾何変動係数 (%)	53.6	29.9
	t1<BMI≤t2	n	28	26
		幾何平均値	9.574	9.977
		幾何変動係数 (%)	33.4	33.7
	BMI>t2	n	26	25
		幾何平均値	6.105	7.008
		幾何変動係数 (%)	118.8	54.9
Week 8 (Week 4 に BKZ-SS-1mL を用いた自己注射後)	BMI≤t1	n	26	24
		幾何平均値	14.456	15.169
		幾何変動係数 (%)	43.9	38.6
	t1<BMI≤t2	n	30	23
		幾何平均値	10.704	10.211
		幾何変動係数 (%)	31.7	52.3

評価時点	BMI 三分位カテゴリー (kg/m^2)	統計量	BKZ-SS-1mL N=89	BKZ-AI-1mL N=76
	BMI>t2	n	26	23
		幾何平均値	6.243	8.216
		幾何変動係数 (%)	116.8	55.0

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CV：変動係数、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全機能付シリンジ、t1/t2：第 1 及び第 2 分位カットオフ値、TN：[redacted] シリンジ
Note: Values that were BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of means and CVs.
Note: Means and CVs were only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: The BMI tertiles t1 and t2 were derived from the study participant Baseline BMI values of the BKZ-SS-1mL Pharmacokinetics Per Protocol Set and the BKZ-AI-1mL Pharmacokinetics Per Protocol Set, as follows: the BMI tertiles for the BKZ-SS-1mL population are t1=26.56kg/m2 and t2=33.56kg/m2, and the BMI tertiles for the BKZ-AI-1mL population are t1=27.95kg/m2 and t2=32.44kg/m2.
Data sources: DV0004 CSR Table 5.2a, Table 5.2b, Table 5.3a and Table 5.3b

2.2.4　結論

DV0004 試験の結果から、自己注射用製剤別（BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL）、投与方法別（医療従事者による注射又は自己注射）及び投与部位別（大腿部又は腹部）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値に臨床的に意味のある差は認められないことが示された。DV0004 試験は PsA 患者を対象に実施したが、この結果は axSpA 患者に外挿可能であると考えられる。これらの結果は、PsA 又は axSpA 患者による BKZ の自己注射に関して、両方の自己注射用製剤の安全かつ効果的な使用を裏付けるものであった。

予想されたとおり、血漿中 BKZ 濃度トラフ値は BMI 三分位カテゴリーの高い被験者ほど低く、BMI 値に反比例していた。各 BMI 三分位カテゴリー内で、前回投与が医療従事者による注射か被験者による自己注射かに関係なく血漿中 BKZ 濃度トラフ値は同程度であった。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

バイオアベイラビリティ試験（RA0124 試験及び UP0031 試験）、生物学的同等性試験（UP0033 試験）、UP0031 試験に基づく製剤処方の変更に関するデータ、製造工程の変更に関するデータ、並びに製剤及び包装形態の変更に関するデータは、それぞれ初回承認申請資料 M2.7.1.3.1、M2.7.1.3.2、M2.7.1.3.3、M2.7.1.3.4 及び M2.7.1.3.5 に示した。PsA 及び axSpA を適応症とする本承認申請に際し、バイオアベイラビリティ、製造工程及び包装形態に関する追加検討を行った。要約を 3.1 項、3.2 項及び 3.3 項に示した。

3.1　バイオアベイラビリティの評価

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。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、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 CL0538 解析で示唆された（M2.7.2-PsA 2.2.5.1 項）。

皮下投与後の BKZ の絶対的バイオアベイラビリティを推定するため実施した母集団 PK 解析（CL0453 解析）の方法と結果は、初回承認申請資料 M2.7.1.2.3.1 に示した。CL0453 解析の評価で、健康被験者及び軽度～中等度の尋常性乾癬患者から得たデータに基づく 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%と結論付けられた。

3.2 製剤及び製造工程の評価

本承認申請で、新たに提出するすべての試験に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。生物学的同等性試験である UP0033 試験で確認されたように、PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験で使用された 2 つの製造工程（Process 4 及び 5）は、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）。臨床開発プログラム進行中の原薬製造工程の変更による PK への潜在的影響を評価するのに用いた、母集団 PK 解析の方法及び結果並びにグラフ解析は初回承認申請資料 M2.7.1.2.3.2 に示した。

3.3 製剤及び包装形態の変更に関するデータ

自己注射用製剤の臨床使用を評価する DV0004 試験は、本承認申請のため実施し完了した。DV0004 試験の結果は 2.2 項に要約した。

上市後の使用予定製剤は BKZ-SS-1mL 製剤及び BKZ-AI-1mL 製剤であり、いずれも主要な第 III 相臨床試験で使用された BKZ-TN に使用されたものと同じプレフィルドシリンジが組み込まれている。この 2 種類の製剤を PsA 又は axSpA に使用することが可能であることを確認したデータを以下に示した。

- UP0033 試験で、2 種類の製剤は共に BKZ-TN 製剤に対する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 及び M2.7.1.3.2）
- 第 III 相臨床試験のサブスタディである DV0004 試験では、2 種類の製剤が自己注射に使用され、BKZ-TN 製剤使用時と同様の PK が示された

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 で詳細を示したように、自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）は、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした DV0002 試験（北米で実施）及び DV0006 試験［欧州（ドイツ、ハンガリー及びポーランド）及び日本で実施、日本で組み入れられた被験者のみを対象に PK 解析を実施］でも評価した。これらのサブスタディの結果は DV0004 試験の結果と一致していた。

DV0004 試験で認められた血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、PsA 及び 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認められた濃度範囲内であった。第 III 相臨床試験の併合解析で、BKZ 160mg Q4W 投与後の Week 16 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は、PsA を有する被験者で 9.509μg/mL（66.4%）［PsA における安全性に関する統合概要（ISS-PsA Table 12.1.1）］及び axSpA を有する被験者で 11.183μg/mL（47.4%）［axSpA における安全性に関する統合概要（ISS-axSpA Table 12.1.1）］であった。臨床データや PK/PD 解析で示されたとおり、ほとんどの PsA 及び axSpA を有する被験者では、これらの血漿中 BKZ 濃度は臨床反応を維持するのに十分であった。

DV0004 試験の結果は、PsA 患者における自己注射用製剤（BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL）を用いた安全かつ効果的な自己注射を裏付けるものであった。PsA に関連する症状は、axSpA に関連する症状と比較して、器用さや手指の運動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とから、axSpA 患者における自己注射用製剤を用いた安全かつ効果的な自己注射については、DV0004 試験の結果を外挿することで、その裏付けができたものと考えられる。

4. 付録

4.1 生体試料中 PK 分析法の要約

表 4-1 生体試料中 PK 分析法のライフサイクル情報

	Method validation #1 (PK Method #1)	Method validation #2 (PK Method #2)	Method validation #3 (PK Method #3)	Method validation #4 (PK Method #4)
Analyte	Bimekizumab (UCB4940)	Bimekizumab	Bimekizumab	Bimekizumab
Validation type	Full validation	Full validation	Full validation	Full validation
eCTD reference number	PSO Module 2.7.1 Table 4-2	PSO Module 2.7.1 Table 4-3, NCD3091rep stab add1, NCD3091rep stab add2 and NCD3091rep stab add3	PSO Module 2.7.1 Table 4-4, NCD3248rep add3 and NCD3248rep add4	NCD3219rep, NCD3219rep add1 and NCD3427rep
Method ID	MWI2686, MWI4676, MWI3958, MWI4915 and MWI4027	MWI4741	ICD 730	20BASM049V1
Duration of time method is in use	Feb 2013 - Jun 2020	Mar 2019 - Present	Sep 2019 - Present	Sep 2020 - Present
Bioanalytical site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Matrix	Lithium Heparin Plasma			
Platform	Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) (MSD)			
Format	A validated sandwich format using an anti-idiotypic Bimekizumab rabbit monoclonal antibody as capture and a sheep anti-human IgG1 antibody for detection.	A validated sandwich format using an anti-idiotypic Bimekizumab rabbit monoclonal antibody as capture and an anti-idiotypic rabbit IgG1 antibody for detection.	A validated sandwich format using an anti-idiotypic Bimekizumab rabbit monoclonal antibody as capture and an anti-idiotypic rabbit IgG1 antibody for detection.	A validated sandwich format using an anti-idiotypic Bimekizumab rabbit monoclonal antibody as capture and an anti-idiotypic rabbit IgG1 antibody for detection.
Stock reference, lot number, expiration date	Reference drug UCB4940, lot CELz009, expiration date 15 Feb 2014, lot CELa001, expiration date 31 Oct 2015, lot 272527 ARS, expiration date 05 April 2017, UCB4940 reference UCB4940-RS-003, lot 160542 expiration date 24 May 2020	Reference drug UCB4940, lot 160542, expiration date 24 May 2020	Reference drug UCB4940, lot 160542, expiration date 24 May 2020	Reference drug UCB4940, lot 160542, expiration date 24 May 2021
Calibration range from LLOQ to ULOQ	150ng/mL to 18,000ng/mL	250ng/mL to 20,000ng/mL	250ng/mL to 20,000ng/mL	250ng/mL to 20,000ng/mL
Matrix study population	Healthy individuals and Subjects with psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, axial spondylarthritis or ulcerative colitis.	Healthy individuals and individuals with psoriasis.	Healthy individuals and individuals with psoriasis, psoriatic arthritis or Ankylosing Spondylitis.	Healthy individuals and individuals with Ankylosing Spondylitis.

	Method validation #1 (PK Method #1)	**Method validation #2 (PK Method #2)**	**Method validation #3 (PK Method #3)**	**Method validation #4 (PK Method #4)**
Link to reports and applicable amendments	The PK assay validation was amended with a partial validation to include psoriatic, psoriatic arthritis and ulcerative colitis (MWI3958, report code: NCD2857rep [QBR113785QB10])	The PK assay validation was amended with a Long-Term Stability (LTS) study.	The PK assay validation was amended with an LTS study ([redacted] study code RJQL3)	The PK assay validation was amended with an LTS, selectivity and parallelism study (report code: NCD3219rep add1)
Synopsis of amendment history	Assessment of UCB4940 frozen stability at -80°C and -20°C (up to 629 days)	Assessment of UCB4940 Freeze/Thaw (6 cycles), Room Temperature up to 336 hours (see report NCD3091rep stab [[redacted]314867QB40]), Long-term stability (LTS) up to 1028 days (see report NCD3091rep stab add3 [[redacted]314867QB40]).	Assessment of UCB4940 Freeze/Thaw (6 cycles), Room Temperature up to 338 hours, Frozen stability at -25° and -80° C (LTS) up to 914 days (see report NCD3248rep add4).	Long-term stability assessed up to 731 days.

生体試料中 PK 分析法のバリデーションで得たデータを表 4-2（PK 分析法 #1）、表 4-3（PK 分析法 #2）、表 4-4（PK 分析法 #3）及び表 4-5（PK 分析法 #4）に示した。PK 分析法の変更及びクロスバリデーションの概要を表 4-6 に示した。

表 4-2 PK 分析法 #1 のバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-2).**	
Method performance in study AS0008: Report name: Determination of UCB4940 in Human Plasma Samples from Clinical Study AS0008 by electrochemiluminescent immunoassay; Report code: NCD3093-AS0008rep ([redacted]283139QB20)		
Assay performed according to method validation #1; Phase 2B study		
Assay passing rate	110 out of 160 runs accepted: passing rate = 68.5%	NCD3093-AS0008rep Page 16 and Table 1 Page 21 (Number of runs corrected in Note to File 12 which is placed in the study file)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -1.8% to 6.2% RE; Cumulative precision observed ≤ 20.0%	NCD3093-AS0008rep Table 3 Page 52
QC performance	Cumulative bias range observed: -2.4% to 3.5% RE; Cumulative precision observed ≤ 14.6% Cumulative %TE observed: ≤ 18.1%	NCD3093-AS0008rep Table 5 Page 71 (%TE not indicated in the report but in Note to File 12 which is placed in the study file)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 6.8% of study samples and 83.0% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3093-AS0008rep Page 20 and Table 8 Page 144
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3093-AS0008rep Page 17
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 10. Performance: see above.	NCD3093-AS0008rep Table 3 Page 28
Method performance in study AS0013: Report name: Determination of UCB4940 in Human Plasma, from Clinical Study AS0013 by Electrochemiluminescent Immunoassay; Report code: NCD3012-AS0013rep		
Assay performed according to method validation #1; Phase 2A study		
Assay passing rate	4 out of 11 runs accepted: passing rate = 36.4%	NCD3012-AS0013rep Page 15 and Table 1 Page 37
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -3.3% to 5.3% RE Cumulative precision observed ≤ 13.4%	NCD3012-AS0013rep Page 15, Table 2 Page 40
QC performance	Cumulative bias range observed: 7.0% to 14.0% RE Cumulative precision observed ≤ 17.4% Cumulative %TE observed: ≤ 24.4%	NCD3012-AS0013rep Page 15, Table 4 Page 46
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.2% of study samples and 97.1% of samples met the pre-specified criteria. (ISR runs performed using method 4714)	NCD3012-AS0013rep Page 15 and Table 11 Page 71
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3012-AS0013rep Page 15
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 10. Performance: see above.	NCD3012-AS0013rep Page 15, Table 2 Page 39
Method performance in study PA0008: Report name: Determination of UCB4940 in Human Plasma Samples from Clinical Study PA0008 by Electrochemiluminescent Immunoassay; Report code: NCD3088-PA0008repa1 ([redacted]283137QB20)		
Assay performed according to method validation #1; Phase 2B study		

Assay passing rate	75 out of 104 runs accepted: passing rate = 72.1%	NCD3088-PA0008repa1 Page 19 and Table 1 Page 23 (Total number of runs indicated in Note to File 6 which is placed in the study file)
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -1.6% to 7.5% RE; Cumulative precision observed ≤ 46.5%	NCD3088-PA0008repa1 Table 2 Page 46
QC performance	Cumulative bias range observed: -4.7% to 3.2% RE; Cumulative precision observed ≤ 18.2% Cumulative %TE observed: ≤ 19.1%	NCD3088-PA0008repa1 Table 5 Page 63 (%TE not indicated in the report but in Note to File 6 which is placed in the study file)
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 7.2% of study samples and 83.66% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3088-PA0008repa1 Page 22 and Table 8 Page 112
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 10. Performance: see above.	NCD3088-PA0008repa1 Table 2 Page 26

CV=coefficient of variation; PSO=psoriasis; QCs=quality controls; RE: Relative error; TE=total error; ISR: Incurred Sample Reanalysis

表 4-3 PK 分析法 #2 のバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform. Report code: NCD3091rep val ([redacted]314867QB10)** **Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-3). Additional validation parameters included here (NCD3091rep stab, NCD3091rep stab add1, NCD3091rep stab add2, NCD3091rep stab add3).**	
Bench-top/process stability	Plasma samples spiked with 750 or 15,000ng/mL drug and incubated up to 336 hours at room temperature (RT). Bench-top stability (Room temperature stability in plasma) was confirmed up to 336 hours (14 days). Bias observed (upon 96 h (4 days) incubation): 750ng/mL: -8.5% RE; 15,000ng/mL: -8.7% RE. Bias observed (upon 144 h (6 days) incubation): 750ng/mL: -9.7% RE; 15,000ng/mL: -6.0% RE. Bias observed (upon 192 h (8 days) incubation): 750ng/mL: -9.2% RE; 15,000ng/mL: -9.3% RE. Bias observed (upon 240 h (10 days) incubation): 750ng/mL: -9.2% RE; 15,000ng/mL: -8.7% RE. Bias observed (upon 336 h (14 days) incubation): 750ng/mL: -12.0% RE; 15,000ng/mL: -10.0% RE.	NCD3091rep stab Page 12. RT up to 96 h: NCD3091rep stab Table 5 Page 38. RT up to 144 h: NCD3091rep stab Table 6 Page 38. RT up to 192 h: NCD3091rep stab Table 7 Page 38. RT up to 240 h: NCD3091rep stab Table 8 Page 39. RT up to 336 h: NCD3091rep stab Table 9 Page 39.

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform. Report code: NCD3091rep val ([redacted]314867QB10)** **Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-3). Additional validation parameters included here (NCD3091rep stab, NCD3091rep stab add1, NCD3091rep stab add2, NCD3091rep stab add3).**	
Long-term storage	Long-term storage (Long Term Stability, LTS) was assessed during validation at -20°C up to 676 days and -80°C up to 1028 days. Bias observed upon 550 days: At -20°C: 750ng/mL: 17.5% RE; 15,000ng/mL: 2.7% RE. At -80°C: 750ng/mL: 13.5% RE; 15,000ng/mL: 12.0% RE. Bias observed upon 614 days: At -80°C: 750ng/mL: 1.1% RE; 15,000ng/mL: -0.7% RE. Bias observed upon 676 days: At -20°C: 750ng/mL: 0.4% RE; 15,000ng/mL: -5.3% RE. At -80°C: 750ng/mL: 8.5% RE; 15,000ng/mL: 5.3% RE Bias observed upon 911 days: At -80°C: 750ng/mL: 10.1% RE; 15,000ng/mL: 1.3% RE. Bias observed upon 1028 days: At -80°C: 750ng/mL: 12.7% RE; 15,000ng/mL: 14.0% RE.	-20°C LTS up to 550 days: NCD3091rep stab add1 Table 5 Page 35 -80°C LTS up to 550 days: NCD3091rep stab add1 Table 6 Page 35 -80°C LTS up to 614 days: NCD3091rep stab add1 Table 7 Page 35 -20°C LTS up to 676 days: NCD3091rep stab add2 Table 5 Page 29 -80°C LTS up to 676 days: NCD3091rep stab add2 Table 6 Page 29 -80°C LTS up to 911 days: NCD3091rep stab add3 Table 5 Page 32 -80°C LTS up to 1028 days: NCD3091rep stab add3 Page 11 and Page 26, Table 6 Page 32
Method performance in study AS0009: Report name: Determination of UCB4940 In Human Plasma using MSD ECL Assays in Support of Clinical Study AS0009; Report code: NCD3144-AS0009repa1 ([redacted]296797QB20)		
Assay performed according to method validation #2; Phase 2B study		
Assay passing rate	56 out of 58 runs accepted: passing rate = 96.6%	NCD3144-AS0009repa1 Page 16, Page 30 and Table 1 Page 32
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -1.6% to 1.6% RE; Cumulative precision observed ≤ 3.5%	NCD3144-AS0009repa1 Page 16 and Table 2 Page 36
QC performance	Cumulative bias range observed: -4.0% to -0.3% RE; Cumulative precision observed ≤ 9.5% Cumulative %TE observed: ≤ 11.8%	NCD3144-AS0009repa1 Page 16 and Table 5 Page 69
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 8.9% of study samples and 80.2% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3144-AS0009repa1 Page 16, Page 30 and Table 13 Page 125
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3144-AS0009repa1 Page 16
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3144-AS0009repa1 Table 2 Page 36
Method performance in study AS0013: Report name: Determination of UCB4940 in Human Plasma, from Clinical Study AS0013 by Electrochemiluminescent Immunoassay; Report code: NCD3012-AS0013rep		
Assay performed according to method validation #2; Phase 2A study		
Assay passing rate	12 out of 12 runs accepted: passing rate = 100%	NCD3012-AS0013rep Page 15 and Table 1 Page 37
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -0.8% to 1.0% RE Cumulative precision observed ≤ 3.2%	NCD3012-AS0013rep Page 15 and Table 3 Page 45

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform. Report code: NCD3091rep val ([redacted]314867QB10)** **Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-3). Additional validation parameters included here (NCD3091rep stab, NCD3091rep stab add1, NCD3091rep stab add2, NCD3091rep stab add3).**	
QC performance	Cumulative bias range observed: -4.3% to -1.0% RE Cumulative precision observed ≤ 6.1% Cumulative %TE observed: ≤ 10.4%	NCD3012-AS0013rep Page 15 and Table 5 Page 49
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.2% of study samples and 97.1% of samples met the pre-specified criteria. (ISR runs performed using method 4714)	NCD3012-AS0013rep Page 15 and Table 11 Page 71
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3012-AS0013rep Page 15
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3012-AS0013rep Page 15 and Table 3 Page 41
Method performance in study PA0009: Report name: Determination of UCB4940 in Human Plasma Using MSD ECL Assays in Support Of Clinical Study PA0009; Report code: NCD3149-PA0009repa1 ([redacted]296798QB20)		
Assay performed according to method validation #2; Phase 2B study		
Assay passing rate	51 out of 52 runs accepted: passing rate = 98.1%	NCD3149-PA0009repa1 Page 15
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -0.8% to 0.8% RE; Cumulative precision observed ≤ 3.0%	NCD3149-PA0009repa1 Page 15 and Table 2 Page 45
QC performance	Cumulative bias range observed: -2.0% to 1.2% RE; Cumulative precision observed ≤ 8.0% Cumulative %TE observed: ≤ 9.2%	NCD3149-PA0009repa1 Page 15 and Table 5 Page 57
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 9.2% of study samples and 84.7% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3149-PA0009repa1 Page 15 and Table 13 Page 105
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3149-PA0009repa1 Page 15
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3149-PA0009repa1 Page 15

CV=coefficient of variation; IL-17A=interleukin-17A homodimer; IL-17F=interleukin-17F homodimer; LLOQ=lower limit of quantitation; MRD=minimum required dilution; NA=not applicable; ND=not determined; PSO=psoriasis; QCs=quality controls; RE: Relative Error; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation

表 4-4 PK 分析法 #3 のバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Human Plasma. Report code: NCD3248-RJQL2rep Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-4). Additional validation parameters included here (NCD3248rep add4 and NCD3248rep add3).**	
Bench-top/process stability	Plasma samples spiked with 750 or 15,000ng/mL drug and incubated up to 336 hours and 44 minutes (750ng/mL) and 338 hours and 11 minutes (15,000ng/mL) at room temperature (RT). Bench-top stability (room temperature stability in plasma) was confirmed up to 336 hours and 44 minutes (750ng/mL) and 338 hours and 11 minutes (15,000ng/mL). Bias observed (upon 171 hours and 17 minutes incubation): 15,000ng/mL: 17.5% RE Bias observed (upon 168 hours and 1 minute incubation): 750ng/mL: 16.3% RE Bias observed (upon 336 hours and 44 minutes incubation): 750ng/mL: 12.4% RE Bias observed (upon 338 hours and 11 minutes incubation): 15,000ng/mL: 16.7% RE	NCD3248rep add3 Page 6 and Page 7 RT up to 171 h and 17 minutes (HQC): NCD3248rep add3 Table 5A Page 14 RT up to 168 h and 1 minute (LQC): NCD3248rep add3 Table 6A Page 16 RT up to 336 h and 44 minutes (LQC): NCD3248rep add3 Table 6B Page 17 RT up to 338 h and 11 minutes (HQC): NCD3248rep add3 Table 5B Page 15
Long-term storage	Long-term storage (Long Term Stability, LTS) was assessed during the ongoing LTS study RJQLS3 at -25°C (up to 744 days) and -80°C (up to 914 days). Bias observed upon 550 days: At -25°C: 750ng/mL: 1.60% RE; 15,000ng/mL: 2.63% RE. At -80°C: 750ng/mL: 2.15% RE; 15,000ng/mL: 9.27% RE. Bias observed upon 744 days: At -25°C: 750ng/mL: -8.40% RE; 15,000ng/mL: -1.45% RE. At -80°C: 750ng/mL: 6.03% RE; 15,000ng/mL: 8.36% RE. Bias observed upon 914 days: At -80°C: 750ng/mL: 14.3% RE; 15,000ng/mL: 10.4% RE.	NCD3248rep add4 Page 6 and Page 7 -25°C LTS up to 550 days: NCD3248rep add4 Table 5A Page 14 -80°C LTS up to 550 days: NCD3248rep add4 Table 6A Page 16 -25°C LTS up to 744 days: NCD3248rep add4 Table 5B Page 15 -80°C LTS up to 744 days: NCD3248rep add4 Table 6B Page 17 -80°C LTS up to 914 days: NCD3248rep add4 Table 6C Page 18
Method performance in study AS0010: Report name: Quantitation of UCB4940 (Bimekizumab) in Human Plasma Samples Using an MSD-ECL Method; Report code: NCD3399-AS0010rep		
Assay performed according to method validation #3; Phase 3 study		
Assay passing rate	60 out of 63 runs accepted: passing rate = 95.2%	NCD3399-AS0010rep Page 5 and Page 10
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -3.37% to 2.95% RE; Cumulative precision observed ≤ 3.53%	NCD3399-AS0010rep Page 5, Page 11 and Table 8 Page 139
QC performance	Cumulative bias range observed: -1.72% to 3.13% RE; Cumulative precision observed ≤ 8.10% Cumulative %TE observed: ≤ 10.6%	NCD3399-AS0010rep Page 5, Page 11 and Table 9 Page 143
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 13.4% of study samples and 96.7% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3399-AS0010rep Page 5, Page 11 and Table 10 Page 152
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3399-AS0010rep Page 6

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Human Plasma. Report code: NCD3248-RJQL2rep Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-4). Additional validation parameters included here (NCD3248rep add4 and NCD3248rep add3).**	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3399-AS0010rep Page 5 and Table 8 Page 138
Method performance in study AS0011: Report name: Quantitation of UCB4940 (Bimekizumab) in Human Plasma Samples Using an MSD-ECL Method; Report code: NCD3401-AS0011rep		
Assay performed according to method validation #3; Phase 3 study		
Assay passing rate	80 out of 82 runs accepted: passing rate = 97.6%	NCD3401-AS0011rep Page 5 and Page 10
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -3.76% to 2.88% RE; Cumulative precision observed ≤ 2.73%	NCD3401-AS0011rep Page 5, Page 11 and Table 8 Page 158
QC performance	Cumulative bias range observed: -0.967% to 3.90% RE; Cumulative precision observed ≤ 7.89% Cumulative %TE observed: ≤ 10.3%	NCD3401-AS0011rep Page 5, Page 11 and Table 9 Page 164
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 13.8% of study samples and 99.7% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3401-AS0011rep Page 5, Page 11 and Table 10 Page 178
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3401-AS0011rep Page 6
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3401-AS0011rep Page 5 and Table 8 Page 158
Method performance in study PA0010: Report name: Quantitation of UCB4940 (Bimekizumab) in Human Plasma Samples Using an MSD-ECL Method; Report code: NCD3361-PA0010rep		
Assay performed according to method validation #3; Phase 3 study		
Assay passing rate	188 out of 190 runs accepted: passing rate = 98.9%	NCD3361-PA0010rep Page 5 and Page 10
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -3.64% to 2.72% RE; Cumulative precision observed ≤ 3.35%	NCD3361-PA0010rep Page 5, Page 11 and Table 8 Page 463
QC performance	Cumulative bias range observed: -4.45% to 1.02% RE; Cumulative precision observed ≤ 9.36% Cumulative %TE observed: ≤ 12.1%	NCD3361-PA0010rep Page 5, Page 11 and Table 9 Page 475
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 13.7% of study samples and 99.4% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3361-PA0010rep Page 5, Page 11 and Table 10 Page 506
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3361-PA0010rep Page 6
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3361-PA0010rep Page 5 and Table 8 Page 458
Method performance in study PA0011: Report name: Quantitation of UCB4940 (Bimekizumab) in Human Plasma Samples Using an MSD-ECL Method; Report code: NCD3383-PA0011rep		
Assay performed according to method validation #3; Phase 3 study		
Assay passing rate	48 out of 48 runs accepted: passing rate = 100%	NCD3383-PA0011rep Page 5, Page 10 and Page 11

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Human Plasma. Report code: NCD3248-RJQL2rep Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-4). Additional validation parameters included here (NCD3248rep add4 and NCD3248rep add3).**	
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -3.75% to 3.06% RE; Cumulative precision observed ≤ 3.19%	NCD3383-PA0011rep Page 5, Page 11 and Table 8 Page 130
QC performance	Cumulative bias range observed: -3.86% to 1.63% RE; Cumulative precision observed ≤ 8.54% Cumulative %TE observed: ≤ 11.4%	NCD3383-PA0011rep Page 5, Page 11 and Table 9 Page 133
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 12.6% of study samples and 98.8% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3383-PA0011rep Page 5, Page 11 and Table 10 Page 140
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3383-PA0011rep Page 6
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3383-PA0011rep Page 5 and Table 8 Page 130
Method performance in study PA0011: Report name: Quantitation of UCB4940 (Bimekizumab) in Human Plasma Samples Using an MSD-ECL Method; Report code: NCD3383-PA0011rep add1 (addendum to NCD3383-PA0011rep)		
Assay performed according to method validation #3; Phase 3 study		
Assay passing rate	6 out of 6 runs accepted: passing rate = 100%	NCD3383-PA0011rep add1 Page 5 and Page 10
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -4.22% to 4.12% RE; Cumulative precision observed ≤ 3.17%	NCD3383-PA0011rep add1 Page 5, Page 6 and Table 6 Page 24
QC performance	Cumulative bias range observed: -2.58% to 3.54% RE; Cumulative precision observed ≤ 6.51% Cumulative %TE observed: ≤ 9.09%	NCD3383-PA0011rep add1 Page 5, Page 6 and Table 7 Page 25
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was reported in the original report NCD3383-PA0011rep.	N/A
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3383-PA0011rep add1 Page 6
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3383-PA0011rep add1 Page 5, Page 6 and Table 6 Page 24
Method performance in study PA0012: Report name: Quantitation of UCB4940 (Bimekizumab) in Human Plasma Samples Using an MSD-ECL Method; Report code: NCD3335-PA0012rep		
Assay performed according to method validation #3; Phase 3 study		
Assay passing rate	152 out of 155 runs accepted: passing rate = 98.1%	NCD3335-PA0012rep Page 5 and Page 10
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -3.64% to 3.07% RE; Cumulative precision observed ≤ 3.11%	NCD3335-PA0012rep Page 5, Page 11 and Table 8 Page 216
QC performance	Cumulative bias range observed: 0.981% to 5.96% RE; Cumulative precision observed ≤ 7.33% Cumulative %TE observed: ≤ 13.2%	NCD3335-PA0012rep Page 5, Page 6, Page 11 and Table 9 Page 226
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 12.8% of study samples and 99.8% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3335-PA0012rep Page 6, Page 11 and Table 10 Page 248
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3335-PA0012rep Page 6

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of an MSD-ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Human Plasma. Report code: NCD3248-RJQL2rep Core-validation data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-4). Additional validation parameters included here (NCD3248rep add4 and NCD3248rep add3).**	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3335-PA0012rep Page 5 and Table 8 Page 212

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

表 4-5 PK 分析法 #4 のバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of a MSD ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Lithium-Heparin Human Plasma. Report code: NCD3219rep and report addendum NCD3219rep add1**		
Method description	To quantify UCB4940 in human lithium heparin plasma samples, a streptavidin coated MSD plate is bound with Biotin-anti-UCB4940 (Biotin-CA182_01884.0_P42) which then captures any free UCB4940 present in the sample. Subsequently Sulfo-Tag-anti-UCB4940 (Sulfo-Tag-CA182_01878.0_P42) is added to the plate, which then binds to the bound UCB4940. Once read buffer is added, this bridge is detected by a chemiluminescent signal that is generated when voltage is applied. The resulting electrochemiluminescent signal (ECL or Relative Light Units, RLU) is directly proportional to the amount of UCB4940 present in the human plasma.		
Materials used for standard calibration curve	UCB4940, Lot# UCB4940-RS-003 (used in NCD3219rep), Lot# UCB4940-RS-005 (used in NCD3219rep add1)		
Validated assay range	250 - 20,000ng/mL		
Material used for QCs and concentration	UCB4940 Lot# UCB4940-RS-003 (used in NCD3219rep), Lot# UCB4940-RS-005 (used in NCD3219rep add1); levels: 250, 500, 750 (LQC), 1250, 2500, 3000 (MQC), 5000, 10,000, 15,000 (HQC), 16,000 and 20,000ng/mL spiked in Lithium Heparin normal human plasma		
MRD	1:100		
Source and lot of reagents	· Coating antibody: anti-UCB4940 idiotypic CA182_01884.0_P42, Lot# PB0005519, Source: UCB Celltech, Slough, UK · Detection antibody: anti-UCB4940 idiotypic CA182_01878.0_P42, Lot# PB0003029, Source: UCB Celltech, Slough, UK · Matrix: Lithium Heparin Healthy Subject plasma, Source: [redacted] ([redacted] NY) · Target: IL-17A, lot No. 02/03/2016/1.7, Source: UCB (UK) IL-17F, lot No. 19/02/2016/5.7, Source: UCB (UK)		
Regression model and weighting	Five-parameter logistic (5-PL), 1/Y		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	NCD3219rep Page 7, Page 15, Page 16 and Table 9-2 Page 27
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ (inter run)	-2.4% to 2.8%	NCD3219rep Page 7, Page 16 and Table 9-2 Page 28
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ (inter run)	≤2.8%	NCD3219rep Page 7, Page 16 and Table 9-2 Page 28

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of a MSD ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Lithium-Heparin Human Plasma. Report code: NCD3219rep and report addendum NCD3219rep add1**		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias, inter batch) LLOQ 250ng/mL LQC, 750ng/mL MQC, 3000ng/mL HQC, 15,000ng/mL ULOQ, 20,000ng/mL DQC, 250,000ng/mL (Dilution QC)	 -2.3% -0.8% 0.1% -1.9% 2.3% -3.1%	NCD3219rep Page 8, Page 18 and Table 9-4 Page 35
	Inter-batch %CV LLOQ 250ng/mL LQC, 750ng/mL MQC, 3000ng/mL HQC, 15,000ng/mL ULOQ, 20,000ng/mL DQC, 250,000ng/mL (Dilution QC)	 3.2% 2.5% 3.8% 10.5% 14.0% 6.2%	NCD3219rep Page 8, Page 9, Page 18 and Table 9-4 Page 35
	TE LLOQ 250ng/mL LQC, 750ng/mL MQC, 3000ng/mL HQC, 15,000ng/mL ULOQ, 20,000ng/mL DQC, 250,000ng/mL (Dilution QC)	 5.5% 3.3% 3.9% 12.4% 16.4% 9.2%	NCD3219rep Page 9, Page 18 and Table 9-4 Page 35
Selectivity and matrix effect	Healthy subjects: Selectivity determined in 10 individual plasma samples at 250 and 15,000ng/mL level. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: -13.6% to -1.2% RE; 15,000ng/mL drug: -12.7% to -6.0% RE.	Selectivity in healthy subject matrix: NCD3219rep Page 9, Page 20 and Table 9-7 Page 39	
	Healthy Chinese subjects: Selectivity determined in 10 individual plasma samples at 250 and 15,000ng/mL level in pre-dose samples obtained during the UP0067 study. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: -5.2% to 3.2% RE; 15,000ng/mL drug: -8.7% to 12.0% RE.	Selectivity in Healthy Chinese subjects: NCD3219rep add1 Page 11 and Table 7-6 Page 25	
	Chinese Ankylosis Spondylitis patients: Selectivity determined in 10 individual plasma samples at 250ng/mL and 15,000ng/mL level in pre-dose samples obtained during the AS0010 study. 100% of the spiked samples were within 25% (250ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: -12.0% to -0.4% RE; 15,000ng/mL drug: -12.0% to -0.7% RE.	Selectivity in Chinese Ankylosis Spondylitis patients: NCD3219rep add1 Page 11 and Table 7-6 Page 25	

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of a MSD ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Lithium-Heparin Human Plasma. Report code: NCD3219rep and report addendum NCD3219rep add1**	
Interference and specificity	Interference of IL-17A and IL-17F was tested at target levels of 2 and 4ng/mL in combination with 250ng/mL and 20,000ng/mL drug. No interference observed at the 250ng/mL and 20,000ng/mL drug level. Bias observed using 250ng/mL drug: -7.2% to -8.4% [2ng/mL target] and -12.0% to -12.4% [4ng/mL target]. Bias observed using 20,000ng/mL drug: 4.0% to 7.5% [2ng/mL target] and -3.0% to 7.5% [4ng/mL target]).	NCD3219rep Page 24 and Table 9-13 Page 46
Hemolysis effect	The effect of hemolysis was determined in 5 individual healthy subject plasma samples prepared at 2% hemolyzed plasma and spiked at drug levels of 250 ng/mL (LLOQ) and 15,000ng/mL (HQC). 100% of the spiked samples were within 25% (250 ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: -16.8% to -10.8% RE; 15,000ng/mL drug: -11.3% to -2.7% RE.	NCD3219rep Page 9, Page 20 and Table 9-7 Page 40
Lipemic effect	The effect of hyperlipemia was determined in 5 individual healthy subject plasma samples containing 158 to 299mg/dL of triglycerides and spiked at drug levels of 250ng/mL (LLOQ) and 15,000ng/mL. 100% of the spiked samples were within 25% (250 ng/mL) and 20% (15,000ng/mL) RE. Range of observed bias: 250ng/mL drug: -14.0% to -6.4% RE; 15,000ng/mL drug: -4.7% to 2.7% RE.	NCD3219rep Page 9, Page 20 and Table 9-7 Page 40
Dilution linearity and hook effect	Dilution linearity: Demonstrated using a starting dilution of 250µg/mL. Samples were diluted up to a factor of 313. The observed range of bias observed at the 17.87, 62.5, and 313 dilution level ranged from -10.0% to 6.8% RE. Hook effect (prozone): No hook effect observed at concentrations up to 250µg/mL drug.	Dilution linearity: NCD3219rep Page 9, Page 21 and Table 9-9 Page 42 Hook effect: NCD3219rep Page 9, Page 20, Page 21, Table 9-8 Page 41 and Figure 1 Page 41
Bench-top/process stability	Plasma samples spiked with 750 or 15,000ng/mL drug and incubated up to 166 hours at room temperature and at 2 - 8°C nominal. Bench-top stability (room temperature stability in human plasma) and refrigerated stability (2 - 8°C stability in human plasma) was confirmed up to 166 hours. Bias observed (upon 166 hours incubation at room temperature): 750ng/mL: 0.3% to 0.9% RE; 15,000ng/mL: -2.7% to 10.7%RE. Bias observed (upon 166 hours incubation at 2 - 8°C nominal): 750ng/mL: -2.8% to -0.8% RE; 15,000ng/mL: -5.3% to 2.7%RE.	NCD3219rep Page 9, Page 21 and Table 9-10 Page 43

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of a MSD ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Lithium-Heparin Human Plasma. Report code: NCD3219rep and report addendum NCD3219rep add1**	
Freeze-thaw stability	Six Freeze/Thaw stability cycles were assessed at -20° and -70°C. Plasma samples were spiked with 750ng/mL or 15,000ng/mL drug. At both concentrations 6 Freeze/Thaw cycles were shown to be allowable for samples stored at both temperatures. Bias observed (upon 6 Freeze/Thaw cycles): At -20°C: 750ng/mL: -6.8% to -1.2% RE; 15,000ng/mL: -17.3% to -9.3% RE. At -70°C: 750ng/mL: -2.4% to 1.2% RE; 15,000ng/mL: -3.3% to 2.0% RE.	NCD3219rep Page 9, Page 21 and Table 9-10 Page 43
Long-term storage	Long-term storage (Long Term Stability, LTS) was assessed during validation at -20°C and -70°C (both up to 734 days). Bias observed: Upon 41 days at -20°C: 750ng/mL: -2.8% to 0.1% RE; 15,000ng/mL: 3.1% to 5.5% RE. Upon 96 days at -20°C: 750ng/mL: -7.5% to -5.9% RE; 15,000ng/mL: -11.3% to -8.7% RE. Upon 190 days at -20°C: 750ng/mL: 2.1% to 13.3% RE; 15,000ng/mL: -9.3% to -6.0% RE. Upon 397 days at -20°C: 750ng/mL: -16.8% to 3.1% RE; 15,000ng/mL: Not Determined. Upon 398 days at -20°C: 15,000ng/mL: -19.3% to -18.0% RE. Upon 399 days at -20°C: 15,000ng/mL: -15.3% to -13.3% RE. Upon 573 days at -20°C: 750ng/mL: -28.1% to -9.7% RE; 15,000ng/mL: -14.7% to -11.3% RE. Upon 724 days at -20°C: 750ng/mL: -0.7% to 8.1% RE; 15,000ng/mL: -8.0% to -5.3% RE. Upon 733 days at -20°C: 750ng/mL: -9.7% to -8.1% RE; 15,000ng/mL: -19.3% to -15.3% RE. Upon 734 days at -20°C: 750ng/mL: -6.4% to -0.3% RE; 15,000ng/mL: -16.7% to -14.7% RE. Upon 41 days at -70°C: 750ng/mL: -2.7% to 0.9% RE; 15,000ng/mL: -0.7% to 6.7% RE. Upon 96 days at -70°C: 750ng/mL: -6.9% to -3.9% RE; 15,000ng/mL: -12.0% to -8.7% RE. Upon 190 days at -70°C: 750ng/mL: 6.0% to 6.7% RE; 15,000ng/mL: -8.7% to -4.0% RE.	Long-term storage up to 41 days: NCD3219rep Page 9, Page 22 and Table 9-11 Page 44 Long-term storage up to 734 days: NCD3219rep add1 Page 6, Page 10, Page 11 and Table 7-5 Page 22

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of a MSD ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Lithium-Heparin Human Plasma. Report code: NCD3219rep and report addendum NCD3219rep add1**	
	Upon 397 days at -70°C: 750ng/mL: -10.4% to -8.7% RE; 15,000ng/mL: -12.0% to -8.0% RE. Upon 573 days at -70°C: 750ng/mL: -4.8% to 1.3% RE; 15,000ng/mL: -8.7% to -7.3% RE. Upon 724 days at -70°C: 15,000ng/mL: 8.0% to 10.7% RE. Upon 733 days at -70°C: 750ng/mL: -0.9% to 3.2% RE; 15,000ng/mL: -9.3% to -4.0% RE. Upon 734 days at -70°C: 750ng/mL: 2.3% to 4.1% RE; 15,000ng/mL: -4.7% to -4.0% RE.	
Parallelism	Performed on 6 samples obtained during study UP0067 (Healthy Chinese subjects) and 6 samples obtained during study AS0010 (Chinese Ankylosis Spondylitis patients). Samples were assessed upon different dilution steps up to 1 in 32-fold and analyzed along with neat sample. Parallelism was confirmed due on the back calculated diluted-adjusted concentrations have a precision not exceeding 20% CV between the dilution samples. The precision across the dilution series of the samples obtained during study UP0067 did not exceed 4.8%. The precision across the dilution series of the samples obtained during study AS0010 did not exceed 4.9%. Parallelism was therefore confirmed for healthy Chinese subjects and Chinese Ankylosis Spondylitis patients.	NCD3219rep add1 Page 7, Page 11, Page 12 and Table 7-7 Page 26
Carry over	Not tested, considered not applicable for ligand binding assays	
Method performance in study UP0067: Report name: Determination of UCB4940 Concentration In Lithium-Heparin Human Plasma By MSD, In Support Of Clinical Study UP0067; Report code: NCD3567-UP0067rep		
Assay performed according to method validation #4; Phase 1 study		
Assay passing rate	12 out of 12 runs accepted: passing rate = 100%	NCD3567-UP0067rep Page 8 and Page 14
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -2.8% to 2.8% RE; Cumulative precision observed ≤ 3.2%	NCD3567-UP0067rep Page 8, Page 15 and Table 10-3 Page 21
QC performance	Cumulative bias range observed: -3.3% to 1.3% RE; Cumulative precision observed ≤ 8.8% Cumulative %TE observed: ≤12.1%	NCD3567-UP0067rep Page 8, Page 16 and Table 10-4 Page 23
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 12.2% of study samples and 100% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3567-UP0067rep Page 8, Page 17 and Table 10-8 Page 37
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3567-UP0067rep Page 8
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3567-UP0067rep Page 8 and Table 10-3 Page 21
Method performance in study AS0010: Report name: Determination of UCB4940 Concentration In Lithium-Heparin Human Plasma By MSD, In Support Of Clinical Study AS0010; Report code: NCD3527-AS0010rep		
Assay performed according to method validation #4; Phase 3 study		

Bioanalytical method validation report name, amendment and hyperlinks	**Validation of a MSD ECL Method for the Quantitation of UCB4940 in Lithium-Heparin Human Plasma. Report code: NCD3219rep and report addendum NCD3219rep add1**	
Assay passing rate	6 out of 6 runs accepted: passing rate = 100%	NCD3527-AS0010rep Page 8 and Page 15
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -3.2% to 3.2% RE; Cumulative precision observed ≤ 2.3%	NCD3527-AS0010rep Page 8, Page 15, Page 16 and Table 10-3 Page 21
QC performance	Cumulative bias range observed: -9.6% to -2.7% RE; Cumulative precision observed ≤ 7.2% Cumulative %TE observed: ≤15.8%	NCD3527-AS0010rep Page 8, Page 16, Page 17 and Table 10-4 Page 23
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 11.2% of study samples and 100% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3527-AS0010rep Page 8, Page 17 and Table 10-7 Page 32
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3527-AS0010rep Page 9
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3527-AS0010rep Page 8 and Table 10-3 Page 21
Method performance in study AS0011: Report name: Determination of UCB4940 Concentration In Lithium-Heparin Human Plasma By MSD, In Support Of Clinical Study AS0011; Report code: NCD3566-AS0011rep		
Assay performed according to method validation #4; Phase 3 study		
Assay passing rate	15 out of 15 runs accepted: passing rate = 100%	NCD3566-AS0011rep Page 8 and Page 15
Standard curve performance	Cumulative bias range observed: -4.4% to 3.6% RE; Cumulative precision observed ≤ 2.1%	NCD3566-AS0011rep Page 8, Page 16 and Table 10-3 Page 22
QC performance	Cumulative bias range observed: -6.0% to -1.3% RE; Cumulative precision observed ≤ 7.4% Cumulative %TE observed: ≤13.4%	NCD3566-AS0011rep Page 8, Page 16, Page 17 and Table 10-4 Page 24
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 11.2% of study samples and 84.4% of samples met the pre-specified criteria.	NCD3566-AS0011rep Page 8, Page 17 and Table 10-8 Page 38
Study sample analysis/stability	All samples fell within established stability.	NCD3566-AS0011rep Page 9
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators used: 8. Performance: see above.	NCD3566-AS0011rep Page 8 and Table 10-3 Page 22

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

表 4-6　PK 分析法の変更及びクロスバリデーションの概要

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	**Validation of a PK method for the determination of UCB4940 in human plasma in healthy individuals and psoriasis patients using the MSD platform; Report Code: NCD3091rep val ([redacted]314867QB10): Modification PK Method #1 to PK Method #2.**
Changes in method	Method validation #2 (PK Method #2) is an improved version of Method validation #1 (PK Method #1). The sheep anti-human IgG1 detection antibody utilized in Method validation #1 has been replaced for an anti-UCB4940 idiotypic antibody (CA182_01878.0_P42). Data submitted in PSO submission (PSO Module 2.7.1 Table 4-5).
Bioanalytical method validation report name and hyperlink	**Inter Laboratory Method Performance Evaluation: A MSD ECL Method for the Determination of UCB4940 in Lithium-Heparin Human Plasma; Report Code: NCD3427rep**

Changes in method	Method validation #4 (PK Method #4) makes use of the same assay protocol as Method validation #3 (PK Method #3). Method validation #3 has been transferred to another lab, validated (see 表 4-5) and subsequently cross-validated.		
New validated assay range if any	The assay range of PK Method #3 and PK Method #4 are identical (ie, 250 – 20,000 ng/mL).		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ (inter batch)	-3.2% to 2.5%	NCD3427rep Page 13 and Table 9-2 Page 19
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ (inter batch)	≤ 1.8%	NCD3427rep Page 13 and Table 9-2 Page 19
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 4 QCs (LQC, MQC, HQC and Dilution QC)	-10.0% to 0.8%	NCD3427rep Page 13 and Table 9-4 Page 22
	Inter-batch % CV	≤ 3.9%	NCD3427rep Page 13 and Table 9-4 Page 22
	Percent TE	≤ 13.9%	NCD3427rep Page 13 and Table 9-4 Page 22
Cross-validation	To cross-validate PK Method #4 with PK Method #3, 24 healthy human plasma pool samples spiked at different drug levels (QC samples) were shipped from the lab running PK Method #3 (originating lab) to the lab running PK Method #4 (receiving lab). Additionally, 30 incurred samples of the AS0010 study were shipped to the receiving lab. Healthy human plasma samples spiked were spiked at the following levels: 250, 750, 3000 and 15,000 ng/mL. The drug levels of the incurred samples observed at the originating lab ranged from 3 x LLOQ to Cmax level. Sample concentration levels were not disclosed by the originating lab until sample analysis and assessment of the drug levels at the receiving lab were fully completed. Cross-validation was performed upon full validation of the assay at the receiving lab. The criteria for the cross-validation were as follows: Mean bias of the healthy human plasma samples spiked with different drug levels must be within 20% and the precision ≤ 20%. At least 2/3 of the QCs and 50% of the QCs per level should meet these criteria. The accuracy of the mean back-calculated values of the incurred samples should be within 30% of the reference values. At least 2/3 of the incurred samples should meet this criterion. The results were as follows: Twenty-three (23) out of 24 QC samples (95.8%) met the pre-set criteria. Twenty-four (24) out of 30 incurred samples (80%) met the pre-set criteria. The conclusion was thus that PK Method #4 was successfully transferred and validated at the receiving lab.	NCD3427rep Page 14, Page 15 and Page 16, Table 9-5 Page 23 (data QC samples) and Table 9-6 Page 24 (data incurred samples).	
List other parameters	NA	NA	

CV=coefficient of variation; IL-17A=interleukin-17A homodimer (also referred to as IL-17AA); IL-17F=interleukin-17F homodimer (also referred to as IL-17FF); LLOQ=lower limit of quantitation; NA=not applicable; QCs=quality controls; TE=total error; ULOQ=upper limit of quantitation

目次

1. 背景及び概観 7
1.1 緒言 7
1.2 BKZ の薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要 8
1.3 臨床薬理評価 9
1.3.1 薬物動態評価 9
1.3.2 薬力学評価 10
1.3.3 安全性評価 10
1.3.4 抗薬物抗体評価 10
1.3.5 中和抗体評価 10
1.4 BKZ の臨床薬理評価のまとめ 11
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 12
2.2 臨床薬理試験 12
2.2.1 第 I 相臨床試験 12
2.2.2 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験 13
2.2.2.1 PA0008 試験［PA0008 CSR］ 13
2.2.2.2 PA0009 試験［PA0009 CSR］ 16
2.2.3 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験 18
2.2.3.1 PA0010 試験［PA0010 Final CSR］ 18
2.2.3.2 PA0011 試験［PA0011 CSR］ 20
2.2.3.3 PA0012 試験［PA0012 Japan Self-administration CSR］ 22
2.2.4 第 II 相臨床試験のデータに基づく ACR 改善率及び PASI 改善率に関する母集団薬物動態／薬力学解析 22
2.2.5 第 II 相及び第 III 相臨床試験の全データに基づく母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析 26
2.2.5.1 CL0538 解析：乾癬性関節炎、体軸性脊椎関節炎及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の全データに基づく母集団薬物動態解析 26
2.2.5.2 CL0540 解析：乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした ACR 改善率及び PASI 改善率に関する母集団薬物動態／薬力学解析 30
2.2.6 BKZ の曝露-安全性解析 39
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 43
3.1 健康被験者と乾癬性関節炎を有する被験者の単回投与後の薬物動態の比較 43
3.2 QTc 及び安全性に関する曝露-反応 43
3.3 BKZ の薬力学 43
3.4 BKZ の薬物動態及び薬力学に与える内因性要因の影響 43
3.4.1 年齢 44
3.4.2 性別 44
3.4.3 人種及び民族 44
3.4.4 腎機能障害 45
3.4.5 肝機能障害 45
3.4.6 体重 45
3.4.7 抗 BKZ 抗体及び中和抗体 46

3.4.8 ベースラインの高感度 C 反応性蛋白 46
3.4.9 罹病期間 46
3.4.10 疾患適応症 46
3.5 BKZ の薬物動態及び薬力学に与える外因性要因の影響 46
3.5.1 薬物相互作用 46
3.5.1.1 併用薬との相互作用 47
3.5.2 過去の生物学的製剤の使用 47
3.5.3 インフルエンザワクチンとの併用 47
3.6 免疫原性 47
3.6.1 全体集団 47
3.6.2 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の免疫原性 48
3.7 用法・用量（案）の設定根拠 49
3.7.1 乾癬性関節炎患者に対する用法・用量（案） 49
3.7.2 中等度～重度の皮疹を有する乾癬性関節炎患者に対する用法・用量（案） 50
3.7.2.1 乾癬性関節炎における臨床試験及び PK/PD モデル解析の結果 50
3.7.2.2 尋常性乾癬における臨床試験及び PK/PD モデル解析の結果 51
3.7.2.3 中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する用法・用量（案）による乾癬性関節炎患者の ACR 改善の検討 52
3.7.2.4 用法・用量（案） 52
4. 特別な試験 53
5. 付録 53

表

表 1-1 乾癬性関節炎の臨床薬理評価に用いた試験の概要 9
表 2-1 乾癬性関節炎、体軸性脊椎関節炎及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく 母集団薬物動態最終モデルのパラメータ−CL0538 解析 27
表 2-2 BKZ 160mg を Q4W で 8 週間投与した場合の人種別の曝露量のシミュレーション −CL0538 解析 29
表 2-3 ACR20/50/70 改善率に関する薬物動態／薬力学最終モデルのパラメータ−CL0540 解析 30
表 2-4 BKZ 160mg Q4W を投与した場合の体重パーセンタイルで層別化した Week 16 の ACR 改善達成確率のシミュレーション−CL0540 解析 33
表 2-5 PASI 改善率に関する薬物動態／薬力学最終モデルのパラメータ−CL0540 解析 34
表 2-6 用法・用量別の定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値及び異なる血漿中 BKZ 濃度に対する Week 16 の ACR50 改善達成確率のシミュレーション−CL0540 解析 38
表 2-7 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に認められた Week 24 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象及び感染症に該当する有害事象（PT 別で発現率 5%以上）の 100 人年あたりの発現率（試験開始時に BKZ 投与に割り付けられた被験者が対象）−Pool SP2 41
表 2-8 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に認められた血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象及び感染症に該当する有害事象（PT 別で発現率 5%以上）の 100 人年あたりの発現率（安全性更新データ、試験開始時にアダリムマブ投与に割り付けられた被験者を除く）−Pool SP2 42

表 5-1 臨床薬理の評価に用いた乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要 54
表 5-2 ACR20/50/70 改善率に関する薬物動態／薬力学最終モデルのパラメータ−CL0464 解析 57
表 5-3 PASI 改善率に関する薬物動態／薬力学最終モデルのパラメータ−CL0463 解析 57

図

図 2-1 全期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PA0008 試験（PK-PPS） 14
図 2-2 全期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PA0008 試験（DBS*） 15
図 2-3 PA0008 試験終了時の用量群別の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移 −PA0009 試験（SS） 17
図 2-4 幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PA0010 試験（PK-PPS） 19
図 2-5 幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移−PA0011 試験（PK-PPS） 21
図 2-6 Week 12 の ACR20/50/70 改善率のシミュレーション結果− CL0464 解析 23
図 2-7 Week 12 の PASI75 及び PASI90 改善率のシミュレーション結果− CL0463 解析 25
図 2-8 母集団薬物動態最終モデルを用いた典型的な被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した場合のパラメータ（C_{max}、C_{trough}、AUC 及び $t_{1/2}$）に対する共変量効果の フォレストプロット−CL0538 解析 28
図 2-9 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 31
図 2-10 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 32
図 2-11 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 35
図 2-12 体重サブグループ及び反応カテゴリーで層別化した BKZ 160mg を Q4W で投与した場合の PASI75 及び PASI90 改善率の推定値の推移のシミュレーション−CL0540 解析 36

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
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
AUC	area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity	0 から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{ss}	area under the plasma concentration time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度時間曲線下面積
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
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
BLQ	below the limit of quantification	定量限界下限値未満
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
cDMARD	conventional disease-modifying antirheumatic drug	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max, ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態の最高血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C_{trough}	trough concentration	血漿中濃度トラフ値
CV	coefficient of variation	変動係数
DBS	Dose-Blind Set	用量盲検期間解析対象集団
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%効果濃度
E_{max}	maximal effect	最大効果
F_{rel}	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index	健康評価質問票を用いた機能障害指数
hERG	human ether-a-go-go-related gene	—
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
IGA	Investigator’s Global Assessment	医師による全般的評価
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IIV	inter-individual variability	個体間変動
IL	interleukin	インターロイキン
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
K_a	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K_{in}	zero order production rate	0 次生成速度
K_{out}	first-order removal rate constant	一次消失速度定数
LD	loading dose	負荷用量
LLOQ	lower limit of quantification	定量限界下限値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	methotrexate	メトトレキサート

略語（略称）	内容	
NC	not calculated	算出不能
nr-axSpA	nonradiographic axSpA	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬面積・重症度指標
PBO	placebo	プラセボ
PD	pharmacodynamics	薬力学
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PK-PPS	Pharmacokinetic Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PSO	psoriasis	尋常性乾癬
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
Q8W	every 8 weeks	8 週間隔
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
RSE	relative standard error	相対標準誤差
RUV	residual unexplained variability	説明できない残差変動
sc	subcutaneous	皮下投与
SFU	Safety Follow-Up	安全性追跡調査
SHR	shrinkage	—
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V/F	apparent volume of distribution	見かけの終末相の分布容積
WT	weight	体重

用語の定義

用語	定義
ACR20/50/70 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

1. 背景及び概観

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 に関わる臨床薬理試験の概要であり、axSpA に関わる概要については、M2.7.2-axSpA として別途取り纏めた。

1.1 緒言

ビメキズマブ（BKZ）は、インターロイキン（IL）-17A、IL-17F 及び IL-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。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及び骨形成の減少において有効であることが示されている（Glatt et al, 2018; Shah et al, 2020）。また、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、BKZ による IL-17A 及び IL-17F 両方の抑制は、IL-17A 単独の抑制と比較して優れた治療効果を示し（Reich et al, 2021b）、中等度～重度の尋常性乾癬成人患者の治療薬として良好なベネフィット・リスクプロファイルが確認されている。BKZ は尋常性乾癬の病変の範囲及び重症度に対し急速かつ臨床的に意義のある改善をもたらす。この改善は長期間持続し、長期使用における許容可能な安全性プロファイルを有する。PsA を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験では良好な有効性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 両方の抑制が改善効果の可能性をもたらすことが確認されている（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。

その他、PsA 及び axSpA（axSpA の臨床開発プログラムには、AS 及び nr-axSpA が含まれる）に対する開発を行っている。これと並行して、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 の臨床薬理プログラムでは、健康被験者及び PsA、尋常性乾癬又は axSpA を有する被験者を対象に、BKZ の PK、PD、免疫原性、用量-曝露-反応関係及び用量-曝露-安全性特性を評価した。尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出した情報に関しては、本概要の関連する記載箇所に参照先を示した。

尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時までに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 M2.7.2.1.4 に要約した。PsA を対象とした臨床薬理プログラムから得られた結果を更新し、1.4 項に示した。これらの臨床薬理プログラムから得られた結果は、以下の検討に用いた。

- 申請予定の適応症及び中等度～重度の皮疹を有している部分集団に対する用量選択の裏付け
- 内因性要因［年齢、体重、人種、性別、抗 BKZ 抗体／中和抗体の発現状況、ベースラインの hs-CRP］又は外因性要因（過去の生物学的製剤の使用及び併用薬）が BKZ の PK 及び臨

床的有効性に及ぼす影響の検討、並びにこれらの要因が PsA の第 III 相臨床試験で用いた用法・用量に及ぼす影響の評価

- 用量と曝露との関係性並びに曝露と臨床反応及び安全性との関係性の確立
- PsA 患者を対象とした自己注射及び異なる投与部位への投与の裏付け（M2.7.1.2.2 項）
- 免疫原性並びに免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響の評価［免疫原性に関する統合概要（ISI）］

また、承認審査期間中に、追加の安全性及び免疫原性データ［第 III 相臨床試験である PA0010 試験の最終データ（52 週完了時を含む、データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、2.2.3.1 項）、並びに PA0011 試験（すべての安全性追跡調査データを含む）及び PA0012 試験（更新データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータも加えた Safety Update-PsA 及び ISI Update］を提出し、本文書を更新した。

1.2 BKZ の薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要

尋常性乾癬を適応症とした BKZ 初回承認申請時に提出及び記載した臨床試験の一覧は初回承認申請資料 M2.7.2 表 1-1 に示した。臨床薬理試験は以下に示した 4 試験であり、要約は初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1 に示した。

- BKZ の PK、PD 及び忍容性を主に評価した 2 試験（UP0008 試験及び PA0007 試験）
- 日本人被験者と白人被験者で BKZ の PK を比較した 1 試験（UP0042 試験）
- BKZ がインフルエンザワクチン抗体価に及ぼす影響を評価した 1 試験（UP0034 試験）

その他の 14 試験は、以下に示す生物薬剤学試験並びに有効性及び安全性試験であり、これらの試験結果から BKZ の PK、PD 及び免疫原性を含むデータを補足的に示した。

- 生物薬剤学試験 5 試験（RA0124 試験、UP0031 試験、UP0033 試験、DV0002 試験及び DV0006 試験）（初回承認申請資料 M2.7.1）
- 有効性及び安全性試験 9 試験（PS0010 試験、PS0011 試験、PS0016 試験、PS0018 試験、PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験、PS0014 試験及び PS0015 試験）（初回承認申請資料 M2.7.3 及び M2.7.4）

PsA を対象とした BKZ 臨床開発プログラムに用いた臨床試験、及び尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出されていない試験の一覧を表 1-1 に示した。

- PsA 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 4 試験（PA0008 試験、PA0009 試験、PA0010 試験及び PA0011 試験）から、BKZ の PK、PD 及び免疫原性に関する補助的データが得られた。これらの臨床試験の試験デザイン及び主な結果を表 5-1 に示した。また、これらの臨床試験の概要を 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である PA0012 試験を Pool SP2 及び PK モデリング解析の両方に含めた（2.2.5 項）
- PsA を有する被験者を対象とし、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（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

血漿中 BKZ 濃度と ACR 改善率及び PASI 改善率の間の用量-曝露-反応関係の確立のため、母集団 PK 及び PK/PD 解析を行い、第 II 相臨床試験終了時に完了した（CL0464 解析及び CL0463 解析、2.2.4 項）。これらの解析結果に基づき、PsA を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験の用量選択を行った。その後、PsA、axSpA 及び中等度～重度の尋常性乾癬（尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出した臨床試験を含む）を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験を含めた母集団 PK 併合解析を行い、本概要に示した（CL0538 解析、2.2.5.1 項）。更に、PsA を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータを用いた血漿中 BKZ 濃度と ACR 改善率及び PASI 改善率間の曝露-反応関係を確立するため、母集団 PK/PD 解析を行った（CL0540 解析、2.2.5.2 項）。これらの解析結果から、PsA 患者及び中等度～重度の皮疹を有する PsA の部分集団に対して予定する用法・用量の PK/PD データに基づく設定根拠を得た。

免疫原性の全評価並びに免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について ISI 及び ISI Update に示し、その要約を 3.6 項に示した。

各臨床試験の原薬及び製剤に関連する情報については、M2.7.1 表 1-1 に示した。血漿中 BKZ 濃度及び抗 BKZ 抗体の測定に用いた生物学的分析法については、M2.7.1 表 1-2 及び ISI Section 6.1 に示した。

表 1-1　乾癬性関節炎の臨床薬理評価に用いた試験の概要

試験番号	目的	母集団 PK 解析	母集団 PK/PD 解析	PK 検体採取方法
PsA を有する被験者を対象とした第 IIb 相有効性及び安全性臨床試験 [a]				
PA0008	有効性、安全性、PK 及び PD を評価する用量設定試験	X[b]	X[c]	Sparse
PA0009	PA0008 試験を完了した被験者を対象に長期安全性、有効性及び PK を評価する継続投与試験			Sparse
PsA を有する被験者を対象とした第 III 相有効性及び安全性臨床試験 [a]				
PA0010	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）の治療歴のない被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価する PBO 対照及び実薬（アダリムマブ）参照試験	X[b]	X[c]	Sparse
PA0011	1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いた治療で効果不十分の被験者を対象に BKZ と PBO を比較する PBO 対照試験	X[b]	X[c]	Sparse
PA0012	PA0010 試験又は PA0011 試験を完了した被験者を対象に長期安全性、忍容性、有効性及び PK を評価する継続投与試験	X[b]		Sparse
PsA を有する被験者を対象としたその他の第 III 相臨床試験				
DV0004	自己注射用製剤の臨床使用を評価する PA0012 試験のサブスタディ			Sparse

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、PSO：乾癬
a PD or efficacy data were collected in these studies.
b CL0538: Population PK analysis of bimekizumab in participants with PSO, PsA, and axSpA.
c CL0540: Population PK-PD modeling of ACR and PASI response following bimekizumab subcutaneous administration in participants with PsA.

1.3　臨床薬理評価

1.3.1　薬物動態評価

BKZ の PK を評価するため、第 II 相及び第 III 相臨床試験で血漿中 BKZ 濃度測定用の血液検体を採取（sparse）した（表 1-1）。各試験で用いた BKZ の分析方法の詳細を M2.7.1.1.2.1 項に示した。個々の試験の PK 解析方法の詳細は、個々の CSR に示した。

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験では、ほとんどの PK 測定用検体を治験薬投与前に採取し、血漿中 BKZ 濃度トラフ値を算出した。これらの試験で得られた血漿中 BKZ 濃度のデータから記述統計量を算出し、PsA、axSpA 及び中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした母集団 PK 併合解析にも含めた（CL0538 解析、2.2.5.1 項）。また、PsA を有する被験者を対象とした母集団 PK/PD 解析のため、得られた PK パラメータを PD データセットに併合した（CL0540 解析、2.2.5.2 項）。母集団 PK 及び PK/PD 解析共に、非線形混合効果モデルを用いて解析した。

1.3.2 薬力学評価

PsA を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験では、ACR 改善率により測定した臨床反応を PD 評価に用いた。PASI 改善率も副次評価項目として PD 評価に含めた。これらの試験で収集したバイオマーカーデータは探索的データとした。

ACR 改善率及び PASI 改善率の統計解析に加え、ACR 改善率及び PASI スコアにおける曝露-反応関係の確立のため、母集団 PK/PD 解析を実施した（2.2.4 項及び 2.2.5 項）。この母集団 PK/PD 解析は、PsA 患者に対する申請予定の用法・用量の妥当性、及び中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者に対する推奨用量の評価を裏付けた（3.7 項）。

1.3.3 安全性評価

安全性評価の要約を M2.7.4-PsA に示した。本概要に含めた安全性データは、治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の評価、並びにバイタルサイン、心電図、臨床検査値、自殺傾向（コロンビア自殺評価スケールを使用）及びうつ病（不安及びうつのスクリーニング尺度又はこころとからだの質問票を使用）の評価であった。

1.3.4 抗薬物抗体評価

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

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

1.3.5 中和抗体評価

第 III 相臨床試験で、PsA を有する被験者から検出された抗 BKZ 抗体によって BKZ の標的である IL-17 との結合が中和されるか否かを判定するため、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで開発された 2 つの競合リガンド結合アッセイ法を使用し、PsA 及び axSpA を有する被験者の

検体中のマトリックスに対するバリデーションを追加で行った。中和抗体分析法の詳細、並びに中和抗体が PK、安全性及び有効性に及ぼす影響については ISI 及び ISI Update に示した。

1.4 BKZ の臨床薬理評価のまとめ

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を以下に示した。

- 製造工程、製剤処方、投与部位、自己投与及び包装形態が BKZ の PK に影響を及ぼすことはなかった。そのため、BKZ は PK への影響なく患者による自己投与が可能であることが示された（M2.7.1 及び初回承認申請資料 M2.7.1）
- BKZ の PK は、健康被験者及び尋常性乾癬を有する被験者で同様であった（CL0485 解析、初回承認申請資料 M2.7.2.3.1）
- 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では、皮下投与後の BKZ のバイオアベイラビリティは 70.1%であった（CL0453 解析、初回承認申請資料 M2.7.1.2.3.1）
- 健康被験者を対象とした単回投与試験では、検討した用量範囲（80～320mg）で BKZ の PK は線形性を示し、$t_{1/2}$ は用量に依存せず 19～26 日の範囲内であった （CL0485 解析、初回承認申請資料 M2.7.2.3.1）
- 健康被験者では、BKZ 用量がインフルエンザワクチン接種による抗体産生に影響を及ぼすことはなかった（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.3）

PsA を適応症とする臨床薬理プログラムから得られた主な結果を以下に示した。

- 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
- CL0538 解析の母集団 PK 解析の結果、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する体重 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
- PsA を有する被験者では、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の BKZ の有効性（Week 52 までの ACR 改善率で評価）及び安全性への影響は、臨床的に意味のあるものではなかった
- 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［従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）や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を検討した。その結果、体重が CL/F 及び V/F に影響し、人種が CL/F に潜在的に影響することを除き、その他の共変量（抗 BKZ 抗体／中和抗体の発現状況及び抗 BKZ 抗体価を含む）が PK パラメータ及び定常状態での曝露（AUC、C_{max}、血漿中 BKZ 濃度トラフ値及び $t_{1/2}$）に及ぼす影響は、臨床的に意味のあるものではなかった。このため、これらの共変量は母集団 PK 最終モデルに含めなかった
- PsA、axSpA 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
- 血漿中 BKZ 濃度と ACR 改善率及び PASI 改善率間の用量-曝露-反応関係が確立され、PsA 患者に対し BKZ 160mg 用量を 4 週間隔（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 CL/F に対する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

- 臨床試験データ及び母集団 PK モデルのデータに基づき、中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者には、ほとんど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し最大限の効果を発揮できる用量として、尋常性乾癬患者に用いられる用量で投与することを提案する

- 血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、有害事象発現率又は感染症に該当する有害事象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

2. 個々の試験結果の要約

尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請及び本承認申請で、BKZ の臨床薬理プロファイルの裏付けに用いた第 I 相臨床試験（UP0008 試験、PA0007 試験、UP0042 試験及び UP0034 試験）のデザイン及び主な結果を初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1 に示した。PsA 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臨床試験の主な PK 及び PD の結果を、それぞれ 2.2.2 項及び 2.2.3 項に示した。個々の試験の免疫原性の結果は、各 CSR 及び ISI 及び ISI Update に示した。ISI 及び ISI Update には、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から得られた抗 BKZ 抗体及び中和抗体の結果も要約した。

第 II 相臨床試験のデータに基づく母集団 PK 解析並びに ACR 改善率（CL0464 解析）及び PASI 改善率（CL0463 解析）の母集団 PK/PD 解析については 2.2.4 項に要約した。第 III 相臨床試験のデータを更新した母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析（CL0538 解析及び CL0540 解析）の結果は、それぞれ 2.2.5.1 項及び 2.2.5.2 項に要約した。

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

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

2.2 臨床薬理試験

2.2.1 第 I 相臨床試験

BKZ の第 I 相臨床試験には、UP0008 試験（First-in-Human 試験）、RA0124 試験（絶対的バイオアベイラビリティ試験）及び UP0031 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）、UP0033 試験（生物学的同等性試験）、UP0042 試験（日本人及び白人健康被験者を対象とした試験）、UP0034 試験（インフルエンザワクチン試験）が含まれた。また、PA0007 試験（PsA を有する被験者を対象とした試験）も実施された。PA0007 試験は、BKZ を用いた最初の反復投与試験であり、PsA を有する被験者を対象に、BKZ を反復静脈内投与した時の安全性、PK 及び PD を評価した。PA0007 試験では、BKZ 反復静脈内投与後の PK に検討した用量範囲で線形性が認められた。PsA を有する被験者の皮膚及び関節の両方に対して臨床的に意義のある効果が認められた。

各臨床薬理試験の詳細は初回承認申請資料 M 2.7.2 表 5-1 に示した。UP0008 試験、PA0007 試験、UP0042 試験及び UP0034 試験の結果の要約は、それぞれ初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1.1、

M2.7.2.2.2.1.2、M2.7.2.2.2.1.3 及び M2.7.2.2.2.1.4 に示した。RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 試験の結果の要約は、それぞれ初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.1、M2.7.1.2.1.2 及び M2.7.1.2.1.3 に示した。

2.2.2 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験

2.2.2.1 PA0008 試験［PA0008 CSR］

本試験は、PsA を有する外国人被験者を対象に、BKZ の有効性、安全性、PK 及び PD をプラセボ（PBO）と比較して評価する第 IIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定試験であり、第 III 相臨床試験の用量及び臨床的指標の選択の方向付けのために実施した。被験者は、盲検下で以下のいずれかの群に 1：1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けられ、PBO 又は BKZ を Q4W で 12 週間投与した。

- PBO 群：PBO を Q4W で皮下投与（42 例）
- BKZ 16mg 群：BKZ 16mg を Q4W で皮下投与（41 例）
- BKZ 160mg 群：BKZ 160mg を Q4W で皮下投与（41 例）
- BKZ 160mg w/負荷用量（LD）群：BKZ 320mg を負荷投与後、Week 4 に 160mg 皮下投与を開始し、その後 Q4W で皮下投与（41 例）
- BKZ 320mg 群：BKZ 320mg を Q4W で皮下投与（41 例）

12 週間の二重盲検期間の後、被験者は 36 週間の用量盲検期間に移行し、以下のように BKZ 投与に割り付けられた。

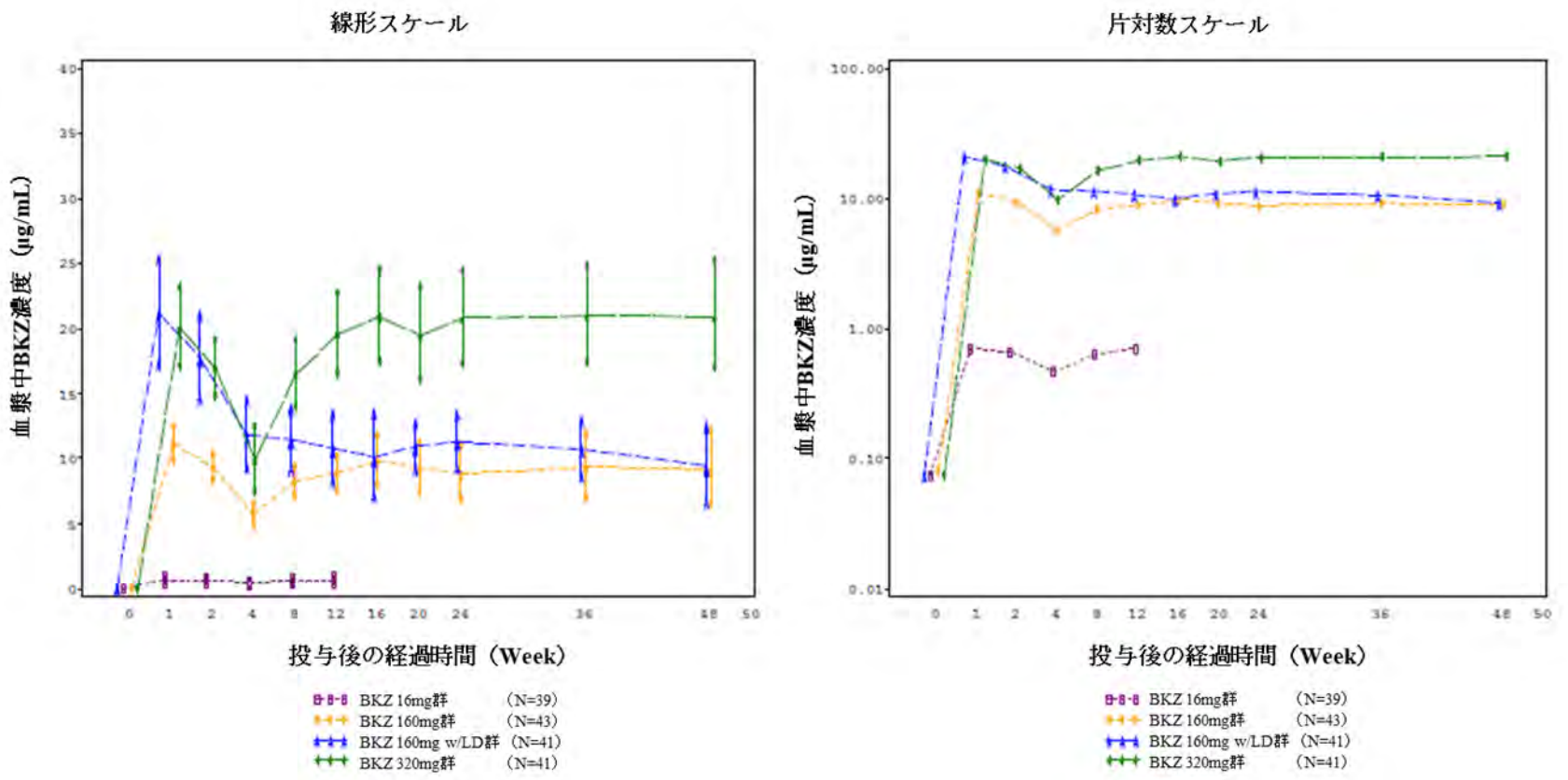
- 二重盲検期間に PBO 群及び BKZ 16mg 群であった被験者（それぞれ 40 例及び 41 例）は、BKZ 160mg Q4W 投与又は BKZ 320mg Q4W 投与に 1：1 の割合で再無作為化された
- 二重盲検期間に BKZ 160mg 群及び BKZ 160mg w/LD 群であった被験者（それぞれ 40 例及び 37 例）は、BKZ 160mg Q4W 投与を継続した
- 二重盲検期間に BKZ 320mg 群であった被験者（41 例）は、BKZ 320mg Q4W 投与を継続した

2.2.2.1.1 薬物動態の結果

PA0008 試験の全期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移を図 2-1（PK-PPS）及び図 2-2（DBS）に示した。

本試験では、血漿中 BKZ 濃度は 16mg から 320mg まで用量依存的に上昇した。BKZ の 3 つの高用量群（160mg、160mg w/LD 及び 320mg）では、血漿中 BKZ 濃度が Week 16～20 に定常状態に達した。試験開始時に PBO 群又は BKZ 16mg 群に割り付けられた被験者でも、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後、血漿中 BKZ 濃度が 16～20 週間後までに定常状態に達した。

図 2-1　全期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PA0008 試験（PK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間

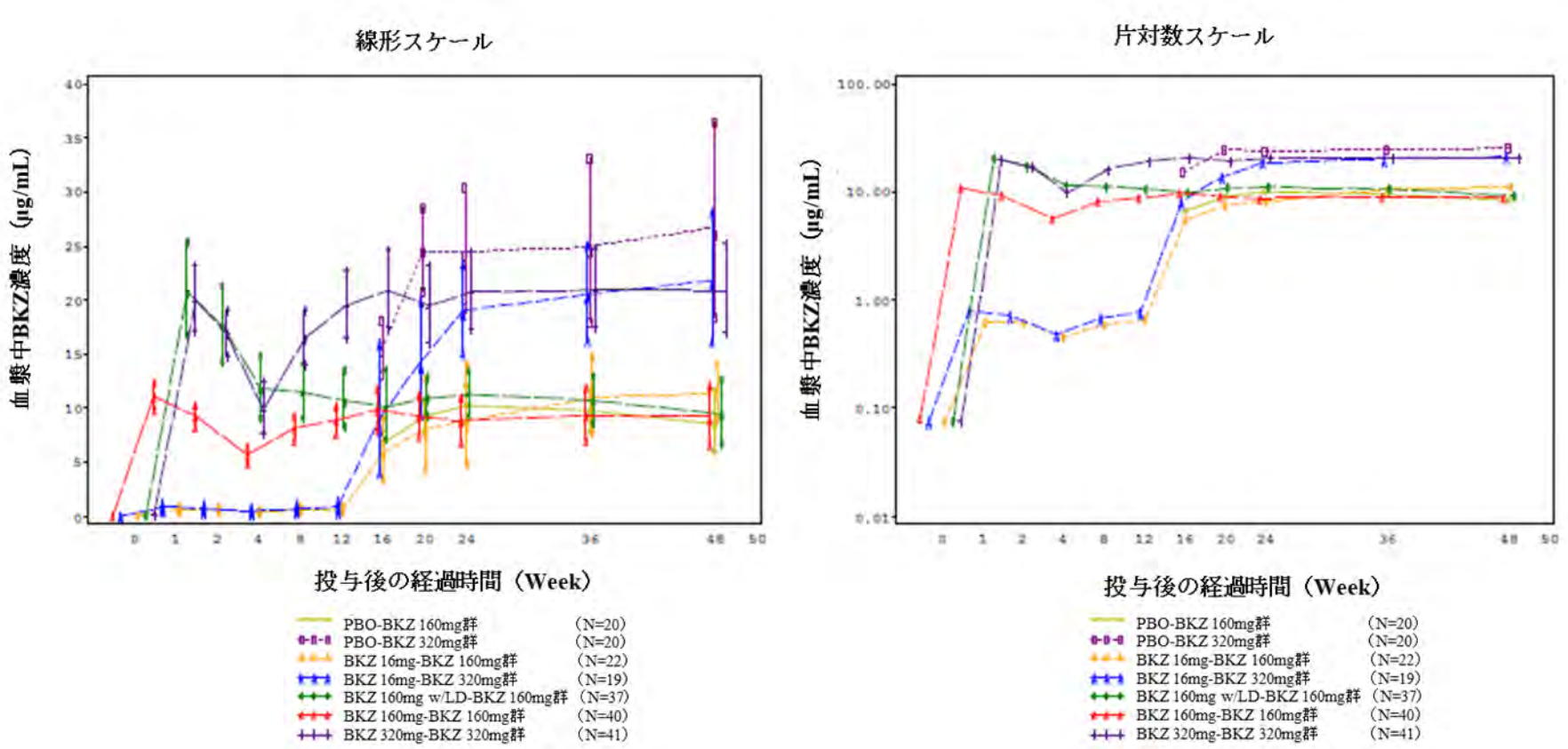
BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団

Note: At Week 12, Placebo and BKZ 16mg study participants were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg with 320mg loading dose at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on BKZ 160mg treatment. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on their original treatment.

Note: Study Participants [redacted] and [redacted] are presented per their actual treatment; these study participants received BKZ 160mg instead of BKZ 16mg on Visit 2 (Baseline). Study Participant [redacted] received BKZ 16mg instead of BKZ 160mg on Visit 7. The assessments after the study participants received incorrect dose were excluded from the analysis.

Data source: PA0008 CSR Figure 9-1

図 2-2　全期間の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PA0008 試験（DBS*）



幾何平均値±95%信頼区間

BKZ：ビメキズマブ、DBS：用量盲検期間解析対象集団、LD：負荷用量、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団

Note: * indicates that a subset from the DBS was used. The subset contained study participants who were part of the PK-PPS and the DBS.

Note: At Week 12, Placebo and BKZ 16mg study participants were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg with 320mg loading dose at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on BKZ 160mg treatment. Study participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on their original treatment.

Note: Study Participants [redacted] and [redacted] are presented per their planned treatment; these study participants received BKZ 160mg instead of BKZ 16mg on Visit 2. Study Participant [redacted] received BKZ 16mg instead of BKZ 160mg on Visit 7. The assessments after the study participants received incorrect dose were excluded from the analysis.

Data source: PA0008 CSR Figure 9-2

2.2.2.1.2　薬力学の結果

本試験の PD 評価項目は、IL-17A/F シグナル経路及び PsA 病態に関連するサイトカイン濃度［探索的 PD マーカーであり、IL-17A、IL-17F、IL-23、IL-6 及び腫瘍壊死因子（TNF）α を含むが、これに限らない］であった。十分なデータ数が得られた時点で評価したところ、二重盲検期間にいずれの BKZ 用量又は投与期間でも、測定したサイトカイン及びケモカインに臨床的に意義のある変化は認められなかった（PA0008 CSR Section 9.2）。本試験では、有効性解析を除いて他の PD 解析は実施しなかった。

BKZ を検討した用量範囲（16～320mg）で Q4W で投与したところ、Week 12 の ACR50 改善率に統計学的に有意な用量反応性が認められた。詳細は M2.7.3-PsA 2.2.2 項に示した。

また、Week 12 の PASI90 改善率は、PBO 群と比較して各 BKZ 群で高く、BKZ の 3 つの高用量群（160mg、160mg w/LD 及び 320mg）で PBO に対する統計学的に有意な差が認められた。詳細は PsA における有効性に関する統合概要（ISE-PsA Section 3.2.2.2.2.2）に示した。

本試験の二重盲検期間のデータを用いた母集団 PK/PD モデルで、ACR 改善率に対する曝露-反応関係の最大効果（E_{max}）が示唆され、第 III 相臨床試験の用法・用量に BKZ 160mg Q4W を選択することの妥当性が裏付けられた（2.2.4 項）。

2.2.2.1.3　結論

PsA を有する外国人被験者に、BKZ を検討した用量範囲（16～320mg）で Q4W で皮下投与した結果、血漿中 BKZ 濃度は用量依存的に上昇した。BKZ 初回投与から約 16 週間後までに血漿中 BKZ 濃度は定常状態に達した。160mg までの BKZ 用量で、Week 12 の ACR50 改善率に PBO 群と比較して臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な改善が認められた（BKZ 160mg Q4W 投与時に最大の ACR50 改善率を達成）。

2.2.2.2　PA0009 試験［PA0009 CSR］

PA0008 試験の 48 週間の治療期間を完了し、参加適格と判断された被験者は本試験に移行し治療の継続を可とした。本試験は、PsA を有する外国人被験者を対象に、最長 104 週間（約 2 年間）にわたって、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する第 IIb 相、多施設共同、非盲検継続投与試験であった。本試験では、PA0008 試験で受けていた BKZ 用量に関わらず、BKZ 160mg を Q4W で皮下投与した。合計 183 例が BKZ 投与を 1 回以上受け、このうち 109 例が 160mg 投与を、74 例が 320mg 投与を PA0008 試験で受けていた。

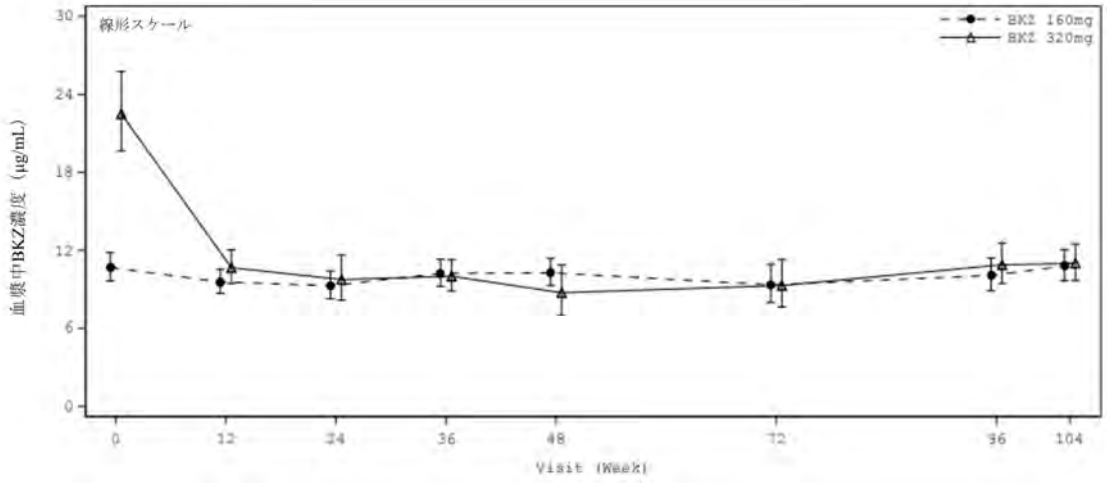
2.2.2.2.1　薬物動態の結果

PA0009 試験の PA0008 試験終了時の用量群別の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（SS）を図 2-3 に示した。

PA0008 試験終了時に BKZ 160mg Q4W の投与を受けていた被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は本試験で維持された。予想されたとおり、本試験の組入れ来院時では、PA0008 試験で BKZ 320mg Q4W の投与を受けていた被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、BKZ 160mg Q4W の投与を受けていた被験者と比較して約 2 倍高かった。PA0008 試験で BKZ 320mg Q4W の投与を受けてい

た被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、本試験の Week 12 までに低下した後に安定し、BKZ 160mg Q4W 投与と同様に定常状態に達したことが示された。

図 2-3　PA0008 試験終了時の用量群別の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移
−PA0009 試験（SS）



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全性解析対象集団
Note: Values BLQ are replaced by the value of LLOQ/2=0.125ug/mL in the calculations of geometric mean and confidence intervals.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point.
Note: Figure was by actual treatment group at completion of PA0008; all study participants received bimekizumab 160mg Q4W in PA0009.
Data source: PA0009 CSR Figure 10-1

2.2.2.2.2　薬力学の結果

本試験で BKZ 160mg Q4W を長期投与した結果、PA0008 試験終了時に認められた ACR 改善率及び PASI 改善率の PA0008 試験のベースラインからの改善は、本試験の Week 104 までのすべての来院を通じて一貫して維持された。PA0008 試験終了時に BKZ 320mg 投与を受けていた被験者と BKZ 160mg 投与を受けていた被験者で、本試験における有効性の維持は同様であり、BKZ の用法・用量を 320mg Q4W から 160mg Q4W に切り替えた場合でも効果が失われないことが示された。詳細は M 2.7.3-PsA 2.3.1 項に示した。

2.2.2.2.3　結論

本試験では、PA0008 試験終了時に BKZ 320mg Q4W 投与を受けていた被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度が定常状態に達した後は、PA0008 試験のいずれの投与群も、BKZ 160mg Q4W 投与時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度と同程度となり、試験期間を通じて一定であった。PA0008 試験終了時に認められた ACR 改善率及び PASI 改善率の PA0008 試験のベースラインからの改善は、本試験のすべての来院（約 2 年間）を通じ一貫して維持された。

2.2.3 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした第 III 相臨床試験

第 III 相臨床試験である PA0010 試験は、最後に組み入れられた被験者が Week 24 来院を完了した時点で臨床データベースをカットオフし、Week 24 の中間解析に基づいた中間報告書を作成し、申請時に提出した。Week 24 解析では、統計解析計画書に規定された統計解析方法に従い、Week 16 の主要解析時点を含む Week 24 までのすべての有効性データ、及び Week 24 を超えて安全性追跡調査期間まで継続中の被験者の追加の安全性データを含む、Week 24 データカットオフ時点までに入手できたすべての安全性データを評価した。なお、本試験完了時点で最終報告書を作成し、本文書を更新した。

第 III 相臨床試験である PA0011 試験は完了した試験であり、最後に組み入れられた被験者が Week 16 来院を完了した時点で臨床データベースをカットオフし、16 週間の二重盲検治療期間の中間解析を実施した。Week 16 の中間解析結果は併合解析データセットに含めた。Week 16 来院を完了し、非盲検継続投与に移行しなかった被験者は 20 週間の安全性追跡調査期間を継続し、その評価も Week 16 の中間解析に含めた。

これらの第 III 相臨床試験で治療を完了した被験者は、適格と判断された場合は非盲検継続投与試験である PA0012 試験への参加を可とした。

2.2.3.1 PA0010 試験［PA0010 Final CSR］

本試験は、bDMARD による治療経験のない 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多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照及び実薬（アダリムマブ）参照試験であった。適格と判断された被験者は、以下のいずれかの投与群に 3：2：1 の割合で無作為に割り付けられ、盲検下で治験薬の皮下投与を受けた。

- BKZ 160mg Q4W 群：治療期間を通して BKZ 160mg を Q4W で皮下投与（431 例）
- PBO 群：二重盲検投与期間に PBO を投与し、実薬投与盲検期間に BKZ 160mg Q4W に再割付け（281 例）
- アダリムマブ 40mg Q2W 群：治療期間を通してアダリムマブ 40mg を 2 週間隔（Q2W）で皮下投与（140 例）

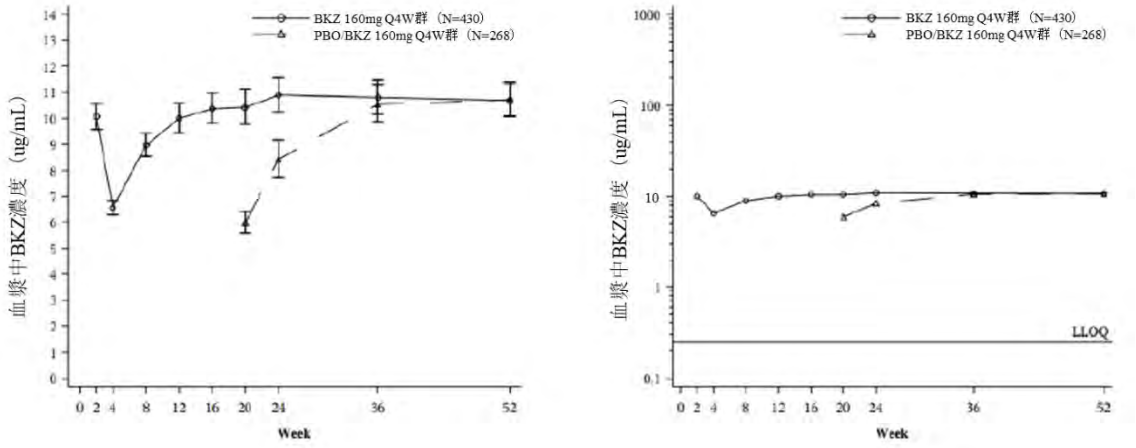
2.2.3.1.1 薬物動態の結果

PA0010 試験の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 2-4 に示した。

幾何平均血漿中 BKZ 濃度は経時的に上昇し、BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 までに定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であり、定常状態までの推移は BKZ で予想される線形の PK と一致した。Week 4～16 の間に血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値に 1.58 倍の蓄積が認められ、反復投与により予想される BKZ 濃度の蓄積と一致していた。PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、BKZ 投与に切替え後の血漿中 BKZ 濃度に、ベースラインに BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた被験者と同様の傾向が認められた（PA0010 Final CSR Table 9.1.1.1）。

日本人集団の被験者数が 14 例と少なかったため、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）。

図 2-4　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PA0010 試験（PK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of geometric means and CIs.
Note: Geometric mean was calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point and n≥3.
Note: The left plot is based on linear scale and the right plot is based on semi-logarithmic scale.
Data source: PA0010 Final CSR Figure 3.1.1

2.2.3.1.2　薬力学の結果

本試験では、ACR 改善率及び PASI 改善率の評価を含む有効性解析を除き、PD 解析は実施しなかった。本試験の有効性の結果は、母集団 PK/PD 併合解析に組み入れた（2.2.5 項）。

本試験では、Week 16 の ACR50 改善率で評価した PsA の重症度、並び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%以上の乾癬を合併した PsA を有する被験者における PASI90 改善率で評価した乾癬病変の範囲及び重症度に、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ 投与により、ACR50 改善率及び PASI90 改善率は Week 52 まで更なる改善が認められた。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16 の切替え後早期（次の評価時点）に様々なその他の有効性評価項目で改善が認められた。

詳細は M2.7.3-PsA 2.1.1 項に示した。

日本人集団の被験者数は少なかったが（全体集団 852 例中 23 例）、日本人集団の有効性の結果に全体集団の結果とおおむね同様の傾向が認められた（PA0010 Final CSR Section 8.5、M2.7.3-PsA 3.4.1 項）。

2.2.3.1.3　結論

幾何平均血漿中 BKZ 濃度は反復投与により上昇し、Week 16 までに定常状態に達し、Week 52 まで維持された。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であった。BKZ 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。

BKZ 160mg Q4W 投与により、有効性主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）、及びすべての順位付けされた有効性副次評価項目（Week 16 の PASI90 改善率等）で PBO と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある優越性が示された。日本人集団の被験者数は少なかったが、日本人集団の有効性の結果に全体集団の結果とおおむね同様の傾向が認められた。

2.2.3.2 PA0011 試験［PA0011 CSR］

本試験は、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（承認用量で 3 ヵ月以上治療を行った後の効果が不十分）又は不耐容である PsA を有する被験者を対象に、BKZ の有効性及び安全性を PBO と比較して評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験であった。適格と判断された被験者は、以下のいずれかの投与群に 2：1 の割合で無作為に割り付けられ、盲検下で治験薬の皮下投与を受けた。

- BKZ 160mg Q4W 群：BKZ 160mg を Q4W で皮下投与（267 例）
- PBO 群：PBO を Q4W で皮下投与（133 例）

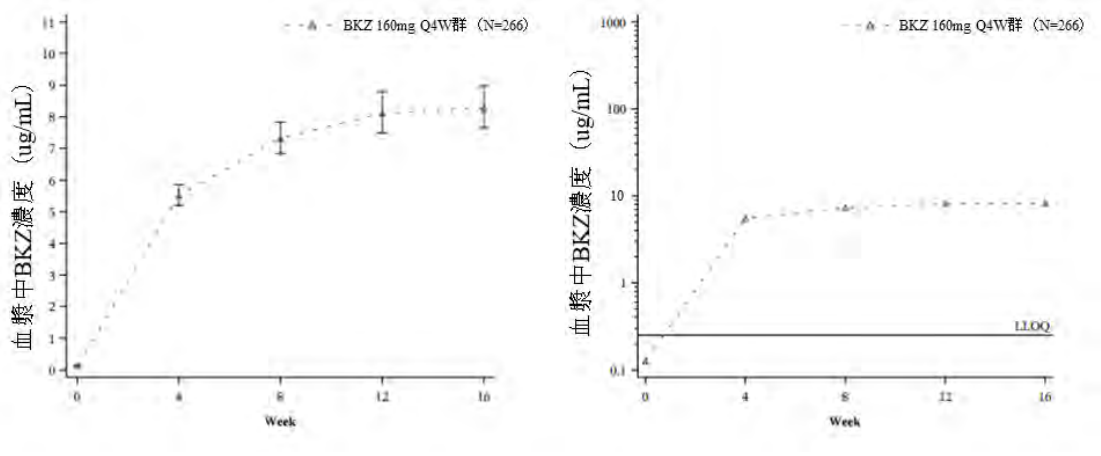
2.2.3.2.1 薬物動態の結果

PA0011 試験の幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移（PK-PPS）を図 2-5 に示した。

BKZ 160mg を Q4W で投与した時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は経時的に上昇し、Week 16 までに定常状態に達した（PA0011 CSR Table 9.1.1.1）。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であり、定常状態までの推移は BKZ で予想される線形の PK と一致した。Week 4～16 の間に血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値に 1.50 倍の蓄積が認められ、反復投与により予想される BKZ 濃度の蓄積と一致していた。

日本人集団の被験者数が少なかったため（8 例）、全体集団との比較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、全体集団の結果とおおむね同様であった（PA0011 CSR Table 9.1.1.1.J）。

図 2-5　幾何平均血漿中 BKZ 濃度時間推移–PA0011 試験（PK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125µg/mL in the calculations of geometric means and CIs.
Note: Geometric mean was calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point and n≥3.
Note: The left plot is based on linear scale and the right plot is based on semi-logarithmic scale.
Data source: PA0011 CSR Addendum Figure 3.1

2.2.3.2.2　薬力学の結果

本試験では、ACR 改善率及び PASI 改善率の評価を含む有効性解析を除き、PD 解析は実施しなかった。本試験の有効性の結果は、母集団 PK/PD 併合解析に組み入れた（2.2.5 項）。

本試験では、Week 16 の ACR50 改善率で評価した PsA の重症度、並びにベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を合併した PsA を有する被験者における PASI90 改善率で評価した乾癬病変の範囲及び重症度に、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。詳細は M2.7.3-PsA 2.1.2 項に示した。

日本人集団の被験者数は少なかったが（全体集団 400 例中 12 例）、日本人集団の有効性の結果に全体集団の結果とおおむね同様の傾向が認められた（PA0011 CSR Section 8.5、M2.7.3-PsA 3.4.2 項）。

2.2.3.2.3　結論

幾何平均血漿中 BKZ 濃度は反復投与により上昇し、Week 16 までに定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であった。BKZ 160mg を Q4W で投与した後の日本人集団（8 例）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。

BKZ 160mg Q4W 投与により、有効性主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）、及びすべての順位付けされた有効性副次評価項目（Week 16 の PASI90 改善率等）で PBO と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された。日本人集団の被験者数は少なかったが、日本人集団の有効性の結果に全体集団の結果とおおむね同様の傾向が認められた。

2.2.3.3 PA0012 試験［PA0012 Japan Self-administration CSR］

本試験は、先行試験である PA0010 試験又は PA0011 試験を完了し、適格と判断された PsA を有する被験者を対象に、最長 140 週間（約 2.7 年）の BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する進行中の多施設共同、非盲検、継続投与試験であった。なお、本邦では、PA0012 Protocol Amendment 2.2 に規定のとおり治療期間を 192 週（約 3.7 年）に延長した。本試験では、被験者は先行試験の投与に関わらず BKZ 160mg Q4W の皮下投与を受けた。安全性更新データカットオフ時点で、合計 1129 例が本試験に組み入れられた（Safety Update-PsA Table 4.2.2.1）。データカットオフ時点で入手可能であった安全性及び PK データを、 2.2.6 項に示した曝露-有害事象の概要を裏付けるため PA0010 試験及び PA0011 試験データと併合して解析した。

2.2.4 第 II 相臨床試験のデータに基づく ACR 改善率及び PASI 改善率に関する母集団薬物動態／薬力学解析

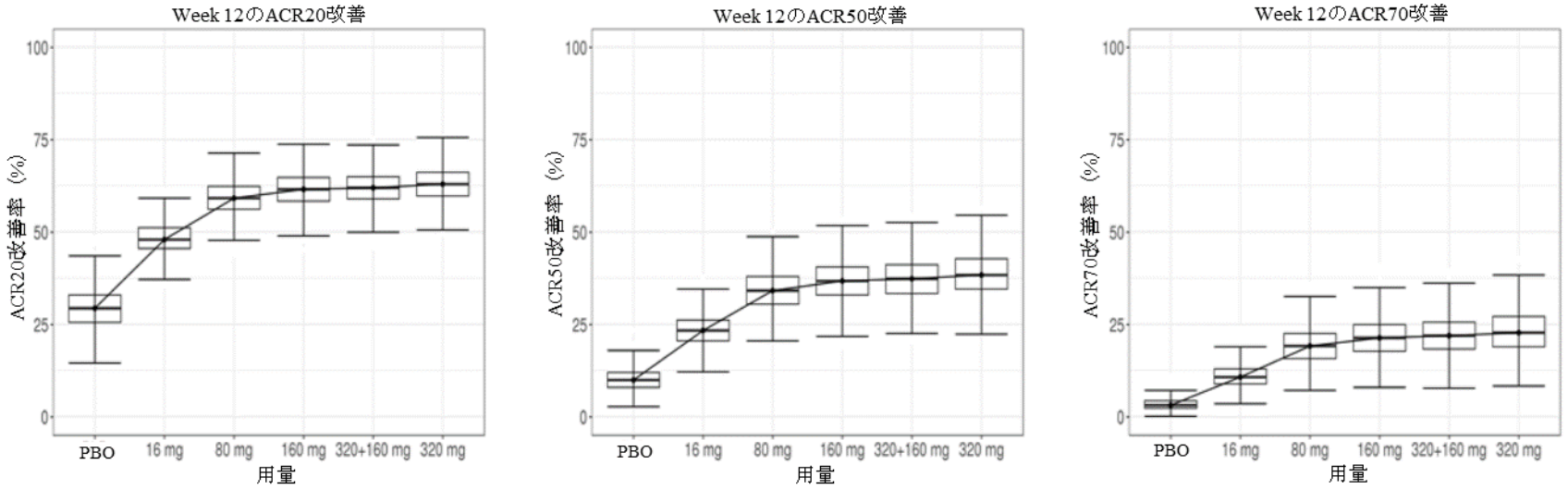
血漿中 BKZ 濃度と ACR20/50/70 改善率及び PASI スコア間の用量-曝露-反応関係、並びにこれらの評価項目の時間推移を確立するため、PA0008 試験の二重盲検期間（12 週間の PBO 対照期間）のデータを用いて、母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルを構築した（CL0464 解析及び CL0463 解析）。これらの解析は、PsA の主要な第 III 相臨床試験の用量選択の裏付けとなった。

PK モデルには、159 例の被験者の合計 771 の血漿中 BKZ 濃度データを含め、ACR 改善率に関する PK/PD モデルには、199 例の被験者の合計 986 の ACR データを含めた。本解析の詳細は CL0464 報告書に示した。母集団 PK 解析を実施し、続いて、血漿中 BKZ 濃度と ACR20/50/70 改善率間の曝露-反応関係及び ACR 改善率の時間推移を説明するための母集団 PK/PD モデルを構築した。BKZ の PK の説明には線形の吸収及び消失を有する 1-コンパートメントモデルを用いた。体重は CL/F 及び V/F の両方に対する統計学的に有意な共変量であり、体重が重くなるほど血漿中 BKZ 濃度が低下することが示された。PBO 及び BKZ の ACR20/50/70 改善率への影響を同時に説明するため、混合効果ロジスティック回帰モデルを用いた。潜在的変数として PK と BKZ の効果の間の時間遅延を組み込み、一方、ACR 改善率に対する一連の相関項に前の ACR の状態を組み込んだ。最終モデルで推定したパラメータは表 5-2 に示した。

体重は CL/F 及び V/F の両方に対する共変量であることが示されたが、曝露-反応解析では体重は ACR 改善率に影響を及ぼさないことが明らかになった。ベースラインの圧痛関節数の多い被験者ほど ACR 改善率が低く、ベースラインの圧痛関節数は ACR50 改善達成確率に対する統計学的に有意な共変量であることが示された。これは、BKZ 320mg Q4W 群ではベースラインの圧痛関節数の中央値が 19.00 と BKZ 160mg 用量群（160mg 群で 16.00、160mg w/LD 群で 14.00）と比較して高く、BKZ 320mg Q4W 群で Week 12 の ACR50 改善率が低下したことの一部説明となった（PA0008 CSR Table 7-6）。検討したその他の共変量［BMI、ベースラインの腫脹関節数、罹病期間、性別、過去の cDMARD の使用、過去の生物学的製剤の使用、cDMARD の使用、治験実施医療機関を含む］は ACR 改善率に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

CL0464 解析の Week 12 の ACR20/50/70 改善率のシミュレーション結果を図 2-6 に示した。Week 12 の ACR20/50/70 改善率の用量反応を予想するため、母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションを実施した。シミュレーションの結果、160mg Q4W 投与で最も高い ACR 改善を達成することが予測され、320mg のような高用量を投与しても、更に高いベネフィットをもたらさないことが示された。

図 2-6 Week 12 の ACR20/50/70 改善率のシミュレーション結果– CL0464 解析



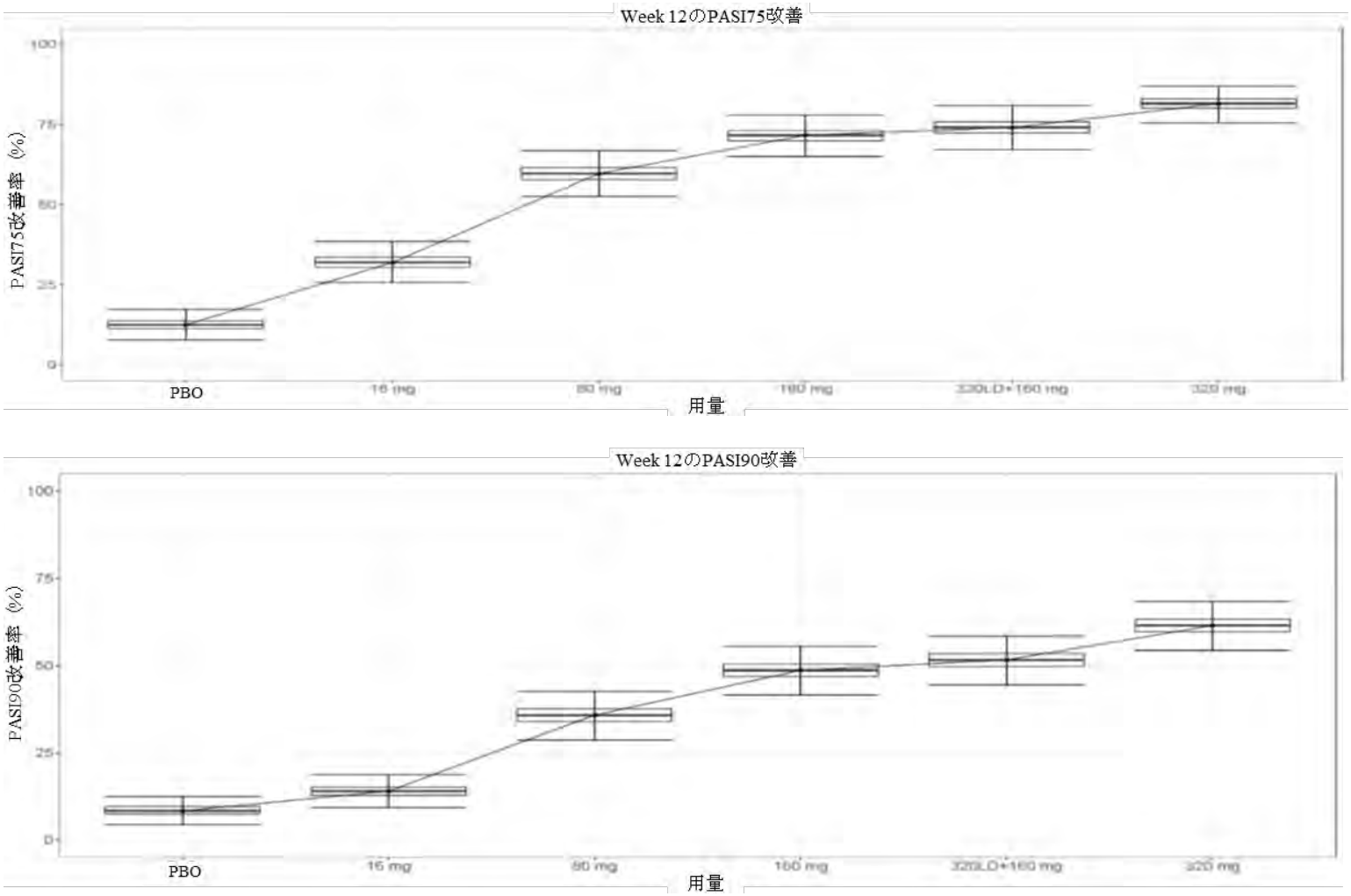
BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: 16mg=16mg BKZ Q4W; 80mg=80mg BKZ Q4W; 160mg=160mg BKZ Q4W; 320mg=320mg BKZ Q4W, 320+160=320mg loading dose +160mg BKZ Q4W.
Data source: CL0464 Figure 17

血漿中 BKZ 濃度と PASI スコア間の曝露-反応関係及び PASI 改善率の時間推移を説明するために構築した母集団 PK/PD モデル（CL0463 解析）には、131 例の被験者の合計 649 の PASI スコアが利用可能であり、解析データセットに含めた。

本解析の詳細は CL0463 報告書に示した。母集団 PK/PD モデルは、0 次生成速度（K_{in}）及び間接応答コンパートメントからの一次消失速度定数（K_{out}、PASI の $t_{1/2}$ としてパラメータ化）を有する間接応答モデルであった。BKZ 投与時は K_{in} が抑制されることで PASI スコアに変化が生じる。本解析で、体重が重い被験者ほど最大の PASI 改善を達成するのに長い時間がかかることが示唆され、体重が生成半減期に対する共変量であることが示された。特に、シミュレーションで、体重の重い被験者と軽い被験者間の E_{max} に達するまでの時間の差はわずかであることが明らかになった。検討したその他の共変量（BMI、年齢、病変 BSA、ベースラインの PASI スコア、性別、人種、抗 BKZ 抗体の発現状況を含む）は PASI 改善率に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。最終モデルで推定したパラメータは表 5-3 に示した。

CL0463 解析の Week 12 の PASI75 及び PASI90 改善率のシミュレーション結果を図 2-7 に示した。モデルに基づくシミュレーションで、PsA を有する全被験者集団（多くは軽度～中等度の皮膚病変を合併）では 160mg を Q4W で投与した時に PASI75 及び PASI90 改善率がほぼ最大となることが示された。また、シミュレーションで、160mg よりも低い用量では PASI75 及び PASI90 改善率の低下をもたらす可能性があることも示された。320mg の Q4W 投与では、Week 12 の PASI90 改善率にある程度の改善が予想されたが、PA0008 試験では中等度～重度の皮疹を有する PsA 被験者数は少なく、この部分集団の頑健な PASI 改善の評価はできなかった。したがって、PsA の第 III 相臨床試験では、BKZ 160mg Q4W 投与を用いることとし、中等度～重度の皮疹を有する被験者にその他の用法・用量を推奨することはしなかった。

図 2-7　Week 12 の PASI75 及び PASI90 改善率のシミュレーション結果– CL0463 解析



BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、PBO：プラセボ
Note: 16mg=16mg BKZ Q4W; 80mg=80mg BKZ Q4W; 160mg=160mg BKZ Q4W; 320mg=320mg BKZ Q4W, 320LD+160=320mg loading dose +160mg BKZ Q4W.
Data source: CL0463 Figure 5-26

モデル解析（CL0464 解析及び CL0463 解析）の結果、過去の生物学的製剤の使用は、PK/PD パラメータに影響を及ぼさないことが示された。したがって、第 III 相臨床試験では、bDMARD による治療経験のない被験者（PA0010 試験）及び 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被験者（PA0011 試験）に対して、いずれも BKZ 160mg Q4W 投与を検討した。

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

CL0538 解析（PsA、axSpA 及び中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした BKZ の母集団 PK モデル）の結果を 2.2.5.1 項に示した。CL0540 解析（PsA を有する被験者を対象とした ACR 改善率及び PASI 改善率に関する BKZ の母集団 PK/PD モデル）の結果を 2.2.5.2 項に示した。

2.2.5.1 CL0538 解析：乾癬性関節炎、体軸性脊椎関節炎及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の全データに基づく母集団薬物動態解析

中等度～重度の尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験の BKZ の PK データの初期解析は、記述統計量及び各疾患適応症データのモデル解析の両方を含んだ。尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験のデータに基づく母集団 PK 解析で推定されたパラメータを、それぞれ CL0446 報告書、CL0464 報告書及び CL0536 報告書に示した。これらの解析から、血漿中 BKZ 濃度及び PK パラメータはいずれの疾患適応症でも一致しており、体重が CL/F 及び V/F に対する重要な共変量であることが示された。PK 及び共変量効果に対する理解を確かなものにするため、これらの疾患適応症の第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータを併合した母集団 PK 解析を行い、本承認申請資料で示した。本解析には、完了した第 II 相臨床試験 6 試験（PA0008 試験、AS0008 試験、AS0013 試験、PS0010 試験、PS0011 試験及び PS0016 試験）の最終データ、進行中の第 III 相臨床試験 6 試験（PA0010 試験、PA0011 試験、PA0012 試験、AS0010 試験、AS0011 試験及び PS0015 試験）から入手可能なデータ及び完了した第 III 相臨床試験 3 試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）の最終データが含まれた。データセットには、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者 1809 例、PsA を有する被験者 1274 例及び axSpA を有する被験者 927 例から得られた、BKZ 16～480mg の用量範囲で反復皮下投与した時の PK 測定値 33996 件が含まれた。

本解析の詳細を CL0538 報告書に示した。

尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした母集団 PK 解析の主な結果は、尋常性乾癬を有する被験者のデータのみを用いた過去のモデル解析の結果と一致した（CL0485 解析、初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.1）。

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。2-コンパートメントモデルについても評価したが、データによる裏付けを得られなかった。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。CL/F 及び V/F に個体間変動（IIV）を組み込んだ。基本モデルに IIV を伴う相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}）のパラメータを導入し、1 に固定した。これにより、BKZ の F_{rel} における疾患適応症と共変量別サブグループ間の潜在的な差を、更に探索することが可能となった。母集団 PK 最終モデルで推定したパラメータを表 2-1 に示した。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）。

表 2-1　乾癬性関節炎、体軸性脊椎関節炎及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団薬物動態最終モデルのパラメータ−CL0538 解析

目的関数値：	99385.5			
条件数：	7.6			
パラメータ	単位	値	RSE (%)	SHR (%)
CL/F	L/日	0.343	0.599	—
V/F	L	11.2	0.586	—
k_a	/日	0.693	4.78	—
F_{rel}		1.00	(固定)	—
CL/F：体重に対するアロメトリック指数		0.996	2.23	—
V/F：体重に対するアロメトリック指数		0.733	3.33	—
CL/F：日本人		0.235	12.0	—
CL/F：中国人及びその他のアジア人		0.133	22.3	—
CL/F の個体間変動	変動係数	0.198	1.97	21.9
V/F の個体間変動	変動係数	0.170	2.77	34.2
F_{rel} の個体間変動	変動係数	0.257	1.50	14.6
RUV の個体間変動	変動係数	0.402	1.23	5.44
RUV	変動係数	0.139	—	3.58

IIV：個体間変動、RSE：相対標準誤差、RUV：説明できない残差変動、SHR：shrinkage、WT：体重
Note: The Akaike information criterion for the final model was 99409.52.
Note: The equations for the typical values of CL/F and V/F were $CL/F=0.343*(WT/84)^{0.996}$; $V/F=11.2*(WT/84)^{0.733}$.
Note: The effect of race on CL/F was calculated as a proportional change (1+final model value), compared to Caucasian, Black, or others. The equations of the covariate effects are described in detail in CL0538 Appendix 4.3.4.
Note: The RSE for IIV and RUV parameters were reported on the approximate SD scale.
Data source: CL0538 Table 17

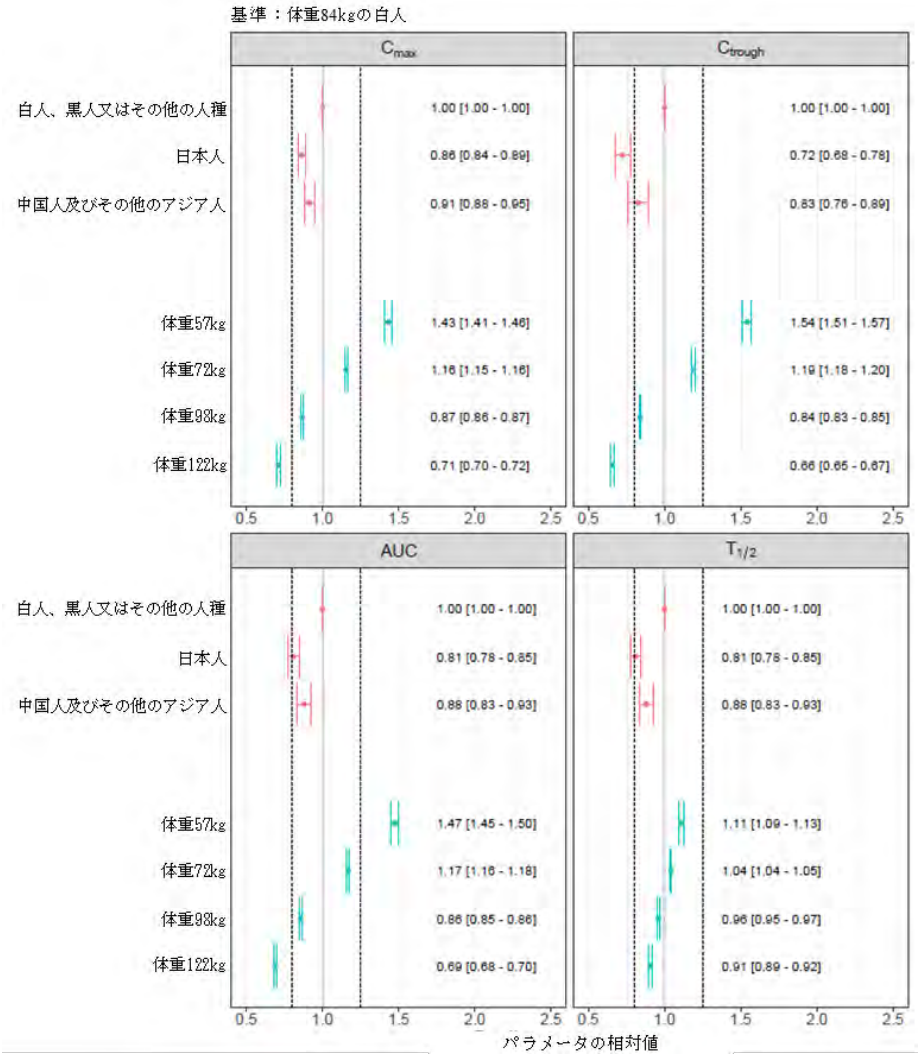
母集団 PK 解析で検討された共変量を CL0538 Table 12 に示した。本解析の大規模なデータセットでは、体重、人種、性別、年齢、過去の生物学的製剤の使用、ベースラインのビリルビン、ベースラインの hs-CRP 及び免疫原性（抗 BKZ 抗体／中和抗体の発現状況及び抗 BKZ 抗体価）は CL/F に対する統計学的に有意な共変量であった。体重は V/F に対する統計学的に有意な共変量であり、年齢及び疾患適応症は F_{rel} に対する統計学的に有意な共変量であった。体重の CL/F 及び V/F に対する共変量効果並びに人種の CL/F に対する共変量効果を除き、統計学的に有意な共変量値の変動に伴う PK パラメータ及び BKZ の曝露量の変動は、いずれも 20%未満であった（CL0538 Figure 14 及び Figure 15）。BKZ 160mg を Q4W で投与した時の、PK パラメータ及び BKZ の曝露比（典型的な被験者との比較）に対する統計学的に有意な共変量（体重及び人種を除く）の推定効果及びその 95%信頼区間は、0.8〜1.25 の範囲内であった。

ACR 改善率（PsA を有する被験者に対する有効性主要評価項目）に関する母集団 PK/PD 解析では、BKZ の CL/F が 20%上昇した場合でも、BKZ 160mg Q4W 投与時の Week 16 の ACR50 改善達成確率の推定値（中央値）の低下はわずか（1.4%）であることが示された（2.2.5.2.1 項）。また、ACR 改善率に関する母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションでは、体重の増加に伴う曝露量の 20%超の減少が ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率に及ぼす影響は最小限であるという予測も示された。また、PsA を有する被験者では、BKZ 160mg Q4W 投与時に、曝露量の大きい被

験者で有害事象発現率及び感染症に該当する有害事象発現率が上昇する傾向は認められなかった（2.2.6 項）。

そのため、PK パラメータの変動が 20%未満であるすべて統計学的に有意な共変量及び BKZ の曝露量については、母集団 PK 最終モデルから除外した。最終モデルには、CL/F に対する共変量として体重及び人種、並びに V/F に対する共変量として体重を含めた。BKZ 160mg Q4W 皮下投与時の体重及び人種による曝露量の変化のシミュレーションを図 2-8 に示した。これらの共変量効果の程度は、尋常性乾癬を有する被験者のデータのみを用いた過去のモデル解析の結果と一致した（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.1）。

図 2-8　母集団薬物動態最終モデルを用いた典型的な被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した場合のパラメータ（C_{max}、C_{trough}、AUC 及び $t_{1/2}$）に対する共変量効果のフォレストプロット−CL0538 解析



BKZ：ビメキズマブ、WT：体重

Note: Closed dots and error bars, together with their specific values, represent the median of the predicted relative change from the reference participant and its associated 95% confidence intervals; these values were calculated based on 250 sampled parameter vectors from the variance-covariance matrix obtained from NONMEM. The parameter values for a reference participant (for whom covariate characteristics are provided above the plot) are shown by the solid vertical lines; the dashed vertical lines indicate the 80% to 125% margins relative to the reference participant. For race, the impact of each race subgroup is shown, compared to the reference group (Caucasian, Black, and others). For WT, the impact of the 5%, 25%, 75% and 95% percentiles is shown, compared to the median.

Data source: CL0538 Figure 21

体重は、BKZ 160mg Q4W 投与時の曝露量に最も大きな影響を及ぼした。体重 122kg（データセットの体重の 95 パーセンタイル）の被験者では、定常状態の AUC が体重 84kg の典型的な被験者と比較して約 30%減少し、体重 57kg（データセットの体重の 5 パーセンタイル）の被験者では約 50%増加することが予測された。PsA を有する被験者の体重に関連する曝露量の減少については、母集団 PK/PD モデルを用いて ACR20/50/70 改善率に及ぼす影響を更に評価し、2.2.5.2.1 項に示した。

CL0538 解析の BKZ 160mg を Q4W で 8 週間投与した場合の人種別の曝露量のシミュレーションの結果を表 2-2 に示した。人種が CL/F に及ぼす影響は、体重ほど顕著ではなかった。母集団 PK データセットの被験者の人種の内訳は、白人 90%、日本人 3.5%、中国人 1.6%、その他のアジア人 2.0%、黒人 0.95%、太平洋諸島系住民 0.17%、アメリカ先住民 0.12%及びその他の人種 1.1%であった（CL0538 Table 9）。一部の人種グループでは被験者の割合が小さいため、母集団 PK 最終モデルでは、白人（黒人及びその他のすべての人種と併合）被験者グループに対する、日本人被験者グループ及び中国人（その他のアジア人と併合）被験者グループの人種による影響を推定した。白人被験者グループと比較して、日本人被験者グループの CL/F は 24%高く、中国人／その他のアジア人被験者グループの CL/F は 14%高かった（CL0538 Figure 20）。人種による BKZ の PK への影響を評価するため、BKZ 160mg Q4W 投与時の曝露量のシミュレーションを実施した。BKZ 160mg Q4W 投与時の曝露量は、日本人被験者、中国人／その他のアジア人被験者及び白人被験者で同程度であることが示唆された。日本人被験者の BKZ の速やかなクリアランスの効果は、日本人被験者の体重の中央値（69.2kg）が白人被験者の体重の中央値（85.0kg）と比較して軽いことにより相殺される。同様に、中国人／その他のアジア人被験者と白人被験者を比較した場合も、BKZ の曝露量に顕著な差が生じることは予測されなかった。このため、人種は BKZ の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

また、罹病期間又はリウマチ性疾患に対して適応のある薬剤［メトトレキサート（MTX）、cDMARD 又は副腎皮質ステロイド薬］の BKZ との併用に、BKZ の CL/F に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。モデル解析に基づく BKZ の PK 及び PD に内因性要因及び外因性要因が及ぼす影響については、それぞれ 3.4 項及び 3.5 項に示した。

表 2-2　BKZ 160mg を Q4W で 8 週間投与した場合の人種別の曝露量のシミュレーション −CL0538 解析

人種 [a]	体重 [b] (kg)	n[c]	AUC_{ss}[d,e] (μg*day/mL)	$C_{max,ss}$[d] (μg/mL)	$C_{trough,ss}$[d] (μg/mL)
白人	85.0 [37.0 – 237]	3723	923 [424 – 2010]	22.0 [10.7 – 45.3]	10.8 [4.13 – 26.4]
中国人/その他のアジア人	75.5 [42.0 – 131]	145	926 [434 – 1990]	22.6 [11.3 – 46.0]	10.4 [3.96 – 25.3]
日本人	69.2 [40.6 – 127]	142	903 [417 – 1920]	22.5 [11.1 – 45.1]	9.72 [3.55 – 24.0]

BKZ：ビメキズマブ
a Caucasian includes: Caucasian, Black, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, Other, and missing.
b Median [minimum-maximum] weight in category.
c n corresponds to the number of study participants in the analysis data set.
d Median [2.5th-97.5th percentiles]
e The dosing regimen was Q4W, thus the AUCss was multiplied by 2 to obtain AUCss over 8 weeks.
Data source: CL0538 Table 21

2.2.5.2　CL0540 解析：乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした ACR 改善率及び PASI 改善率に関する母集団薬物動態／薬力学解析

本解析の目的は、PsA を有する被験者の血漿中 BKZ 濃度と 2 つの有効性評価項目（ACR 改善率及び PASI 改善率）の関係を説明し、共変量が PK/PD パラメータに及ぼす影響を定量化することであった。本解析では、第 IIb 相用量設定臨床試験の PA0008 試験（16～320mg の用量範囲で BKZ を Q4W で投与）の最終データ、及び本解析時点で進行中の第 III 相臨床試験の PA0010 試験及び PA0011 試験（いずれも BKZ 160mg を Q4W で投与）のデータを用いた。解析データセットには 1314 例の PsA を有する被験者から得られた 7124 件の ACR 改善率の実測値、及び 757 例の PsA を有する被験者から得られた 5079 件の PASI 改善率の実測値を含めた。本解析の結果から、PsA 患者及び中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者に対して予定される用法・用量の設定根拠を得た。

2.2.5.2.1　ACR 改善率に関する薬物動態／薬力学解析

PsA を有する被験者の血漿中 BKZ 濃度と ACR20/50/70 改善率の関係及び Week 16 までの ACR20/50/70 改善率の時間推移について、比例オッズモデルを用いてその特性を示した。治療効果を PBO 及び BKZ の効果の関数としてモデル化した。PK/PD 最終モデルのパラメータ及びその相対標準誤差を表 2-3 に示した。BKZ の薬物効果は、血漿中 BKZ 濃度の上昇及び投与期間の延長に従い上昇した。血漿中 BKZ 濃度の影響は E_{max} の関数によって適切に記述され、50%効果濃度（EC_{50}）の推定値は 1.62μg/mL であった。投与期間の影響は指数関数により記述され、投与期間の延長に伴う BKZ の薬物効果の上昇を反映した。モデル解析の結果から、血漿中 BKZ 濃度に関わらず、Week 6 前後に BKZ の薬物効果が最も上昇することが予測され、PsA を有する被験者で BKZ 投与後速やかに ACR 改善率の上昇がみられることが裏付けられた。

表 2-3　ACR20/50/70 改善率に関する薬物動態／薬力学最終モデルのパラメータ−CL0540 解析

実行回数：	36		
目的関数値：	9645.46		
条件数：	16.62		
パラメータ	値	RSE (%)	SHR (%)
BL_{20}：ベースラインの ACR20 改善達成確率	−30.0	(固定)	—
$DiffBL_{50}$：ACR50 改善達成確率のベースラインの差	−2.18	2.96	—
$DiffBL_{70}$：ACR70 改善達成確率のベースラインの差	−3.97	2.52	—
PBO の傾き (/日)	902	(固定)	—
PBO 切片	16.4	(固定)	—
E_{max}	3.73	6.10	—
EC_{50} (μg/mL)	1.62	28.8	—
k_{time} (/日)	0.0624	8.03	—
性別が ACR 改善達成確率に及ぼす影響	0.535	27.0	—
年齢が E_{max} に及ぼす影響	−0.0167	15.8	—
ベースラインの hs-CRP が E_{max} に及ぼす影響	0.00603	25.4	—
ACR 改善率の IIV (変動係数)	2.12	4.74	32.5
E_{max} の IIV (変動係数)	2.35	11.0	54.7

hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、IIV：個体間変動、PBO：プラセボ、RSE：相対標準誤差、SHR：shrinkage
Note: The RSE for IIV parameters were reported on the approximate SD scale.
Note: The detailed equations for the covariate effects are presented in CL0540 Appendix 4.3.4.
Note: The probabilities of response on the logit scale (LP) were calculated as followed:

$$LP_{20} = BL_{20} + \log(1 + Slope_{pbo} \cdot time) + Int_{pbo} + (1 - e^{-k_{time} \cdot time}) \cdot \frac{E_{max} \cdot concentration}{concentration + EC_{50}} + IIV_{response}$$

$$LP_{50} = BL_{20} + DiffBL_{50} + \log(1 + Slope_{pbo} \cdot time) + Int_{pbo} + (1 - e^{-k_{time} \cdot time}) \cdot \frac{E_{max} \cdot concentration}{concentration + EC_{50}} + IIV_{response}$$

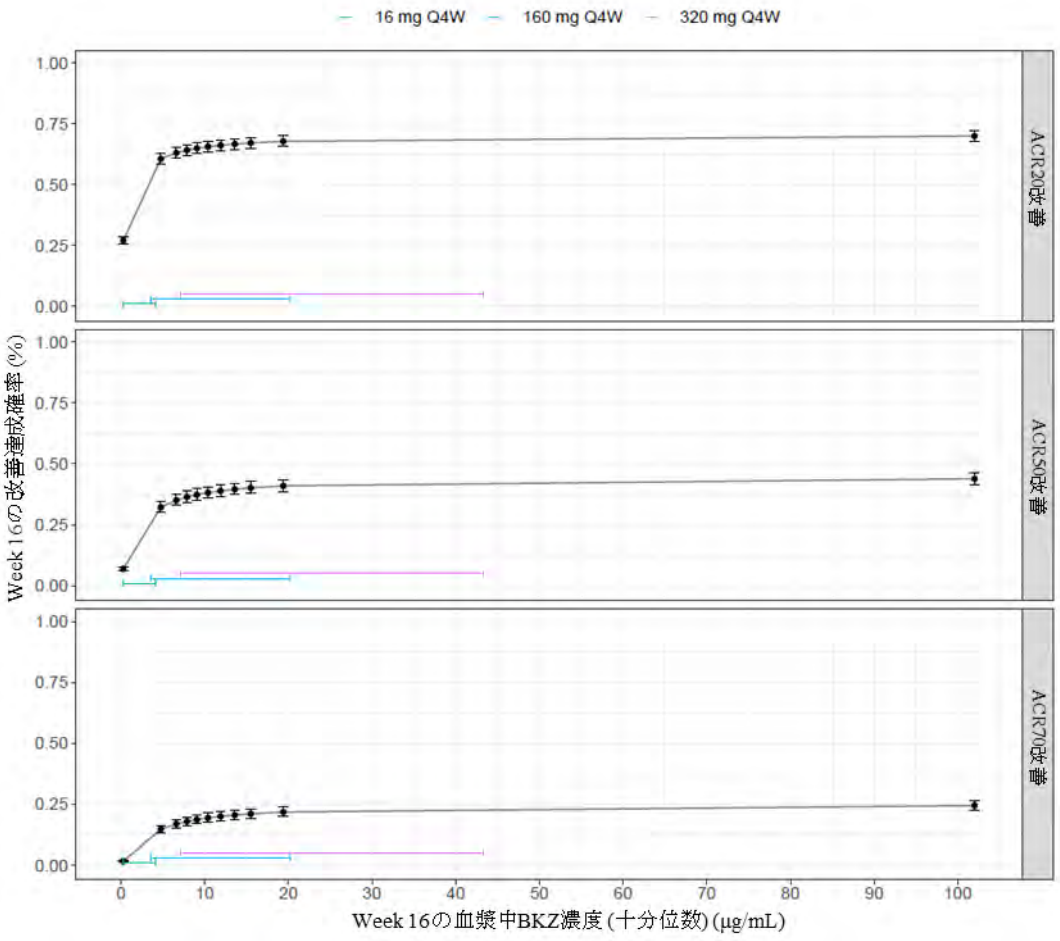
$$LP_{70} = BL_{20} + DiffBL_{70} + \log(1 + Slope_{pbo} \cdot time) + Int_{pbo} + (1 - e^{-k_{time} \cdot time}) \cdot \frac{E_{max} \cdot concentration}{concentration + EC_{50}} + IIV_{response}$$

Data source: CL0540 Table 24 and Appendix 4.6.2

CL0540 解析の 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の結果を図 2-9 に、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の結果を図 2-10 に示した。

BKZ の用量／曝露量と Week 16 の ACR 改善率間の関係を説明するため、最終モデルに基づくシミュレーションを行った。シミュレーションの結果、BKZ 160mg Q4W 投与により、ほとんどの PsA を有する被験者で、定常状態の血漿中 BKZ 濃度が、曝露-反応曲線のプラトーとなる付近で維持されたと考えられた。また、シミュレーションから、BKZ 160mg Q4W 投与により Week 16 に最大に近い改善率が達成され、BKZ 160mg Q4W は用量-反応曲線のプラトーとなる付近の用量であることが確認された。

図 2-9　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

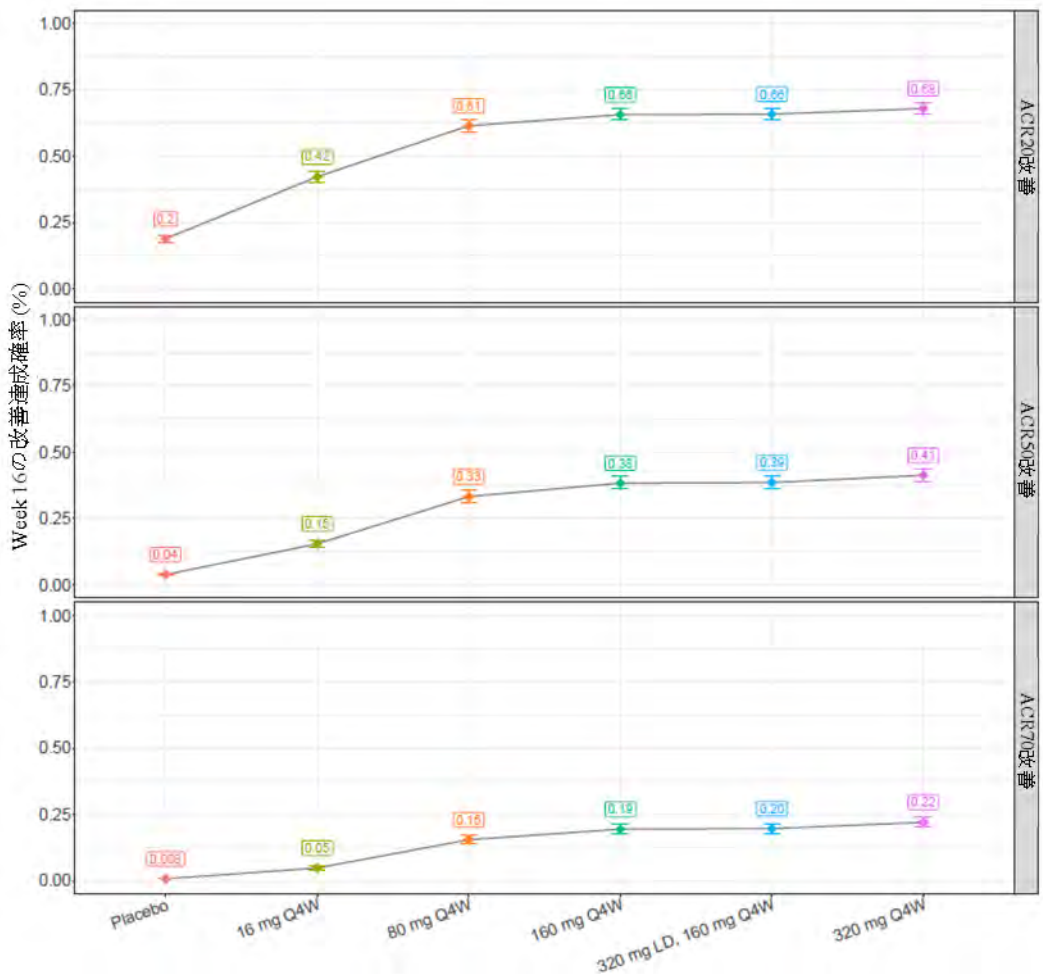


BKZ：ビメキズマブ、PsA：乾癬性関節炎

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

図 2-10　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

ACR 改善率に関する PK/PD モデルで検討した共変量を CL0540 Table 16 に示した。ACR 改善率に関する PK/PD モデルで検討した共変量のうち、年齢及びベースラインの hs-CRP は E_{max} に対する統計学的に有意な共変量であり、性別は ACR 改善達成確率に対する統計学的に有意な共変量であった。その他の共変量［抗 BKZ 抗体／中和抗体の発現状況、ベースラインの併用薬（MTX、cDMARD 又は副腎皮質ステロイド）及び罹病期間］については、E_{max} 又は ACR 改善達成確率に及ぼす影響は認められなかった（CL0540 Section 5.2.3）。

BKZ 投与時、ACR 改善達成確率は年齢の低下及びベースラインの hs-CRP の上昇に伴い上昇した。男性被験者の ACR 改善達成確率は女性被験者と比較して高かった（CL0540 Figure 30）。母集団 PK モデルのシミュレーションでは、これらの共変量が CL/F に及ぼす影響（典型的な被験者と比較した時の CL/F の差）は 20%未満であった（CL0538 Figure 14）。また、母集団 PK/PD モデルのシミュレーションでは、BKZ の CL/F が 20%上昇した場合でも、BKZ 160mg Q4W 投与時の Week 16 の ACR50 改善達成確率の推定値（中央値）の低下はわずか（1.4%）であることが示され

た（CL0540 Figure 31）。このため、年齢、性別及びベースラインの hs-CRP による BKZ の用量調整の必要はないと考えられる。

CL0540 解析の BKZ 160mg Q4W を投与した場合の体重パーセンタイルで層別化した Week 16 の ACR 改善達成確率のシミュレーション結果を表 2-4 に示した。体重の増加による曝露量の減少が及ぼす影響を評価するため、BKZ 160mg Q4W 投与による更なるシミュレーションを行った。PsA を有する全被験者では、Week 16 の ACR50 改善達成確率（中央値）は、体重 120kg（データセットの体重の 95 パーセンタイル）の被験者の 0.36 から体重 57kg（データセットの体重の 5 パーセンタイル）の被験者の 0.40 の範囲であった。これらは臨床的に意味のある差とは考えられず、PsA 患者に対する体重による BKZ の用量調整の必要はないと考えられる。

表 2-4　BKZ 160mg Q4W を投与した場合の体重パーセンタイルで層別化した Week 16 の ACR 改善達成確率のシミュレーション–CL0540 解析

体重パーセンタイル	体重 (kg)	ACR20 改善 [a]	ACR50 改善 [a]	ACR70 改善 [a]
5^{th}	57	0.67 [0.65 - 0.69]	0.40 [0.38 - 0.43]	0.21 [0.19 - 0.23]
25^{th}	72	0.66 [0.64 - 0.68]	0.39 [0.37 - 0.42]	0.20 [0.18 - 0.22]
50^{th}	84	0.66 [0.64 - 0.68]	0.38 [0.36 - 0.41]	0.20 [0.18 - 0.21]
75^{th}	97	0.65 [0.63 - 0.67]	0.37 [0.35 - 0.40]	0.19 [0.17 - 0.21]
95^{th}	120	0.64 [0.61 - 0.66]	0.36 [0.34 - 0.38]	0.17 [0.16 - 0.19]

BKZ：ビメキズマブ
a Probability at Week 16: median [2.5^{th} - 97.5^{th} percentile].
Data source: CL0540 Table 26

2.2.5.2.2　PASI 改善率に関する薬物動態／薬力学解析

PsA を有する被験者の PASI 改善率に関する PK/PD モデルは、第 II 相臨床試験データに基づく PASI 改善率に関する母集団 PK/PD 解析の際に構築したモデルと同様の構造の、間接応答モデルであった（2.2.4 項）。PK/PD 最終モデルのパラメータ及びその相対標準誤差を表 2-5 に示した。モデル解析の結果から、PASI $t_{1/2}$ は体重 85.5kg［PASI 改善率に関する PK/PD 解析データセットの体重の中央値（CL0540 Table 4）］の典型的な被験者で 10.7 日となることが示された。すなわち、血漿中 BKZ 濃度が定常状態に達し、PASI スコアの減少が最大値の半分に達するまでの時間は約 1.5 週と推定された。薬物効果は個々の予測された血漿中 BKZ 濃度の E_{max} の関数であり、EC_{50} の推定値は 0.624μg/mL であった。

最終モデルでは、ベースラインの PASI スコアは 5.93 と推定され、これは典型的な PsA 患者における軽度の乾癬の特徴を反映していた（表 2-5）。したがって、典型的な PsA 患者では、PASI75 改善によってスコアが約 1.5 となると予測された。中等度～重度の尋常性乾癬患者は平均してベースラインの PASI スコアが高いと考えられるため、これらの患者では典型的な PsA 患者で予測されるものと同程度に低い PASI スコアを達成するために、PASI90 又はそれ以上の改善が必要となると考えられる。

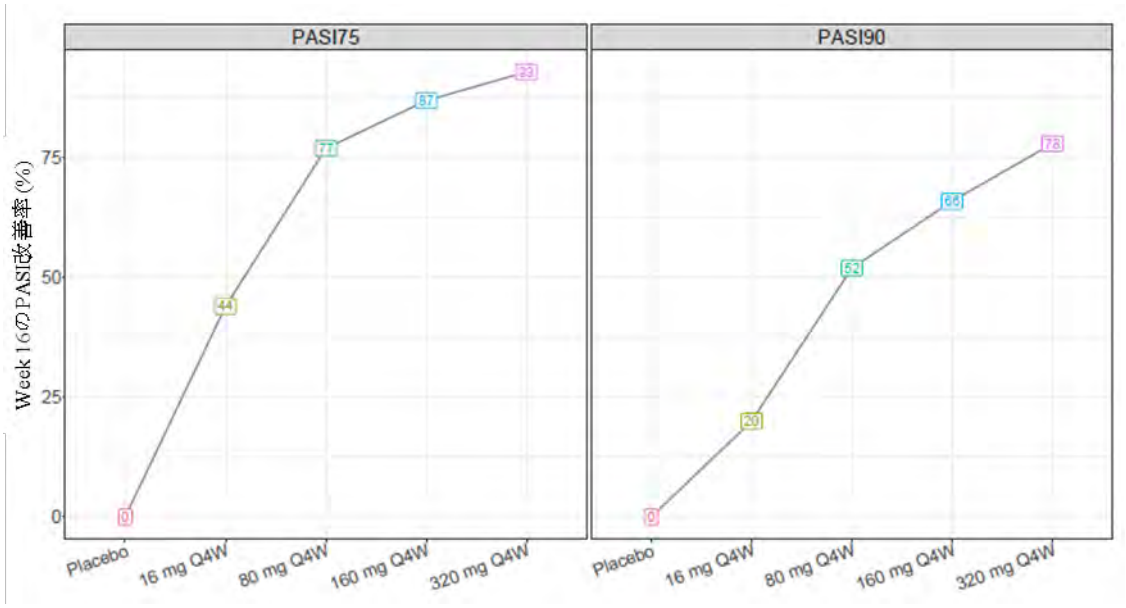
表 2-5　PASI 改善率に関する薬物動態／薬力学最終モデルのパラメータ−CL0540 解析

実行回数：	94		
目的関数値：	5963.62		
条件数：	28.86		
パラメータ	値	RSE (%)	SHR (%)
ベースラインの PASI スコア	5.93	3.51	—
PASI $t_{1/2}$ [a] (日)	10.7	(固定)	—
EC_{50} (μg/mL)	0.624	9.74	—
最大 PBO 効果	0.845	0.742	—
ベースラインの PASI スコアに対する過去の生物学的製剤の使用	0.164	38.8	—
PASI $t_{1/2}$ に対する体重	1.26	17.3	—
ベースラインの PASI スコアに対する PA008 試験	−0.211	32.4	—
ベースラインの PASI スコアの IIV (変動係数)	0.691	3.49	7.58
PASI $t_{1/2}$ の IIV (変動係数)	0.818	6.33	21.8
相関項：ベースラインの PASI スコア – PASI $t_{1/2}$	0.294	8.16	—
PBO 効果の IIV (変動係数)	0.396	37.9	20.4
相関項：ベースラインの PASI スコア – PBO 効果	−0.599	12.4	—
相関項：PASI $t_{1/2}$ – PBO 効果	−0.672	13.7	—
EC_{50} の IIV (変動係数)	1.82	3.77	11.2
相関項：ベースラインの PASI スコア – EC_{50}	−0.498	5.45	—
相関項：PBO 効果 – EC_{50}	0.221	43.3	
付加的な RUV	0.478	—	11.9

IIV：個体間変動、PBO：プラセボ、RSE：相対標準誤差、RUV：説明できない残差変動、SHR：shrinkage
Note: The RSE for IIV and RUV parameters were reported on the approximate SD scale.
Note: The detailed equations for the covariate effects are presented in CL0540 Appendix 4.3.3.
a The parameter was fixed to its estimated value to increase model stability.
Data source: CL0540 Table 19 and Section 5.1.1

BKZ の用量と Week 16 の PASI75 及び PASI90 改善率間の関係を説明するため、PsA を有する被験者を対象に PASI 改善率に関する PK/PD 最終モデルに基づくシミュレーションを行った（CL0540 Section 5.1.6）。CL0540 解析の 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の結果を図 2-11 に示した。シミュレーションの結果、PASI90 改善率は 320mg Q4W まで用量の増加と共に上昇し、160mg Q4W より低い用量では、PASI75 及び PASI90 改善率共に低くなることが予測された。BKZ 320mg Q4W 投与により予測される Week 16 の改善率の上昇は、PASI75 改善率よりも PASI90 改善率でより顕著であった。これらの結果は過去の中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした PASI 改善率に関する PK/PD モデルに基づく結果と一致し（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.2）、中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者では、治療初期の用量に 320mg Q4W を用いることの妥当性を裏付けた。

図 2-11　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



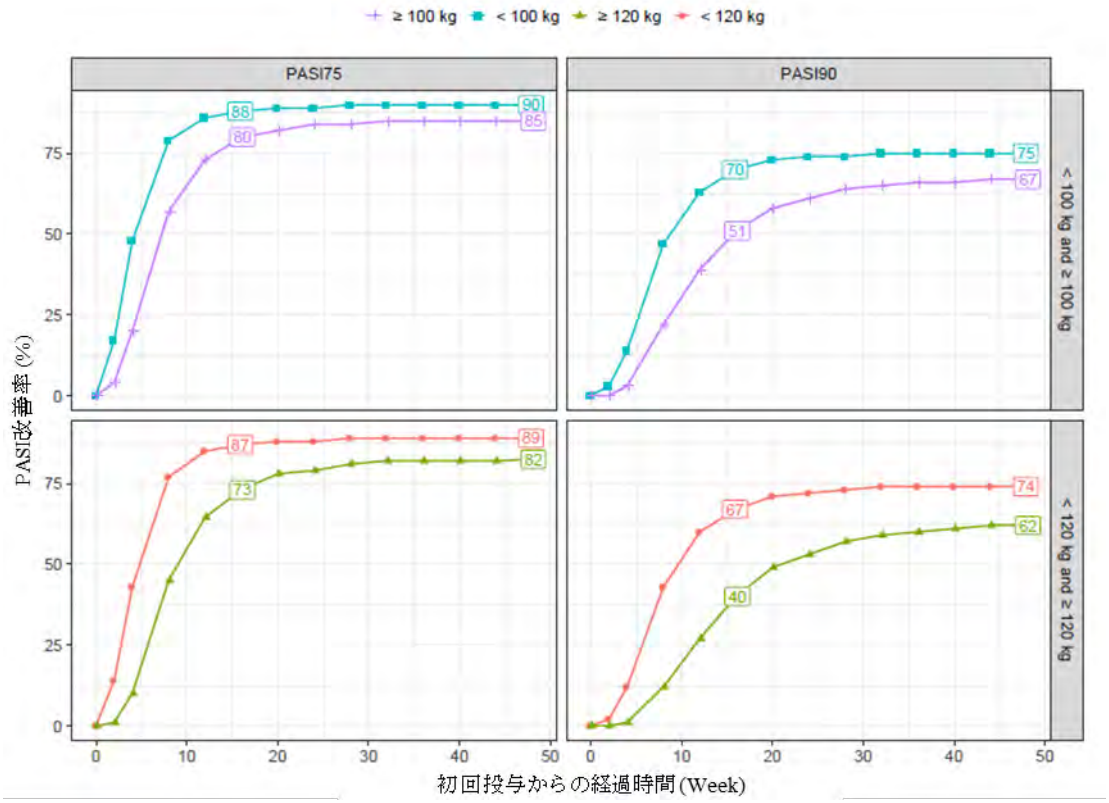
BKZ：ビメキズマブ
Note: The labels indicate the median response rates for each dose. These simulation results represent the median predictions in the study population which is defined by ≥3% body surface area of psoriasis at Baseline, a median body weight of 85.5kg (CL0540 Table 4), and no prior biologics use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

PASI 改善率に関する PK/PD モデルで検討した共変量を CL0540 Table 16 に示した。PASI 改善率に関する PK/PD 最終モデルの統計学的に有意な共変量（ベースラインの PASI スコアに対する過去の生物学的製剤の使用及び PA0008 試験、並びに PASI $t_{1/2}$ に対する体重）のうち、体重は PASI 改善率に対して最も大きな影響を及ぼす共変量であった。このことは、PD（PASI $t_{1/2}$）及び PK（BKZ 曝露量、2.2.5.1 項）の両方に対する体重の影響により説明できるが、PK に対する影響の方がより重要と考えられる。体重が重いほど、PASI $t_{1/2}$ が長くなることが予測される（CL0540 Section 5.1.5）。血漿中 BKZ 濃度が定常状態に達し、PASI スコアの減少が最大値の半分に達するまでの時間は、典型的な被験者で 10.7 日であるのに対し、体重が 100kg の被験者で約 13 日、体重が 120kg の被験者で約 16 日と予測された。これらの結果から、E_{max} に達するまでの時間への体重の影響はわずかであることが示唆され、先の第 II 相臨床試験のデータに基づく PASI 改善率に関する PK/PD モデル解析の結果が裏付けられた（2.2.4 項）。

また、体重は BKZ 曝露量にも影響し、曝露量は体重が重くなるほど低下することが予測された（2.2.5.1 項）。BKZ 160mg Q4W を継続投与した時の維持期間の PASI 改善率への体重の影響を記述するため、モデルに基づくシミュレーションを行った。この用量を用いたのは、多くの中等度から重度の尋常性乾癬を有する被験者で維持用量として推奨されている BKZ 320mg の 8 週間隔（Q8W）での投与と同程度の平均曝露量を反映するためであり、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした過去の PASI 改善率に関するモデルシミュレーションの結果［血漿中 BKZ 濃度の平均値が PASI 改善率に影響する（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.2）］とブリッジングできるようにするためであった。体重 100kg 及び 120kg でカットオフした部分集団の BKZ 160mg Q4W 投与時の PASI75 及び PASI90 改善率の推定値（中央値）のシミュレーションを図 2-12 に示した。PASI90 改善率は、PASI75 改善率と比較してより体重の影響を受けやすいと考えられた。更に、シミュレー

ションの結果、Week 48 の PASI90 改善率で、体重 120kg 以上の被験者と 120kg 未満の被験者間では 10%超の差が示され、体重 100kg 以上の被験者と 100kg 未満の被験者間では差はより小さかった。

図 2-12　体重サブグループ及び反応カテゴリーで層別化した BKZ 160mg を Q4W で投与した場合の PASI75 及び PASI90 改善率の推定値の推移のシミュレーション–CL0540 解析



BKZ：ビメキズマブ
Note: The labels indicate the median response rates at Week 16 and Week 48 for the weight subgroup. 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 24

前述の結果は、尋常性乾癬を適応症とする BKZ 臨床開発プログラムで、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした、PASI 改善率に関する PK/PD モデルに基づく過去のシミュレーションで予測された体重による影響と一致していた。過去のシミュレーションで、体重 120kg 以上の被験者ではモデルで予測した PASI90 及び PASI100 改善率の中央値は、第 III 相臨床試験で検討した 2 つの用量（BKZ 320mg Q4W 継続投与又は Week 16 まで BKZ 320mg Q4W 投与後 Q8W 投与）で Week 16 以降差が認められることが示された（CL0485 Figure 34）。約 1 年まで、体重 120kg 以上の被験者では PASI90 及び PASI100 改善率が BKZ 320mg Q4W/Q8W 投与と比較して BKZ 320mg Q4W 継続投与で高くなることが予測され、いずれの用量でも推定値の 2.5～97.5 パーセンタイル範囲の重なりは認められなかった（CL0485 Figure 35）。これらの結果から、体重 120kg 以上の一部の被験者では、Week 16 以降に BKZ 320mg Q4W 投与をすることで、更なる治療効果の改善が得られる可能性が示された。

2.2.5.2.3 中等度～重度の皮疹を有する乾癬性関節炎患者に対する用法・用量の設定根拠の検討

PsA を対象とする第 III 相臨床試験では、尋常性乾癬患者に対する推奨用法・用量での評価は行っていない。しかし、中等度～重度の尋常性乾癬を適応症とした BKZ 臨床開発プログラムから得た十分な安全性、有効性及び PK/PD のエビデンスは、中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者に対する本承認申請での用法・用量での最適なベネフィット・リスクを裏付けている。

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 320mg Q4W の投与を受けた被験者の大多数が Week 16 までに PASI90 改善を達成し、Week 16 以降も BKZ 320mg Q4W の投与を受けた被験者と BKZ 320mg Q8W の投与を受けた被験者間で同程度の改善を維持した（初回承認申請資料 M2.7.3）。両方の維持期間の用法・用量のベネフィット・リスク評価に基づき、尋常性乾癬に対する用法・用量は、通常「Week 16 まで BKZ 320mg を Q4W で投与し、以降は維持用量として BKZ 320mg を Q8W で投与」とした。PsA を適応症とする臨床開発プログラムの第 III 相臨床試験では尋常性乾癬に対する用法・用量は評価していないが、PsA を有する被験者を対象とした第 IIb 相臨床試験である PA0008 試験で、BKZ 160mg Q4W 投与と BKZ 320mg Q4W 投与で ACR 改善率は 48 週間の試験終了時までおおむね同程度であった（皮膚に対する効果は BKZ 320mg Q4W で数値的に良好）。このことから、治療初期では関節症状に対しては BKZ 160mg Q4W 投与が適量であり、皮膚症状に対しては BKZ 320mg Q4W が適量であることが示唆された（3.7.2 項）。また、48 週間までの長期安全性で、BKZ 160mg Q4W 投与と BKZ 320mg Q4W 投与で同様の安全性プロファイルが示された（PA0008 CSR）。

CL0540 解析の用法・用量別の定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値及び異なる血漿中 BKZ 濃度に対する Week 16 の ACR50 改善達成確率のシミュレーション結果を表 2-6 に示した。

中等度～重度の尋常性乾癬に対する推奨用量を用いた ACR 改善率を評価するための臨床データは得られていないが、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした母集団 PK 併合解析を用いた PK ブリッジングから、以下が支持された。

- 初期用量として BKZ 320mg Q4W を Week 16 まで投与した場合、又は体重 120kg 以上の部分集団で BKZ 320mg Q4W 継続投与した場合、定常状態での曝露量は BKZ 160mg Q4W 投与より高くなると予測された（CL0538 Table 18 及び Table 19）。したがって、ACR 改善率はこれらの用法・用量で同様となることが予測される。

- BKZ 320mg Q8W 投与の場合、8 週間にわたる投与間隔で予測された定常状態の C_{max} 及び AUC は、BKZ 160mg Q4W 投与と比較して高い又は同程度であった。一方で、定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は BKZ 160mg Q4W 投与より低くなることが予測された（CL0538 Table 18 及び Table 19）。どの PK パラメータが ACR 改善に影響するかは知られておらず、初期用量として BKZ 320mg Q4W 投与後に BKZ 320mg Q8W 投与をした場合の ACR 改善を評価するための臨床データもない。しかし、母集団 PK 併合解析の結果から、BKZ 160mg Q4W 投与時と BKZ 320mg Q8W 投与時の定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の分布に十分な重なりがあることが示された。母集団 PK モデルに基づくシミュレーションで、BKZ 320mg Q8W を投与された被験者集団の約 75%は、BKZ 160mg Q4W 投与した場合と定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値が重なることが示唆され、その結果、同様の ACR 改善が予測される可能性が考えられた（表 2-6）。中等度～重度の皮疹を有する一部の被験者は、とりわけ BKZ 320mg Q8W 投与した場合の定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値が低く、ACR 改善率が低下する可能性があるが、多くの被験者では臨床的に重要な減少ではないと考えられる。また、下記の理由から、影響を受ける PsA を有する被験者の割合は低い可能性がある。

- PsA を対象とする第 III 相臨床試験に組み入れられた被験者のうち、中等度～重度の皮疹［ベースライン（Day 1）に病変 BSA が 10%超、PASI スコアが 12 以上、医師による全般的評価（IGA）スコアが 3 以上と定義］を有していた被験者は約 10%のみであり、中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する推奨用量の投与を受ける可能性のある PsA 患者は少数であることが示された。
- BZK 320mg Q8W 投与した時の低い定常状態の曝露量は、一部の被験者の体重の重さに関連している可能性があった（初回承認申請資料 M2.7.2.3.4.6）。第 II 相及び第 III 相臨床試験で体重が 120kg 以上の PsA を有する被験者の割合は約 5%であった。
- 中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者に対し、中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する推奨用量を使用する場合、体重 120kg 以上の一部の患者では、Week 16 以降も BKZ 320mg Q4W 投与を継続する可能性がある。前述のように、この場合は曝露量が BKZ 160mg Q4W 投与よりも高くなることが考えられ、ACR 改善への影響はないと予測される。

以上のことから、中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者に対し尋常性乾癬に対する用法・用量を使用することは、Week 16 までの皮膚症状及び関節症状の両方に最大の効果をもたらす可能性があり、大多数の患者は BKZ 320mg Q8W 投与で関節症状に対する効果を維持できる可能性がある。

表 2-6　用法・用量別の定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値及び異なる血漿中 BKZ 濃度に対する Week 16 の ACR50 改善達成確率のシミュレーション–CL0540 解析

用法・用量 [a]	$C_{trough,ss}$ パーセンタイル [b]	$C_{trough,ss}$ (µg/mL) [b]	ACR50 改善 [c]
160mg Q4W	2.5^{th}	4.09	0.31
	25^{th}	7.80	0.36
	50^{th}	10.7	0.38
	75^{th}	14.7	0.40
	97.5^{th}	26.2	0.42
320mg Q8W	2.5^{th}	1.68	0.20
	25^{th}	4.18	0.31
	50^{th}	6.34	0.35
	75^{th}	9.34	0.38
	97.5^{th}	18.5	0.41

BKZ：ビメキズマブ
a Dosing regimen simulated in the population PK analysis (CL0538). Note that the ACR analysis dataset did not include observations for the 320mg Q8W dosing regimen, and the corresponding predictions are consequently an extrapolation of the ACR response model.
b Simulated trough concentration at steady state percentiles.
c Probability at Week 16.
Data source: CL0540 Table A4-5

概して、中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する推奨用量の良好なベネフィット・リスクプロファイルを示す十分な臨床データ及び PK/PD エビデンスと、PsA を有する被験者を対象とした本 PK/PD 解析結果は、中等度～重度の皮疹を有する PsA 患者に対して尋常性乾癬患者に対する用量を用いることを支持していると考える。

2.2.6 BKZ の曝露-安全性解析

BKZ の安全性の全データの詳細を PsA における安全性に関する統合概要（ISS-PsA）に示した。安全性の曝露-反応関係を裏付ける Pool SP2［PsA における統合解析計画書（ISAP-PsA Section 3.1.2.2）］の PK の要約には、第 III 相臨床試験である PA0010 試験、PA0011 試験及び PA0012 試験のデータが含まれた。これらの試験は Pool SP2 で BKZ 160mg の Q4W 投与を継続している多くの被験者を含んでいる。

すべての有害事象及び器官別大分類（SOC）の「感染症および寄生虫症」へコーディングされた感染症に該当する有害事象［基本語（PT）別で発現率 5%以上］を、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別に表 2-7 に示した。

血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位間の差を比較するのに十分な高い発現率であったため、曝露-反応解析に感染症を用いた。また、BKZ の作用機序を考慮すると、感染症には曝露-反応関係がある可能性が考えられる。

血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、有害事象及び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に関連しないことが示された。Pool SP2 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象の発現率は、第 1 四分位 77.1%、第 2 四分位 72.3%、第 3 四分位 79.7%及び第 4 四分位 81.0%であった（以下同順）。感染症に該当する有害事象の発現率は、それぞれ 50.3%、42.6%、54.4%及び 56.9%であった。高位語グループの「真菌感染症」に該当する有害事象の発現率（8.3%、12.9%、19.0%及び 11.8%）及び高位語の「カンジダ感染」に該当する有害事象の発現率（4.5%、6.5%、12.0%及び 7.8%）にも明確な傾向は認められなかった（ISS-PsA Table 5.2.18.1）。以上のことから、PsA を有する被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した時の曝露量とすべての有害事象、感染症に該当する有害事象、真菌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発現率の間に明確な傾向は認められなかった。

よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位で発現率が 5%以上の有害事象と定義）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。

更新データに基づく評価

安全性更新データに基づき、すべての有害事象及び SOC の「感染症および寄生虫症」へコーディングされた感染症に該当する有害事象（PT 別で発現率 5%以上）を、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別に表 2-8 に示した。

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。

血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、有害事象及び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に関連しないことが示された。安全性更新データでは、Pool SP2 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象の発現率は、第 1 四分位 84.3%、第 2 四分位 84.0%、第 3 四分位 84.2%及び第 4 四分位 83.4%であった（以下同順）。感染症に該当する有害事象の発現率は、それぞれ 59.1%、60.1%、58.8%及び 61.4%であった。承認申請時のデータと同様に、高位語グループの「真菌感染症」に該当する有害事象の発現率（13.6%、11.5%、17.5%及び 17.4%）及び高位語の「カンジダ感染」に該当する有害事象の発現率（9.5%、5.8%、12.1%及び 12.4%）にも臨床的に重要な違いは認められなかった（Safety Update-PsA Table 5.2.18.1）。以上のことから、更新データでも PsA を有する被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した時の曝露量とすべての有害事象、感染症に該当

する有害事象、真菌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発現率の間に重要な違いは認められなかった。

よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位で発現率が 5%以上の有害事象と定義）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。承認申請時のデータでは、咽頭炎はいずれの四分位グループでも発現率 5%未満であった（表 2-7）。承認申請時のデータでは、第 3 四分位の咽頭炎の発現率は 4.4%であり、この発現率が更新データでは 5.0%に上昇した。

表 2-7　導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に認められた Week 24 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象及び感染症に該当する有害事象（PT 別で発現率 5%以上）の 100 人年あたりの発現率（試験開始時に BKZ 投与に割り付けられた被験者が対象）−Pool SP2

血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位	第 1 分位	第 2 分位	第 3 分位	第 4 分位
	7.51μg/mL 以下 N=157 100 人年=2.31	7.51μg/mL 超 10.7μg/mL 以下 N=155 100 人年=2.42	10.7μg/mL 超 14.7μg/mL 以下 N=158 100 人年=2.32	14.7μg/mL 超 N=153 100 人年=2.60
MedDRA v19.0 PT	n (%) [#] 発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	121 (77.1) [494] 146.2 (121.3, 174.7)	112 (72.3) [485] 116.2 (95.7, 139.8)	126 (79.7) [581] 163.5 (136.2, 194.7)	124 (81.0) [623] 160.3 (133.4, 191.2)
すべての感染症に該当する有害事象 [a]	79 (50.3) [163] 56.4 (44.7, 70.3)	66 (42.6) [152] 41.2 (31.9, 52.4)	86 (54.4) [196] 65.3 (52.2, 80.6)	87 (56.9) [204] 60.4 (48.4, 74.5)
口腔カンジダ症	3 (1.9) [4] 1.3 (0.3, 3.8)	8 (5.2) [11] 3.4 (1.5, 6.7)	16 (10.1) [29] 7.4 (4.2, 12.0)	10 (6.5) [21] 4.0 (1.9, 7.4)
鼻咽頭炎	11 (7.0) [15] 5.1 (2.5, 9.1)	10 (6.5) [12] 4.3 (2.1, 7.9)	23 (14.6) [29] 11.7 (7.4, 17.5)	28 (18.3) [37] 12.8 (8.5, 18.4)
上気道感染	9 (5.7) [11] 4.1 (1.9, 7.8)	17 (11.0) [21] 7.8 (4.5, 12.4)	15 (9.5) [19] 6.8 (3.8, 11.2)	9 (5.9) [12] 3.6 (1.7, 6.9)
副鼻腔炎	6 (3.8) [7] 2.7 (1.0, 5.8)	8 (5.2) [8] 3.4 (1.5, 6.7)	3 (1.9) [6] 1.3 (0.3, 3.8)	1 (0.7) [1] 0.4 (0.0, 2.1)
尿路感染	15 (9.6) [23] 7.0 (3.9, 11.5)	9 (5.8) [10] 3.9 (1.8, 7.3)	9 (5.7) [12] 4.1 (1.9, 7.7)	12 (7.8) [17] 4.8 (2.5, 8.5)
コロナウイルス感染	13 (8.3) [14] 5.8 (3.1, 10.0)	9 (5.8) [11] 3.9 (1.8, 7.3)	12 (7.6) [12] 5.4 (2.8, 9.4)	13 (8.5) [13] 5.2 (2.8, 8.9)

BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the category being summarized. [#] is the number of individual occurrences of TEAEs within the category being summarized.

a Includes all TEAEs which coded to the System Organ Class of “Infections and infestations.”

Data source: ISS Table 5.2.18.1

表 2-8 導入期間+維持期間+非盲検継続投与期間に認められた血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象及び感染症に該当する有害事象（PT 別で発現率 5%以上）の 100 人年あたりの発現率（安全性更新データ、試験開始時にアダリムマブ投与に割り付けられた被験者を除く）−Pool SP2

血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位	第 1 分位	第 2 分位	第 3 分位	第 4 分位
	7.71μg/mL 以下 N=242 100 人年=4.58	7.71μg/mL 超 10.9μg/mL 以下 N=243 100 人年=4.65	10.9μg/mL 超 14.8μg/mL 以下 N=240 100 人年=4.35	14.8μg/mL 超 N=241 100 人年=4.68
MedDRA v19.0 PT	n (%) [#] 発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	204 (84.3) [942] 133.3 (115.7, 152.9)	204 (84.0) [1075] 130.8 (113.5, 150.1)	202 (84.2) [1017] 149.4 (129.5, 171.5)	201 (83.4) [1043] 135.2 (117.1, 155.2)
すべての感染症に該当する有害事象 [a]	143 (59.1) [329] 53.1 (44.7, 62.5)	146 (60.1) [338] 53.6 (45.2, 63.0)	141 (58.8) [374] 58.3 (49.1, 68.8)	148 (61.4) [361] 57.0 (48.1, 66.9)
口腔カンジダ症	18 (7.4) [27] 4.1 (2.4, 6.5)	14 (5.8) [21] 3.1 (1.7, 5.2)	20 (8.3) [32] 4.8 (3.0, 7.5)	22 (9.1) [41] 5.0 (3.1, 7.6)
鼻咽頭炎	20 (8.3) [23] 4.6 (2.8, 7.1)	27 (11.1) [29] 6.4 (4.2, 9.3)	40 (16.7) [57] 10.6 (7.6, 14.4)	40 (16.6) [58] 9.8 (7.0, 13.3)
上気道感染	20 (8.3) [24] 4.7 (2.9, 7.2)	28 (11.5) [35] 6.5 (4.4, 9.5)	21 (8.8) [24] 5.1 (3.1, 7.7)	20 (8.3) [24] 4.5 (2.7, 6.9)
咽頭炎 [b]	11 (4.5) [16] 2.5 (1.2, 4.4)	9 (3.7) [12] 2.0 (0.9, 3.8)	12 (5.0) [19] 2.9 (1.5, 5.0)	8 (3.3) [9] 1.7 (0.8, 3.4)
副鼻腔炎	12 (5.0) [13] 2.7 (1.4, 4.7)	14 (5.8) [20] 3.1 (1.7, 5.2)	13 (5.4) [13] 3.1 (1.7, 5.3)	1 (0.4) [1] 0.2 (0.0, 1.2)
尿路感染	24 (9.9) [38] 5.6 (3.6, 8.4)	20 (8.2) [24] 4.5 (2.8, 7.0)	18 (7.5) [29] 4.4 (2.6, 6.9)	19 (7.9) [27] 4.3 (2.6, 6.7)
コロナウイルス感染	43 (17.8) [47] 10.1 (7.3, 13.7)	46 (18.9) [47] 10.6 (7.8, 14.2)	40 (16.7) [44] 9.7 (6.9, 13.2)	38 (15.8) [41] 8.7 (6.2, 11.9)

BKZ：ビメキズマブ、SFU：安全性追跡調査、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the category being summarized. [#] is the number of individual occurrences of TEAEs within the category being summarized.

Note: 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).

a Includes all TEAEs which coded to the System Organ Class of “Infections and infestations.”

b Pharyngitis was not reported in ≥5% of any group during original submission. In the third concentration quartile, 4.4% of study participants in the original submission reported pharyngitis (ISS Table 5.2.18.1), and this percentage increased to 5.0% in the Safety Update.

Data source: Safety Update Table 5.2.18.1

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 健康被験者と乾癬性関節炎を有する被験者の単回投与後の薬物動態の比較

健康被験者と PsA を有する被験者の間で、BKZ の PK に顕著な差があることは予測されていない。BKZ の PK は曝露量が用量比例的であり、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者間でおおむね同様である。健康被験者と尋常性乾癬を有する被験者の間で、BKZ の PK に明らかな差が認められなかったことから（初回承認申請資料 M2.7.2.3.1）、健康被験者と PsA を有する被験者の間にも同様の傾向が認められることが予想される。

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータに基づく BKZ の吸収、分布及び排泄パラメータを初回承認申請資料 M2.7.2.3.1 に示した。これらのパラメータについて、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 併合解析から明らかな変化は認められず（2.2.5.1 項）、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした過去の解析と同様の結論が裏付けられた。

BKZ 320mg を Q4W 及び Q8W で投与した場合の定常状態の曝露量を母集団 PK 併合モデルで予測した結果（CL0538 Table 18）、尋常性乾癬を有する被験者のデータのみを用いて構築した過去の母集団 PK モデルで予測された結果と一致した（CL0485 解析、初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.1）。BKZ 160mg Q4W 投与時の定常状態の最高及びトラフ血漿中濃度の中央値（2.5～97.5 パーセンタイル）は、それぞれ 22.0μg/mL（10.8～45.3μg/mL）及び 10.7μg/mL（4.09～26.2μg/mL）であった。いずれも BKZ 320mg Q4W 投与時の予測値の約半分であり（CL0538 Table 18）、用量比例的な BKZ の PK から予測される曝露量と一致した。

3.2 QTc 及び安全性に関する曝露-反応

BKZ はモノクローナル抗体であり、hERG チャネルとの相互作用は想定していない。そのため、thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。非臨床評価では、カニクイザルを用いた 8 週間試験（NCD2260 試験）及び 26 週間試験（NCD2450 試験）で、BKZ 投与に起因すると考えられる心血管系の所見は認められなかった（初回承認申請資料 M2.7.2.3.2 及び M2.4.2.3.3）。また、PsA を有する被験者を対象とした臨床試験で、心電図の異常所見に注目すべき傾向は認められず（ISS-PsA Section 8.3、M2.7.4-PsA 4.3 項）、重大な心血管系事象の発現率は低かった（ISS-PsA Section 6.11.3、M2.7.4-PsA 2.1.9.2.3 項）。

3.3 BKZ の薬力学

PD 評価には臨床評価項目（ACR 改善率及び PASI 改善率）を含め、第 II 相及び第 III 相臨床試験の PK/PD 併合解析では、その他のバイオマーカー（PD 評価項目）の評価は行わなかった。

BKZ の母集団 PK 及び PK/PD モデルの詳細を、それぞれ CL0538 報告書及び CL0540 報告書に示し、要約をそれぞれ 2.2.4 項及び 2.2.5.2 項に示した。

3.4 BKZ の薬物動態及び薬力学に与える内因性要因の影響

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析（CL0538 解析）から、BKZ の PK に及ぼす内因性要因の影響に関する結論は、全体的に尋常性乾癬のデータに基づく過去の PK モデル解析（CL0485 解析）と一致することが示された。PsA を有する被験者を対象

とした BKZ の PK 及び PD に及ぼす内因性要因の影響を以下に示した。なお、以下の各項目で「尋常性乾癬を有する被験者」とは、PsA を有する被験者を対象とした試験に組み入れられた皮疹を有する PsA 被験者ではなく、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした試験に組み入れられた被験者を指す。

3.4.1 年齢

母集団 PK モデルのデータセットに含まれた PsA、axSpA 及び中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者（各 1274 例、927 例及び 1809 例）のうち、65 歳以上の被験者はそれぞれ 152 例、33 例及び 152 例であり、75 歳以上の被験者は 14 例、6 例及び 25 例であった（CL0538 Table 9）。

ACR 改善率に関する母集団 PK/PD 解析では（2.2.5.2.1 項）、年齢は E_{max} に対する統計学的に有意な共変量であり、年齢の低下に従い ACR 改善率が上昇することが示された。BKZ 160mg Q4W を投与した時の Week 16 の ACR50 改善達成確率は、45 歳未満の被験者で 0.56 及び 45 歳以上の被験者で 0.37 であり、65 歳未満の被験者で 0.46 及び 65 歳以上の被験者で 0.26 であった（CL0540 Figure 30）。

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 併合解析では（2.2.5 項）、年齢（範囲：18.0～85.0 歳）による BKZ の PK への臨床的に意味のある影響はなく（CL0538 Table 8）、典型的な被験者と比較した時の PK パラメータ及び曝露比の 95%信頼区間は、0.8～1.25 の範囲内であった。このため、年齢に関連した PK の変動は、年齢に伴う ACR50 改善達成確率の変動に影響せず、年齢による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.2 性別

ACR 改善率に関する PK/PD 解析では（2.2.5.2.1 項）、性別は ACR 改善達成確率に対する統計学的に有意な共変量であった。BKZ 160mg Q4W を投与した時の Week 16 の ACR50 改善達成確率は、男性被験者で 0.51 及び女性被験者で 0.38 であった（CL0540 Figure 30）。この結果は PK における差というよりも PD に関連した性別効果によると思われる。

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 併合解析（2.2.5 項）から、男性と女性の CL/F に臨床的に意味のある差は認められなかった（CL0538 Section 5.3.2 及び Figure 14）。このため、性別に関連した PK の変動は、ACR50 改善達成確率の変動に影響せず、性別による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.3 人種及び民族

UP0042 試験で、日本人及び白人被験者の PK が同様であることが示された（初回承認申請資料 M2.7.2）。

これらの結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく過去の母集団 PK 解析からも確認され（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.1 及び M2.7.2.3.4.3）、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 併合解析での一致する結果により、更に裏付けられた（2.2.5.1 項）。日本人被験者及び中国人／その他のアジア人被験者の CL/F は白人被験者（黒人及びその他の人種と併合）と比較してそれぞれ 24%及び 14%高いことが示された。しかし、日本人被験者及び中国人／その他のアジア人被験者の体重が白人被験者と比較して低いことを

考慮すると、これらの人種間の曝露量は同程度であった（表 2-2）。このため、ACR50 改善率の人種間の差は予測されなかった。

したがって、すべてのデータに基づくと、人種及び民族による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.4 腎機能障害

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

3.4.5 肝機能障害

肝機能障害が BKZ の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした試験は実施しなかった。BKZ はモノクローナル抗体であり、肝代謝は予測されていない（Wang et al, 2008）。このため、肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施しなかった。PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析（2.2.5.1 項）から、ベースラインの肝機能マーカー（ALT 及び総ビリルビン）による BKZ の CL/F への臨床的に意味のある影響はないことが示された（CL0538 Section 5.3.2 及び Figure 14）。

3.4.6 体重

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析では（2.2.5.1 項）、BKZ の CL/F 及び V/F は体重の増加に伴い上昇することが示された［体重の中央値 84.0kg（範囲：37.0～237kg）］（CL0538 Table 8）。BKZ 160mg Q4W を投与した時の定常状態の AUC を、体重 84.0kg の典型的な被験者と比較したシミュレーションでは、体重 122kg（データセットの体重の 95 パーセンタイル）の被験者の AUC は約 30%減少し、体重 57kg（データセットの体重の 5 パーセンタイル）の被験者の AUC は約 50%増加すると予測された（CL0538 Figure 15）。中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく過去の母集団 PK 解析からも、同様の結果が報告された（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.1）。

PsA を有する被験者では、体重の増加に伴い曝露量が減少することが予測されたが、BKZ 160mg Q4W を皮下投与した時の Week 16 の ACR50 改善率に臨床的に意味のある変化は予測されなかった（2.2.5.2.1 項）。このため、PsA 患者では体重による用量調整の必要はないと考えられる。しかし、皮疹を有する PsA 被験者を対象とした PASI 改善プロファイルのシミュレーション結果から（2.2.5.2.2 項）、体重 120kg 以上の被験者は体重 120kg 未満の被験者と比較して、予測された Week 48 の PASI90 改善率が約 12%低くなることが示された（CL0540 Table 21）。この結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした過去の PASI 改善率に関する PK/PD 解析によって更に裏付けられた。過去の PK/PD 解析からは、体重が 120kg 以上の一部の被験者では、16 週間の初期治療以降も BKZ 320mg Q4W を継続投与することで BKZ 320mg Q8W 投与を超える更なるベネフィットが得られる可能性があることが示されている（初回承認申請資料 M2.7.2 図 2-15）。このため、中等度～重度の皮疹を有する一部の PsA 患者では、PASI90 又はそれ以上の改善を達成するために、維持期間に BKZ 320mg Q4W を継続投与することでベネフィットを得られる可能性がある。

3.4.7 抗 BKZ 抗体及び中和抗体

抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性が、PsA を有する被験者の有効性（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。

第 III 相臨床試験の免疫原性の併合データに関するすべての評価を ISI Section 6.3 及び ISI Update Section 6.3 に示した。要約については 3.6 項に示した。

3.4.8 ベースラインの高感度 C 反応性蛋白

ACR 改善率に関する母集団 PK/PD 解析では（2.2.5.2.1 項）、ベースラインの hs-CRP は E_{max} に対する統計学的に有意な共変量であり、ベースラインの hs-CRP の上昇に伴い ACR 改善率が上昇することが示された。BKZ 160mg Q4W を投与した時の Week 16 の ACR50 改善達成確率は、hs-CRP が 6mg/L 未満の被験者で 0.41 及び hs-CRP が 6mg/L 以上の被験者で 0.48 であった（CL0540 Figure 30）。ベースラインの hs-CRP の差は、リウマチ性疾患重症度の差を反映している可能性があり、ベースラインの hs-CRP が高値であるほどベースラインの疾患重症度が高いことを示す可能性がある（Houttekiet et al, 2022）。PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 併合解析では（2.2.5 項）、ベースラインの hs-CRP による BKZ の PK への影響は臨床的に意味のあるものではなく、典型的な被験者と比較した時の PK パラメータ及び曝露比の 95%信頼区間は、0.8～1.25 の範囲内であった。このため、ベースラインの hs-CRP による ACR 改善率への影響は PK により左右されることはないと考えられる。

3.4.9 罹病期間

PsA を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験データに基づく母集団 PK/PD 併合解析（2.2.5.2.1 項）で、罹病期間［中央値：4.53 年（範囲：0～55.9 年）］（CL0540 Table 12）は ACR 改善達成確率及び E_{max} のいずれにも重要な影響を及ぼさないことが示された（CL0540 Section 5.2.3）。

3.4.10 疾患適応症

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした母集団 PK 併合解析（2.2.5.1 項）で、PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者間で、BKZ の CL/F、V/F 及び F_{rel} に臨床的に意味のある変化は認められなかった（CL0538 Section 5.3.2 及び Figure 14）。

3.5 BKZ の薬物動態及び薬力学に与える外因性要因の影響

3.5.1 薬物相互作用

BKZ の作用機序並びに他の IL-17 及び IL-23 阻害薬を用いて実施された試験の結果を踏まえると、シトクロム P450 で代謝される併用薬の曝露量への影響は小さいと予測された。このため、BKZ の薬物相互作用試験は実施しなかった。BKZ の薬物相互作用試験を未実施とした論理的根拠については、初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.1.1 に示した。

3.5.1.1 併用薬との相互作用

母集団 PK 解析から、リウマチ性疾患に対する適応のある薬剤（MTX、副腎皮質ステロイド又は cDMARD）の BKZ との併用は、BKZ の CL/F へ統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された（CL0538 Section 5.3.1）。また、これらの併用薬の使用は ACR 改善達成確率及び E_{max} へ統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された（CL0540 Section 5.2.3）。

3.5.2 過去の生物学的製剤の使用

過去の生物学的製剤の使用について、母集団 PK 及び PK/PD 解析で検討した。

PsA、axSpA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 併合解析では（2.2.5.1 項）、過去の生物学的製剤の使用は BKZ の CL/F 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（CL0538 Section 5.3.1 及び Figure 14）。

また、PA0010 試験には bDMARD による治療経験のない被験者を、PA0011 試験には 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被験者を組み入れた。PA0010 試験に組み入れられた bDMARD による治療経験のない被験者と PA0011 試験に組み入れられた過去の TNFα 阻害薬治療で効果不十分又は不耐容の被験者間で、血漿中 BKZ 濃度は全体的に同程度であることが示された（表 5-1）。これにより、過去の TNFα 阻害薬の使用及び TNFα 阻害薬に対する不十分な臨床反応は BKZ の PK に影響を及ぼさないことが更に裏付けられた。

また、ACR 改善率に関する PK/PD モデルから、過去の生物学的製剤の使用による ACR 改善達成確率及び E_{max} への統計学的に有意な影響はないことが示された（CL0540 Section 5.2.3）。

3.5.3 インフルエンザワクチンとの併用

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（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.3）。ワクチン接種前に BKZ 320mg の投与を受けた被験者集団と BKZ の投与を受けなかった被験者集団で、セロコンバーション反応が認められた被験者の割合に重要な差は認められなかった。

3.6 免疫原性

3.6.1 全体集団

第 III 相臨床試験の免疫原性の併合データのすべての評価を ISI に示した。安全性の併合については、併合する臨床試験、投与群及び投与期間の定義を ISAP-PsA Table 3-3 に示した。

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

BKZ に対する免疫反応に影響を及ぼす可能性のある内因性要因（すなわち、製剤に関連した要因）には標的物質の性質、構造、製造工程及び剤形が含まれる。開発プログラムを通じて、BKZ の標的物質の可溶性の性質から BKZ は免疫原性リスクが低いと考えられた。免疫原性リスクの低さは BKZ がヒト化抗体であることからも予測される。その他の製剤に関連した要因については、

原薬製造工程並びに原薬と製剤の出荷及び安定性試験を通じて、適切に管理及びモニタリングされたと考えられた。

尋常性乾癬を適応症とした臨床開発プログラムで認められたように、ほとんどの外因性要因（すなわち、患者及び治療に関連した要因）は BKZ の免疫原性に影響を及ぼさない。BKZ の複数回投与を評価した第 II 相臨床試験では、低用量（160mg Q4W 未満）の投与を受けた被験者で抗 BKZ 抗体発現率が高い傾向があった。入手可能なデータに基づいた BKZ を 1 年間投与した場合の抗 BKZ 抗体の発現率は、尋常性乾癬を有する被験者（BKZ 320mg Q4W/Q8W 投与）と PsA 及び axSpA を有する被験者（BKZ 160mg Q4W 投与）で同程度であることが示された。治験薬投与前の抗 BKZ 抗体の保有並びに過去の薬剤及び併用薬は、PsA 及び axSpA を有する被験者の BKZ の免疫原性に全く影響を及ぼさないか、限定的な影響しか及ぼさないことが示された。

すべての臨床試験で抗 BKZ 抗体の有無を評価した。抗 BKZ 抗体アッセイ法が開発され、後続の試験のため必要に応じて更なる最適化が行われた。第 III 相臨床試験では、抗 BKZ 抗体によって BKZ の標的である IL-17 との結合が中和されるか否かを評価するため、抗 BKZ 抗体アッセイ法に IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーに特異的な競合リガンド結合中和抗体アッセイ法が更に補完された。

3.6.2 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の免疫原性

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。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。

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。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。

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 抗体及び中和抗体の発現状況による有効性への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（2.2.5.2 項）。また、抗 BKZ 抗体及び中和抗体陽性は 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増加も認められなかった。

総じて、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。

3.7 用法・用量（案）の設定根拠

予定される臨床用法・用量の選択では、多くの 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（遺伝子組み換え）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

3.7.1 乾癬性関節炎患者に対する用法・用量（案）

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 投与で治療初期の主要評価項目（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 投与を受けた被験者で 43.7%、PBO 投与を受けた被験者で 8.9%であった（名目上の $p<0.001$、ISE-PsA Section 5.2.1.1）。同様に、ベースラインに病変 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 投与を受けた被験者で 64.6%、PBO 投与を受けた被験者で 4.4%であった（名目上の $p<0.001$、ISE-PsA Section 5.2.2.2）。

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）、Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index カテゴリー、ヒト白血球抗原-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（2.2.5.2.1 項）。血漿中 BKZ 濃度及び BKZ 用量に対する Week 16 の ACR20/50/70 改善率の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（図 2-9 及び図 2-10）。

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、有害事象及び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（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）。したがって、安全性、有効性及び PK/PD の臨床データに基づき、PsA を有する成人患者に対する BKZ の推奨用法・用量として BKZ 160mg Q4W 投与を選択することは妥当であると考えられた。

3.7.2 中等度～重度の皮疹を有する乾癬性関節炎患者に対する用法・用量（案）

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が行う。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全体的アプローチが可能となる。PsA 患者の皮膚症状の治療は、Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis ガイドライン及び欧州リウマチ学会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。

3.7.2.1 乾癬性関節炎における臨床試験及び PK/PD モデル解析の結果

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（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）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 投与を受けた被験者が、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 投与を用いた 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～重度の皮疹を有している 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 2-11 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 PASI 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。

2.2.5.1 項及び 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、3.7.1 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（PA0008 CSR Section 11）。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）。

3.7.2.2 尋常性乾癬における臨床試験及び PK/PD モデル解析の結果

3.7.2.1 項に示した結果は、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 Q8W 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。第 III 相臨床試験では、治療初期の 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）。中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 III 相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）。

3.7.2.3 中等度～重度の尋常性乾癬患者に対する用法・用量（案）による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 投与時の定常状態の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の分布に十分な重なりが認められた（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。すなわち、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。

3.7.2.4 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。

3.7.2.4.1 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]。

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. 特別な試験

該当なし

5. 付録

試験のデザイン及び主な結果を表 5-1（第 II 相及び第 III 相臨床試験）に示した。第 III 相臨床試験の DV0004 試験については M2.7.1.2.2 項及び M2.7.1.3.3 項に示した。第 I 相臨床試験の RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 試験については初回承認申請資料 M2.7.1 表 4-6、UP0008 試験、PA0007 試験、UP0042 試験及び UP0034 試験については初回承認申請資料 M2.7.2 表 5-1 に示した。第 II 相及び第 III 相臨床試験の PS0010 試験、PS0011 試験、PS0016 試験、PS0018 試験、PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験及び PS0014 試験については初回承認申請資料 M2.7.2 表 5-2 に示した。

また、2.2.4 項に示した第 II 相臨床試験データに基づく ACR 改善率及び PASI 改善率に関する母集団 PK/PD モデルのパラメータについては、それぞれ表 5-2 及び表 5-3 に示した。

[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。

表 5-1 臨床薬理の評価に用いた乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma Concentration (μg/mL) (geometric mean and geometric CV %) [N]				
PA0008	Phase 2b/ study participants with active PsA	Randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, dose-ranging study to investigate efficacy, safety, PK, and PD. At Week 12, participants receiving PBO or BKZ 16mg were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Results shown here include only participants initially randomized to the respective dosing regimen.	16mg Q4W sc	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
				0.702 (113.6) [39]	0.663 (104.5) [39]	0.467 (111.2) [38]	0.634 (132.5) [39]	0.707 (138.8) [39]
			160mg Q4W sc	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
				11.14 (37.1) [41]	9.319 (35.2) [41]	5.739 (43.8) [40]	8.231 (47.0) [41]	8.492 (56.6) [41]
				Week 16	Week 20	Week 24	Week 36	Week 48
				9.777 (66.7) [40]	8.154 (128.4) [40]	8.736 (83.0) [39]	9.221 (95.5) [39]	8.982 (119.2) [39]
			160mg w/LD Q4W sc	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
				20.99 (66.6) [41]	17.61 (62.2) [41]	11.61 (77.1) [41]	11.37 (69.5) [39]	10.68 (83.2) [38]
				Week 16	Week 20	Week 24	Week 36	Week 48
				9.729 (118.4) [38]	10.81 (50.3) [37]	11.17 (54.6) [36]	10.64 (61.0) [33]	9.249 (109.3) [34]
			320mg Q4W sc	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
				19.93 (50.6) [41]	16.87 (40.8) [41]	9.762 (93.7) [41]	16.40 (52.0) [41]	19.44 (53.2) [41]
				Week 16	Week 20	Week 24	Week 36	Week 48
				20.89 (56.7) [41]	19.34 (61.8) [40]	20.63 (57.5) [40]	20.83 (57.6) [39]	19.16 (90.8) [40]
PA0009	Phase 2b/ study participants with PsA who completed PA0008	OLE study to assess long-term safety, tolerability, and efficacy in participants who completed PA0008	160mg sc Q4W (participants who received 160mg at completion of PA0008)	Entry Visit	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
				10.67 (55.5) [102]	9.568 (53.2) [105]	9.267 (64.0) [101]	10.21 (53.6) [96]	10.27 (55.4) [100]
				Week 72	Week 96	Week 104	SFU	
				9.345 (91.2) [97]	10.06 (68.4) [97]	10.78 (55.3) [85]	NC (NC) [95]	
			160mg sc Q4W (participants who received 320mg at completion of PA0008)	Entry Visit	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
				22.50 (62.9) [72]	10.66 (55.5) [72]	9.742 (84.6) [68]	9.999 (54.7) [71]	8.731 (112.7) [68]
				Week 72	Week 96	Week 104	SFU	
				9.286 (94.8) [67]	10.88 (61.1) [63]	10.99 (52.2) [59]	0.4822 (152.9) [67]	
			160mg sc Q4W (total, regardless of treatment group at	Entry Visit	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
				14.53 (73.2) [174]	9.998 (54.3) [177]	9.455 (72.3) [169]	10.12 (53.9) [167]	9.615 (79.9) [168]

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma Concentration (µg/mL) (geometric mean and geometric CV %) [N]				
			completion of PA0008)	Week 72	Week 96	Week 104	SFU	
				9.321 (92.3) [164]	10.38 (65.5) [160]	10.87 (53.8) [144]	0.4296 (141.2) [162]	
PA0010	Phase 3/ study participants with active PsA who are bDMARD-naïve	Randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, noninferential active reference (adalimumab) study to evaluate efficacy and safety	BKZ 160mg Q4W throughout the study (N=431), PBO for the first 16 weeks followed by BKZ 160mg Q4W (N=281), or adalimumab 40mg Q2W administered according to the labeling recommendations throughout the study (N=140)	· Overall, 4 study participants were excluded from the PK-PPS, all due to not having PK samples taken. The geometric mean plasma bimekizumab concentrations increased over time and a steady state was achieved by Week 16 of dosing with BKZ 160mg Q4W. Concentrations were within the expected ranges at each visit, and the approach to steady-state was consistent with the expectations for bimekizumab as a drug with linear PK. · In the bimekizumab 160mg Q4W group, plasma trough concentrations (geometric mean [geometric CV%]) were 10.372µg/mL (61.4%) and 10.688µg/mL (59.2%) at Week 16 and Week 52, respectively. A 1.58-fold accumulation in geometric mean trough plasma bimekizumab concentration was observed between Week 4 and Week 16, consistent with the expected accumulation of bimekizumab concentrations with repeat dosing. · In the placebo/bimekizumab 160mg Q4W group, once study participants switched to bimekizumab treatment, the concentrations of bimekizumab followed similar trends with study participants randomized to bimekizumab 160mg Q4W at Baseline. At Week 20, equivalent to 4 weeks after bimekizumab treatment initiation, the geometric mean (geometric CV%) plasma bimekizumab trough concentration was 5.988µg/mL (63.3%). The geometric mean (geometric CV%) plasma bimekizumab trough concentration was 10.713µg/mL (52.7%) at Week 52 (equivalent to 36 weeks after bimekizumab treatment initiation). · Plasma bimekizumab concentrations observed in Japanese study participants were generally comparable with those observed in the overall study population following dosing with bimekizumab 160mg Q4W. Due to the small number of Japanese study participants (N=14), comparisons to the overall population should be interpreted with caution.				

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma Concentration (µg/mL) (geometric mean and geometric CV %) [N]
PA0011	Phase 3/ study participants with active PsA with inadequate response or intolerance to 1 or 2 TNFα inhibitors for either PsA or PSO	Randomized, double-blind, PBO-controlled study to evaluate efficacy and safety	BKZ 160mg sc Q4W (N=267) or PBO (N=133)	· One study participant was excluded from the PK-PPS due to an IPD that affected the concentration of bimekizumab in the PK sample. The geometric mean plasma bimekizumab concentrations increased over time and a steady state was achieved by Week 16 of dosing with bimekizumab 160mg Q4W. Concentrations were within the expected ranges at each visit, and the approach to steady-state was consistent with the expectations for bimekizumab as a drug with linear PK. · In the bimekizumab 160mg Q4W group, plasma trough concentrations were (geometric mean [geometric CV%]) 5.517µg/mL (51.3%) at Week 4, 8.114µg/mL (72.2%) at Week 12, and 8.284µg/mL (70.8%) at Week 16. A 1.50-fold accumulation in geometric mean trough plasma bimekizumab concentration was observed between Week 4 and Week 16, consistent with the expected accumulation of bimekizumab concentrations with repeat dosing. · Plasma bimekizumab concentrations observed in Japanese study participants were overall comparable with those observed in the overall study population following dosing with bimekizumab 160mg Q4W. Due to the small number of Japanese study participants (N=8), comparisons with the overall study population should be interpreted with caution.

bDMARD=biologic disease-modifying antirheumatic drug; BKZ=bimekizumab; CSR=clinical study report; C_{trough}=trough concentration; CV=coefficient of variation; IPD=important protocol deviation; LD=loading dose; NC=not calculable (due to the majority of concentrations being below the bioanalytical assay limit of quantification); OLE=open-label extension; PBO=placebo; PK=pharmacokinetic; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks; sc=subcutaneous; SFU=Safety Follow-up; TNFα=tumor necrosis factor α

Data sources: PA0008 CSR Amendment 1 Table 6.1.1; PA0009 CSR Table 6.1.1; PA0010 Final CSR Table 9.1.1.1; PA0010 Final CSR Table 9.1.1.1.J; PA0011 CSR Table 9.1.1.1; PA0011 CSR Table 9.1.1.1.J

表 5-2 ACR20/50/70 改善率に関する薬物動態／薬力学最終モデルのパラメータ–CL0464 解析

Parameter description	Estimate	RSE (%)
DIFF1 (Difference in threshold for ACR20 from ACR50)	2.1	8.8%
B2 (Threshold on ACR50)	-1.01	67.6%
DIFF3 (Difference in threshold for ACR50 from ACR70)	1.64	11.8%
SLP (Rate of placebo effect change)	0.0259	45.6%
EC_{50} (ng/mL)	976	53.4%
K_{out} (Disease ameliorisation rate)	0.189	44.9%
DE (Maximal drug effect parameter)	1.62	41.4%
COEFF PACR==0 (COEFF if Previous ACR==0)	-2.34	24.9%
COEFF PACR==1 (COEFF if Previous ACR==1)	-1.42	40.4%
COEFF PACR==2(COEFF if Previous ACR==2)	-0.771	69.6%
B2BTJC1 (Effect of Baseline tender joint count on B2)	0.0325	74.8%
IIV on threshold on ACR50	2.2	35.2%
IIV on maximal drug effect parameter	0.402	54.2%

ACR20/50/70=American College of Rheumatology 20%, 50%, and 70% response criteria; EC_{50}=concentration at half maximum effect; IIV=interindividual variability; K_{out}=first-order removal rate constant; RSE=relative standard error
Data source: CL0464 Table 6

表 5-3 PASI 改善率に関する薬物動態／薬力学最終モデルのパラメータ–CL0463 解析

Parameter description	Estimate	RSE (%)
Baseline PASI (TypBASE)	4	7.65
Placebo effect (P_{max}) [a]	0 FIX	-
Turnout half-life	8.57	9.88
EC_{50} (ng/mL)	1130	21.23
Additive error	0.443	5.53
Weight on turnout half-life	1.46	36.5
Random effects	Omega estimates	RSE (%)
IIV on Baseline	0.739	14.75
IIV on placebo [a]	0.387	60.46
IIV on EC_{50}	3.55	19.127
IIV on turnout half-life	0.212	37.7

EC_{50}=concentration at half maximum effect; IIV=interindividual variability; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; RSE=relative standard error
a Parameter in logit scale.
Data source: CL0463 Table 5-3

目次

1. 背景及び概観 8
1.1 緒言 8
1.2 BKZ の薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要 9
1.3 臨床薬理評価 11
1.3.1 薬物動態評価 11
1.3.2 薬力学評価 11
1.3.3 安全性評価 11
1.3.4 抗薬物抗体評価 12
1.3.5 中和抗体評価 12
1.4 BKZ の臨床薬理評価のまとめ 12
2. 個々の試験結果の要約 13
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 13
2.2 臨床薬理試験 14
2.2.1 第 I 相臨床試験 14
2.2.1.1 UP0067 試験［UP0067 CSR］ 14
2.2.2 第 II 相臨床試験 16
2.2.2.1 AS0008 試験［AS0008 CSR］ 16
2.2.2.2 AS0009 試験［AS0009 CSR］ 19
2.2.2.3 AS0013 試験［AS0013 CSR］ 20
2.2.3 第 III 相臨床試験 22
2.2.3.1 AS0010 試験［AS0010 Final CSR］ 22
2.2.3.2 AS0011 試験［AS0011 Final CSR］ 24
2.2.4 第 II 相臨床試験のデータに基づく母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析 26
2.2.4.1 CL0536 解析：BKZ の母集団薬物動態モデル 26
2.2.4.2 CL0536 解析：ASAS 改善率に関する BKZ の母集団薬物動態／薬力学モデル 26
2.2.5 第 II 相及び第 III 相臨床試験の全データに基づく母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析 27
2.2.5.1 CL0538 解析：体軸性脊椎関節炎、乾癬性関節炎及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の全データに基づく母集団薬物動態解析 28
2.2.5.2 CL0539 解析：体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした ASAS 改善率に関する BKZ の母集団薬物動態／薬力学解析 32
2.2.6 BKZ の曝露-安全性解析 35
2.2.7 人種及び民族 39
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 40
3.1 健康被験者と体軸性脊椎関節炎を有する被験者の単回投与後の薬物動態の比較 40
3.2 QTc 及び安全性に関する曝露-反応 41
3.3 BKZ の薬力学 41
3.4 BKZ の薬物動態及び薬力学に及ぼす内因性要因の影響 41
3.4.1 年齢 41
3.4.2 性別 42
3.4.3 人種及び民族 42
3.4.4 腎機能障害 42

3.4.5　肝機能障害 42
3.4.6　体重 43
3.4.7　抗 BKZ 抗体及び中和抗体 43
3.4.8　ベースラインの高感度 C 反応性蛋白 43
3.4.9　罹病期間 44
3.4.10　疾患適応症 44
3.5　BKZ の薬物動態及び薬力学に与える外因性要因の影響 44
3.5.1　薬物相互作用 44
3.5.1.1　併用薬との薬物相互作用 44
3.5.2　過去の生物学的製剤の使用 44
3.5.3　インフルエンザワクチンとの併用 44
3.6　免疫原性 45
3.6.1　全体集団 45
3.6.2　体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の免疫原性 45
3.7　用法・用量（案）の設定根拠 46
3.7.1　用法・用量（案） 46
4.　特別な試験 47
5.　付録 48

表

表 1-1　体軸性脊椎関節炎の臨床薬理評価に用いた試験の概要 10
表 2-1　BKZ の薬物動態パラメータ−UP0067 試験（PK-PPS） 15
表 2-2　体軸性脊椎関節炎、乾癬性関節炎及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく 母集団薬物動態最終モデルのパラメータ−CL0538 解析 29
表 2-3　BKZ 160mg を Q4W で 8 週間投与した場合の人種別の曝露量のシミュレーション−CL0538 解析 31
表 2-4　ASAS 改善率に関する PK/PD 最終モデルのパラメータ−CL0539 解析 32
表 2-5　BKZ 160mg Q4W を投与した場合の体重パーセンタイルで層別化した Week 16 の ASAS 改善率のシミュレーション−CL0539 解析 35
表 2-6　導入期間+維持期間に認められた Week 24 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象及び感染症に該当する有害事象（PT 別で発現率 5%以上）の 100 人年あたりの発現率（試験開始時に BKZ 投与に割り付けられた被験者が対象）−Pool SA2 37
表 2-7　導入期間+維持期間に認められた Week 52 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象及び感染症に該当する有害事象（PT 別で発現率 5%以上）の 100 人年あたりの発現率−Pool SA2 38
表 2-8　用量 160mg で標準化した BKZ の AUC 及び C_{max}（健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験）−PK-PPS 39
表 5-1　臨床薬理の評価に用いた体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした第 I 相臨床試験の概要 49
表 5-2　臨床薬理の評価に用いた体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要 49
表 5-3　体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験の母集団 PK モデルのパラメータ−CL0536 解析 53

表 5-4 第 II 相臨床試験の ASAS 改善率に関する最終モデルのパラメータ−CL0536 解析 53

図

図 2-1 血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値の時間推移−UP0067 試験（PK-PPS） 15
図 2-2 幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−AS0008 試験（PK-PPS） 17
図 2-3 幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−AS0008 試験（DBS*） 18
図 2-4 幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−AS0009 試験（SS） 20
図 2-5 幾何平均血漿中 BKZ 濃度（95%信頼区間）の時間推移−AS0013 試験（PK-PPS） 21
図 2-6 幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−AS0010 試験（PK-PPS） 23
図 2-7 幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−AS0011 試験（PK-PPS） 25
図 2-8 BKZ の用量群別の Week 12 の ASAS20 及び ASAS40 改善率の実測値とモデル予測値の比較−CL0536 解析 27
図 2-9 母集団薬物動態最終モデルを用いた典型的な被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した場合のパラメータ（C_{max}、C_{trough}、AUC 及び $t_{1/2}$）に対する共変量効果の フォレストプロット−CL0538 解析 30
図 2-10 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 33
図 2-11 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 34
図 2-12 用量で標準化した AUC 及び C_{max} の被験者別の測定値及び幾何平均値（健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験）−PK-PPS 40

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
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
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	強直性脊椎炎疾患活動性スコア
AUC	area under the plasma concentration time curve from time zero to infinity	0 から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{(0-14)}$	area under the plasma concentration time curve over the first 14 days	0 から治験薬投与後 14 日目までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{extr}	area under the plasma concentration time curve extrapolated from the time of last quantifiable concentration to infinity in percentage (%) of the AUC	最終濃度測定可能時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度時間曲線下面積の AUC に対するパーセンテージ
AUC_{ss}	area under the plasma concentration time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度時間曲線下面積
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	—
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
BLQ	below the lower limit of quantification	定量限界下限値未満
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max, ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態の最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
csDMARD	conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic 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
C_{trough}	trough concentration	血漿中濃度トラフ値
$C_{trough, ss}$	trough concentration at steady state	定常状態の血漿中濃度トラフ値
CV	coefficient of variation	変動係数
CZP	certolizumab pegol	セルトリズマブ ペゴル
DBS	Dose-Blind Set	用量盲検期間解析対象集団
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%効果濃度
E_{max}	maximal effect	最大効果
F_{rel}	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
hERG	human ether-a-go-go-related gene	—
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IIV	inter-individual variability	個体間変動
IL	interleukin	インターロイキン
IQR	inter-quartile range	四分位範囲
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

略語（略称）	内容	
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
K_a	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
K_{out}	first-order removal rate constant	一次消失速度定数
k_{tr}	rate constant between transit compartments	遷移コンパートメント間の速度定数
λ_z	apparent terminal elimination rate constant	見かけの終末相の消失速度定数
LD	loading dose	負荷用量
LLOQ	lower limit of quantification	定量限界下限値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NC	not calculable	算出不能
nr-axSpA	nonradiographic axSpA	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
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
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
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PK-PPS	Pharmacokinetic Per-Protocol Set	治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PSO	psoriasis	尋常性乾癬
PT	preferred term	基本語
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
Q8W	every 8 weeks	8 週間隔
QT	—	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
RSE	relative standard error	相対標準誤差
RUV	residual unexplained variability	説明できない残差変動
sc	subcutaneous	皮下投与
SD	standard deviation	標準偏差
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
SHR	shrinkage	—
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

略語（略称）	内容	
TN	[redacted] syringe	[redacted] シリンジ
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V/F	apparent volume of distribution	見かけの終末相の分布容積
WT	weight	体重

用語の定義

用語	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}
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 の点数スケール（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 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

1. 背景及び概観

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 に関わる臨床薬理試験の概要であり、PsA に関わる概要については、M2.7.2-PsA として別途取り纏めた。

1.1 緒言

ビメキズマブ（BKZ）は、インターロイキン（IL）-17A、IL-17F 及び IL-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（Ig）G1 サブクラスのヒト化完全長モノクローナル抗体である。この特性により、BKZ はセクキヌマブやイキセキズマブ（選択的抗 IL-17A モノクローナル抗体）及びブロダルマブ（抗 IL-17 受容体 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（Shah et al, 2020; Glatt et al, 2018）。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。AS を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験では良好な有効性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すことが確認されている（van der Heijde 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。

その他、PsA 及び axSpA（axSpA の臨床開発プログラムには、AS 及び nr-axSpA が含まれる）に対する開発を行っている。これと並行して、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 の臨床薬理プログラムでは、健康被験者及び axSpA、PsA 又は尋常性乾癬を有する被験者を対象に、BKZ の PK、PD、免疫原性、用量-曝露-反応関係及び用量-曝露-安全性特性を評価した。尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出した情報に関しては、本概要の関連する記載箇所に参照先を示した。

尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時までに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 M2.7.2.1.4 に要約した。axSpA を対象とした臨床薬理プログラムから得られた結果を含めて更新し、1.4 項に示した。これらの臨床薬理プログラムから得られた結果は、以下の検討に用いた。

- 申請予定の適応症に対する用量選択の裏付け
- 内因性要因（年齢、体重、人種、性別、抗 BKZ 抗体／中和抗体の発現状況、ベースラインの CRP、罹病期間及び疾患適応症）又は外因性要因（過去の生物学的製剤の使用及び併用薬）が BKZ の PK 及び臨床的有効性に及ぼす影響の検討、並びにこれらの要因が axSpA を対象とした第 III 相臨床試験で用いた用法・用量に及ぼす影響の評価
- 用量と曝露との関係性並びに曝露と臨床反応及び安全性との関係性の確立
- axSpA 患者を対象とした自己注射及び異なる投与部位への投与の裏付け（PsA を有する被験者を対象に自己皮下注射用製剤の臨床使用について検討したサブスタディから得られたデータを外挿）（M2.7.1.2.2 項）
- 免疫原性並びに免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響の評価［免疫原性に関する統合概要（ISI）］

また、承認審査期間中に、追加の安全性及び免疫原性データ［第 III 相臨床試験である AS0010 試験の最終データ（52 週完了時を含む、データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、2.2.3.1 項）及び AS0011 試験の最終データ（52 週完了時を含む、データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、2.2.3.2 項）、並びに両試験の 52 週評価後のデータカットオフ（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に基づき更新した Safety Update-axSpA 及び ISI Update］を提出し、本文書を更新した。

1.2 BKZ の薬物動態及び薬力学の評価に用いた臨床試験の概要

尋常性乾癬を適応症とした BKZ 初回承認申請時に提出及び記載した臨床試験の一覧は初回承認申請資料 M2.7.2 表 1-1 に示した。臨床薬理試験は以下に示した 4 試験であり、要約は初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1 に示した。

- 被験者の PK、PD 及び忍容性を主に評価した 2 試験（UP0008 試験及び PA0007 試験）
- 日本人被験者と白人被験者で BKZ の PK を比較した 1 試験（UP0042 試験）
- BKZ がインフルエンザワクチン抗体価に及ぼす影響を評価した 1 試験（UP0034 試験）

その他の 14 試験（生物薬剤学試験並びに有効性及び安全性試験）の試験結果から、BKZ の PK、PD 及び免疫原性を含むデータを補足的に示した。

- 生物薬剤学試験 5 試験（RA0124 試験、UP0031 試験、UP0033 試験、DV0002 試験及び DV0006 試験）（初回承認申請資料 M2.7.1）
- 有効性及び安全性試験 9 試験（PS0010 試験、PS0011 試験、PS0016 試験、PS0018 試験、PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験、PS0014 試験及び PS0015 試験）（初回承認申請資料 M2.7.3、M2.7.4）

axSpA を対象とした BKZ 臨床開発プログラムに用いた臨床試験、及び尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出されていない試験の一覧を、表 1-1 に示した。

- 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）から、BKZ の PK、PD 及び免疫原性に関する補助的データが得られた。これらの臨床試験の試験デザイン及び主な結果を表 5-2 に示した。また、これらの臨床試験の概要は、M2.7.3-axSpA 及び M2.7.4-axSpA に示した
  - すべての第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験の AS0011 試験は、AS を有する被験者を対象とした。第 III 相臨床試験の AS0010 試験は、nr-axSpA を有する被験者を対象とした
- 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（UP0067 試験）を、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、本概要に要約した（2.2.1 項、表 5-1）
- 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（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。M2.7.1 に記載のとおり、DV0004 試験の結果は axSpA 患者集団へ外挿可能であると考えられる

血漿中 BKZ 濃度と ASAS の分類基準に基づく改善率の間の用量-曝露-反応関係の確立のため、母集団 PK 及び PK/PD 解析を行い、第 II 相臨床試験終了時に完了した（CL0536 解析、2.2.4 項）。その後、中等度～重度の尋常性乾癬（尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に提出した臨床試験）、axSpA 及び PsA を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験を含む母集団 PK 併合解析を行い、本概要に示した（CL0538 解析、2.2.5.1 項）。また、axSpA を有する被験者での血漿中 BKZ 濃度と ASAS 改善率間の曝露-反応関係を確立するため、母集団 PK/PD 解析を行った（CL0539 解析、2.2.5.2 項）。

免疫原性の全評価及び免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について ISI 及び ISI Update に示し、その要約を 3.6 項に示した。

各臨床試験の原薬及び製剤に関連する情報は M2.7.1 表 1-1 に示した。血漿中 BKZ 濃度及び抗 BKZ 抗体の測定に用いた生物学的分析法は M2.7.1 表 1-2 及び ISI Section 6.1 に示した。

表 1-1　体軸性脊椎関節炎の臨床薬理評価に用いた試験の概要

試験番号	目的	母集団 PK 解析	母集団 PK/PD 解析 [a]	PK 検体採取方法
健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験				
UP0067	中国人健康被験者を対象に安全性、忍容性及び PK を評価する単回投与試験			Intensive
axSpA を有する被験者を対象とした第 II 相有効性及び安全性臨床試験				
AS0008 (第 II 相)	AS を有する被験者を対象に有効性、安全性、PK 及び PD を評価する用量設定試験	X[b]	X[c]	Sparse
AS0009 (第 IIb 相)	AS0008 試験を完了した被験者を対象に長期安全性、有効性及び PK を評価する継続投与試験			Sparse
AS0013 (第 IIa 相)	AS を有する被験者を対象に BKZ の安全性及び有効性をセルトリズマブ ペゴルと比較し評価する探索的試験	X[b]		Sparse
axSpA を有する被験者を対象とした第 III 相有効性及び安全性臨床試験				
AS0010	nr-axSpA を有する被験者を対象に BKZ と PBO を比較する PBO 対照試験	X[b]	X[c]	Sparse

試験番号	目的	母集団 PK 解析	母集団 PK/PD 解析 [a]	PK 検体採取方法
AS0011	AS を有する被験者を対象に BKZ と PBO を比較する PBO 対照試験	X[b]	X[c]	Sparse
axSpA の臨床薬理評価に用いた PsA を有する被験者を対象としたその他の臨床試験				
DV0004	自己皮下注射用製剤の臨床使用を評価する PA0012 試験のサブスタディ			Sparse

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

a PD or efficacy data were collected in these studies.
b CL0538: Population PK analysis of bimekizumab in participants with axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis.
c CL0539: Population PK-PD modeling of ASAS response following bimekizumab subcutaneous administration in participants with axSpA.

1.3 臨床薬理評価

1.3.1 薬物動態評価

BKZ の PK を評価するため、第 I 相～第 III 相臨床試験で血漿中 BKZ 濃度測定用の血液検体を採取した。各試験の PK 測定用検体の採取方法（intensive 又は sparse）を表 1-1 に示した。各試験で用いた BKZ の分析方法の詳細は、M2.7.1.1.2.1 項に示した。個々の試験の PK 解析方法の詳細は、個々の CSR に示した。

第 I 相臨床試験の UP0067 試験では、頻回採血で採取した個々の血漿中 BKZ 濃度時間データを、ノンコンパートメント法を用いた PK 解析方法で解析した。主要な PK パラメータとして、AUC、C_{max} 及び t_{max} を算出した。

axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験では、ほとんどの PK 測定用検体を治験薬投与前に採取し、血漿中 BKZ 濃度トラフ値を算出した。これらの試験で得られた血漿中 BKZ 濃度のデータから記述統計量を算出し、axSpA、PsA 及び中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした母集団 PK 併合解析にも含めた（CL0538 解析、2.2.5.1 項）。また、axSpA を有する被験者を対象とした母集団 PK/PD 解析のため、得られた PK パラメータを PD データセットに併合した（CL0539 解析、2.2.5.2 項）。母集団 PK 及び PK/PD 解析共に、非線形混合効果モデルを用いて解析した。

1.3.2 薬力学評価

axSpA を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験では、ASAS 改善率により測定された臨床反応を PD 評価に用いた。これらの試験で収集したバイオマーカーデータは、探索的データとした。ASAS 改善率の統計解析に加え、曝露-反応関係の確立のため母集団 PK/PD 解析を実施し（2.2.4 項、2.2.5 項）、axSpA 患者に対する申請予定の用法・用量の妥当性を裏付けた（3.7 項）。

1.3.3 安全性評価

安全性評価の要約は、M2.7.4-axSpA に示した。本概要に含めた安全性データは、治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の評価、並びにバイタルサイン、心電図、臨床検査値、自殺傾向（コロンビア自殺評価スケールを使用）及びうつ病（不安及びうつのスクリーニング尺度又はこころとからだの質問票を使用）の評価であった。

1.3.4 抗薬物抗体評価

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

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

1.3.5 中和抗体評価

axSpA を有する被験者から検出された抗 BKZ 抗体によって BKZ の標的である IL-17 との結合が中和されるか否かを判定するため、尋常性乾癬を対象とした臨床開発プログラムで開発された 2 つの競合リガンド結合アッセイ法を使用し、axSpA 及び PsA を有する被験者の検体中のマトリックスに対するバリデーションを追加で行った（第 III 相臨床試験のみで実施）。中和抗体分析法の詳細、並びに中和抗体が PK、安全性及び有効性に及ぼす影響は ISI 及び ISI Update に示した。

1.4 BKZ の臨床薬理評価のまとめ

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及び PsA を適応症とした臨床薬理プログラムから得られた主な結果を以下に示した。

- 製造工程、製剤処方、投与部位、自己投与及び包装形態が BKZ の PK に影響を及ぼすことはなかった。そのため、BKZ は PK への影響なく患者による自己投与が可能であることが示された（M2.7.1、初回承認申請資料 M2.7.1）
- BKZ の PK は、健康被験者及び尋常性乾癬を有する被験者で同様であった（CL0485 解析、初回承認申請資料 M2.7.2.3.1）
- 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では、皮下投与後の BKZ のバイオアベイラビリティは 70.1%であった（CL0453 解析、初回承認申請資料 M2.7.1.2.3.1）
- 健康被験者を対象とした単回投与試験では、検討した用量範囲（80～320mg）で BKZ の PK は線形性を示し、$t_{1/2}$ は用量に依存せず 19～26 日の範囲内であった（CL0485 解析、初回承認申請資料 M2.7.2.3.1）
- 健康被験者では、BKZ 用量がインフルエンザワクチン接種による抗体産生に影響を及ぼすことはなかった（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.3）

axSpA を適応症とした臨床薬理プログラムから得られた主な結果を以下に示した。

- 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
- CL0538 解析の母集団 PK 解析の結果、axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する体重 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 と推定された。axSpA、PsA 及び尋常性乾癬被験者の $t_{1/2}$ は 22.5 日であった

- axSpA を有する被験者では、抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性による BKZ の有効性（Week 52 までの ASAS40 改善率で評価）及び安全性プロファイルへの影響は、臨床的に重要なものではなかった
- 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［従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（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。その結果、体重が CL/F 及び V/F に影響し、人種が CL/F に潜在的に影響することを除き、その他の共変量（抗 BKZ 抗体／中和抗体の発現状況及び抗 BKZ 抗体価を含む）が PK パラメータ及び定常状態での曝露（AUC、C_{max}、血漿中 BKZ 濃度トラフ値及び $t_{1/2}$）に及ぼす影響は、臨床的に意味のあるものではなかった。このため、これらの共変量は母集団 PK 最終モデルに含めなかった
- 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
- 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 用量を 4 週間隔（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 CL/F に対する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
- 血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、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

2. 個々の試験結果の要約

第 I 相臨床試験である UP0067 試験のデザイン及び主な結果を 2.2.1 項に示した。尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請及び本承認申請で、BKZ の臨床薬理プロファイルの裏付けに用いたその他の第 I 相臨床試験（UP0008 試験、PA0007 試験、UP0042 試験及び UP0034 試験）のデザイン及び主な結果は、初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1 に示した。また、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臨床試験の主な PK 及び PD の結果を、それぞれ 2.2.2 項及び 2.2.3 項に示した。個々の試験の免疫原性の結果は、各 CSR 及び ISI 及び ISI Update に示した。ISI 及び ISI Update には、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から得られた抗 BKZ 抗体及び中和抗体の結果も要約した。

第 II 相臨床試験のデータに基づく母集団 PK 解析及び ASAS 改善率の母集団 PK/PD 解析（CL0536 解析）を、それぞれ 2.2.4.1 項及び 2.2.4.2 項に示した。第 III 相臨床試験のデータを更新した母集団 PK 解析及び母集団 PK/PD 解析（CL0538 解析及び CL0539 解析）を、それぞれ 2.2.5.1 項及び 2.2.5.2 項に示した。

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

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

2.2 臨床薬理試験

2.2.1 第 I 相臨床試験

BKZ の第 I 相臨床試験には、UP0008 試験（First-in-Human 試験）、RA0124 試験（絶対的バイオアベイラビリティ試験）及び UP0031 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）、UP0033 試験（生物学的同等性試験）、UP0042 試験（日本人及び白人健康被験者を対象とした試験）、UP0067 試験（中国人健康被験者を対象とした試験）、並びに UP0034 試験（インフルエンザワクチン試験）が含まれた。また、PA0007 試験（PsA を有する被験者を対象とした試験）も実施された。

UP0067 試験を除く各試験の詳細は、初回承認申請資料 M2.7.2 表 5-1 に示した。UP0008 試験、PA0007 試験、UP0042 試験及び UP0034 試験の結果の要約は、それぞれ初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1.1、M2.7.2.2.2.1.2、M2.7.2.2.2.1.3 及び M2.7.2.2.2.1.4 に示した。RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 試験の結果の要約は、それぞれ初回承認申請資料 M2.7.1.2.1.1、M2.7.1.2.1.2 及び M2.7.1.2.1.3 に示した。UP0067 試験の詳細を表 5-1 に示し、以下に要約を示した。

2.2.1.1 UP0067 試験［UP0067 CSR］

本試験は、中国人健康被験者を対象に、BKZ を単回皮下投与した時の PK、安全性及び忍容性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照試験であった。BKZ 用量として 160mg（7 例）及び 320mg（11 例）を単回皮下投与した。

2.2.1.1.1 薬物動態の結果

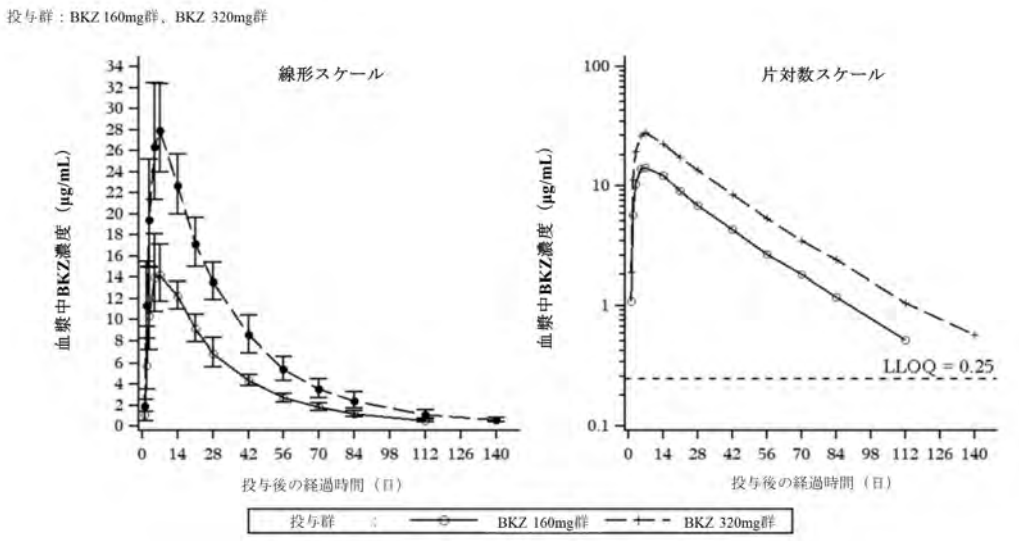
血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値の時間推移を図 2-1 に、BKZ の薬物動態パラメータを表 2-1 に示した。

血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値の時間推移には、160～320mg の BKZ 用量で用量増加に伴う濃度上昇及び線形の消失相が認められた。

中国人健康被験者を対象に BKZ を 160～320mg の用量範囲で投与した時の AUC 及び C_{max} は用量比例的であった。体重で標準化した AUC 及び C_{max} からも用量比例性が確認された（UP0067 CSR Section 8.1.2.3）。

検討した BKZ 用量範囲で、t_{max}、V/F、$t_{1/2}$ 及び CL/F は一定であり、用量依存性は認められなかった。

図 2-1 血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値の時間推移–UP0067 試験（PK-PPS）



幾何平均値±95%信頼区間
BKZ：ビメキズマブ、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: LLOQ=0.25μg/mL
Note: Geometric mean and 95% confidence interval were only calculated if at least two-thirds of the data were above the LLOQ at the respective time point and if n≥4.
Data source: UP0067 CSR Figure 1.2

表 2-1 BKZ の薬物動態パラメーター–UP0067 試験（PK-PPS）

パラメータ (単位)	統計量	BKZ 160mg 群 N=7	BKZ 320mg 群 N=11
AUC (day*μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	511.7 13.9	998.5 23.7
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (day*μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	495.7 14.6	974.1 23.6
$AUC_{(0\text{-}14)}$ (day*μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	169.2 20.7	321.8 23.8
AUC_{extr} (%)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	3.022 30.2	2.143 54.3
C_{max} (μg/mL)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	14.97 21.6	28.52 24.0
t_{max} (day)	中央値 最小値, 最大値	6.015 4.03, 13.1	6.012 3.99, 13.1
$t_{1/2}$ (day)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	21.88 8.8	23.37 16.9
V/F (L)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	9.869 16.2	10.81 20.1
CL/F (L/day)	幾何平均値 幾何変動係数 (%)	0.3127 13.9	0.3205 23.7

BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Descriptive statistics are only calculated if at least 2/3 of the parameters are properly determined parameters (ie, calculable and nonflagged).
Note: Slope selection for derivation of λ_z and related parameters (AUC, AUC_{extr}, CL/F, $t_{1/2}$, and V/F) was done via best fit.
Note: For t_{max} only n, median, minimum, and maximum will be reported.
Data sources: UP0067 CSR Table 4.1.1 and Table 4.1.2

2.2.1.1.2 結論

中国人健康被験者に BKZ を単回皮下投与した時の PK は線形であり、160～320mg の用量範囲で曝露量は用量比例的であった。

2.2.2 第 II 相臨床試験

2.2.2.1 AS0008 試験［AS0008 CSR］

本試験は、AS を有する外国人被験者を対象に、BKZ の有効性、安全性、PK 及び PD を PBO と比較して評価する第 IIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定試験であり、第 III 相臨床試験の用量及び臨床的指標の選択の方向付けのために実施した。被験者は盲検下で以下のいずれかの投与群に 1：1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けられ、PBO 又は BKZ を Q4W で 12 週間投与した。

- PBO 群：PBO を Q4W で皮下投与（60 例）
- BKZ 16mg 群：BKZ 16mg を Q4W で皮下投与（61 例）
- BKZ 64mg 群：BKZ 64mg を Q4W で皮下投与（61 例）
- BKZ 160mg 群：BKZ 160mg を Q4W で皮下投与（60 例）
- BKZ 320mg 群：BKZ 320mg を Q4W で皮下投与（61 例）

12 週間の二重盲検期間の後、被験者は用量盲検期間（36 週間）に移行し、以下の BKZ 投与に割り付けられた。

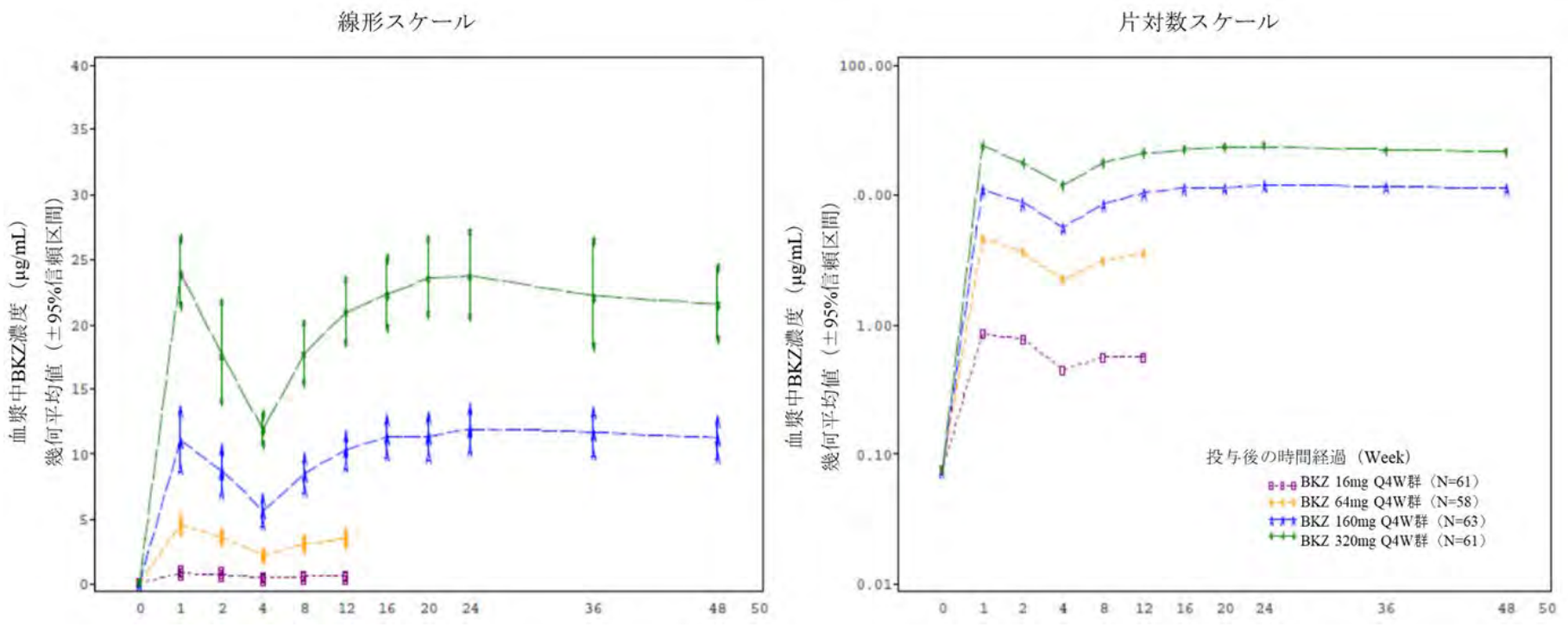
- 二重盲検期間に PBO 群、BKZ 16mg 群又は BKZ 64mg 群であった被験者（各 60 例、58 例及び 59 例）を、BKZ 160mg Q4W 投与又は BKZ 320mg Q4W 投与に 1：1 の割合で再無作為化（二重盲検期間の投与群別ではなく、すべての被験者を 1：1 の割合で再無作為化した）
- 二重盲検期間に BKZ 160mg 群であった被験者（58 例）は、BKZ 160mg Q4W 投与を継続
- 二重盲検期間に BKZ 320mg 群であった被験者（61 例）は、BKZ 320mg Q4W 投与を継続

2.2.2.1.1 薬物動態の結果

幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移を図 2-2 及び図 2-3 に示した。

血漿中 BKZ 濃度の幾何平均値は、16～320mg の用量範囲で用量依存的に上昇した。BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群（Week 12 後も二重盲検期間の投与を継続した投与群）の血漿中 BKZ 濃度は、Week 16～20 の間に定常状態に達した。試験開始時に PBO 群、BKZ 16mg 群及び BKZ 64mg 群に割り付けられた被験者でも同様の結果が確認され、Week 12 に BKZ 160mg 又は BKZ 320mg 投与に再割り付けされた後の血漿中 BKZ 濃度は、Week 20 までに定常状態に達した。

図 2-2 幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移–AS0008 試験（PK-PPS）



BKZ：ビメキズマブ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団

Note: Study participants were allocated to the treatment group at Baseline.

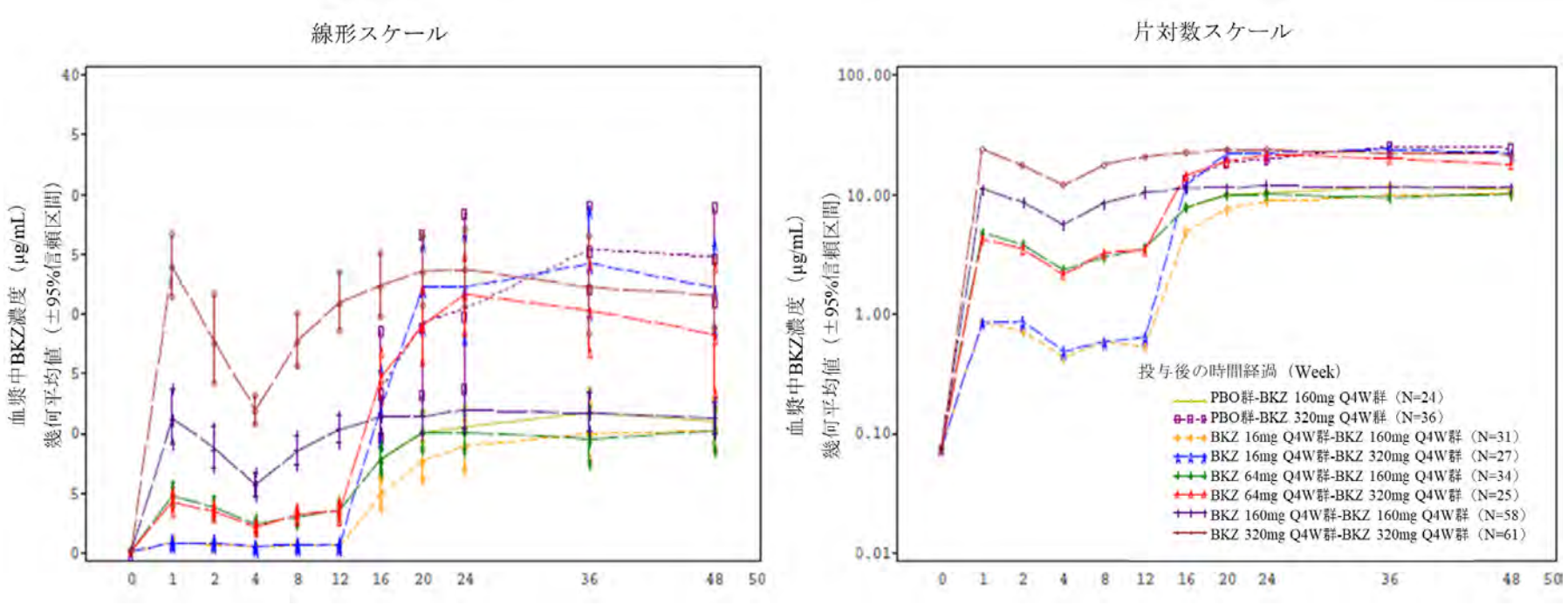
Note: At Week 12, placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were rerandomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg or BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.

Note: Study participants [redacted], [redacted], and [redacted] received at least 1 dose of BKZ 160mg instead of BKZ 64mg during the Double-blind Period. Study participant [redacted] received BKZ 320mg instead of BKZ 160mg on Visit 10. Study participant [redacted] received BKZ 16mg instead of BKZ 160mg on Visit 2 (Baseline). The assessments after the study participants received incorrect dose were excluded from the analysis.

Note: Samples collected at Weeks 4, 8, and 12 were trough samples collected immediately prior to dosing; therefore, concentrations in these samples were not comparable to concentrations in the postdose samples collected at Weeks 1 and 2.

Data source: AS0008 CSR Figure 2.1

図 2-3　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移–AS0008 試験（DBS*）



BKZ：ビメキズマブ、DBS：用量盲検期間解析対象集団、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団

Note: * indicates that a subset from the DBS was used. The subset contained study participants who were part of the PK-PPS and the DBS.

Note: At Week 12, placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were rerandomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Study participants randomized to BKZ 160mg or BKZ 320mg at Baseline were not rerandomized at Week 12 and remained on their original treatment.

Note: Study participants [redacted], [redacted], and [redacted] received at least 1 dose of BKZ 160mg instead of BKZ 64mg during the Double-blind Period. Study participant [redacted] received BKZ 320mg instead of BKZ 160mg on Visit 10. Study participant [redacted] received BKZ 16mg instead of BKZ 160mg on Visit 2. The assessments after the study participants received incorrect dose were excluded from the analysis.

Note: Samples collected at Weeks 4, 8, and 12 were trough samples collected immediately prior to dosing; therefore, concentrations in these samples were not comparable to concentrations in the postdose samples collected at Weeks 1 and 2.

Data source: AS0008 CSR Figure 2.2

2.2.2.1.2 薬力学の結果

本試験の PD の探索的評価項目は、IL-17A/F シグナル経路及び AS 病態に関連するサイトカインの濃度［IL-17A、IL-17F、IL-23、IL-6 及び腫瘍壊死因子（TNF）α を含むが、これに限らない］であった。十分なデータ数が得られた時点で評価したところ、二重盲検期間にいずれの BKZ 用量又は投与期間でも、測定したサイトカイン又はケモカインに臨床的に意義のある変化は認められなかった（AS0008 CSR Section 9.2）。

BKZ の臨床開発プログラム全体を通じて、臨床反応を PD マーカーとして用いた。BKZ を 16～320mg の用量範囲で Q4W で投与した結果、Week 12 の ASAS40 改善率に統計学的に有意な用量反応性が認められた。この用量反応性は、BKZ 160mg まで線形であった。詳細は、M2.7.3-axSpA 2.2.1 項に示した。

本試験の二重盲検期間のデータを用いた PK/PD モデルで、ASAS 改善率に対する曝露-反応関係の最大効果（E_{max}）が示唆され、第 III 相臨床試験の用法・用量に BKZ 160mg Q4W を選択することの妥当性が裏付けられた（2.2.4 項）。

2.2.2.1.3 結論

AS を有する外国人被験者に、BKZ を検討した用量範囲（16～320mg）で Q4W で皮下投与した結果、血漿中 BKZ 濃度は用量依存的に上昇した。BKZ 初回投与から 16～20 週間後までに、血漿中 BKZ 濃度は定常状態に達した。検討した用量範囲（16～320mg）で BKZ を Q4W で投与した結果、Week 12 の ASAS40 改善率に統計学的に有意な用量反応性が認められ、この用量反応性は 160mg までの BKZ 用量で線形であった。

2.2.2.2 AS0009 試験［AS0009 CSR］

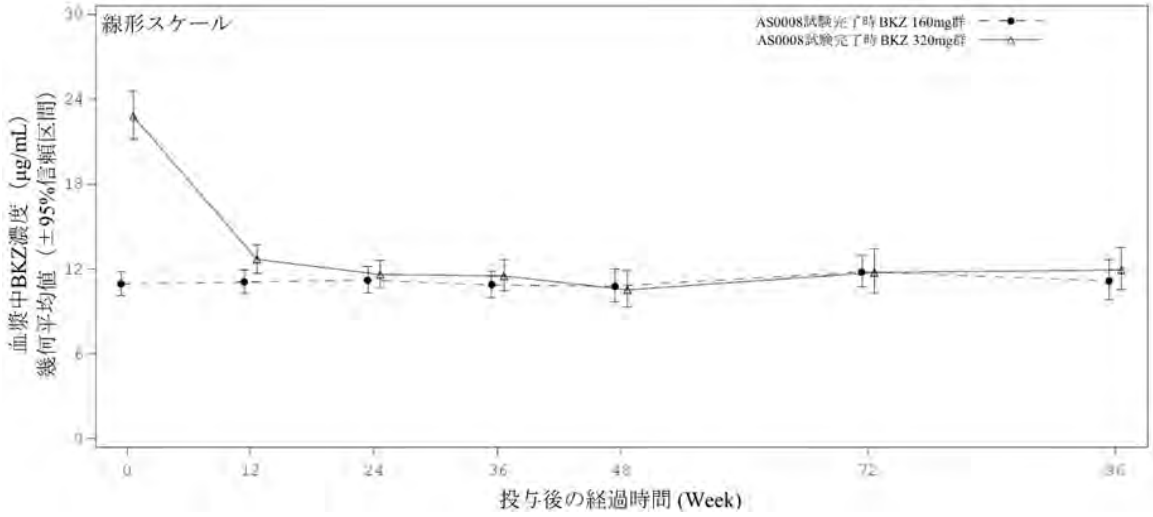
AS0008 試験の 48 週間の治療期間完了時、適格な被験者は本試験（多施設共同、非盲検、継続投与試験）への参加を可とした。本試験では AS を有する被験者を対象に、BKZ を 208 週まで（約 4 年間）長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価した。本試験期間中、すべての被験者に対して BKZ 160mg を Q4W で投与した。本試験には 256 例が参加した。すべての参加被験者が Week 108 の評価を完了した時点で、安全性、有効性、PK 及び免疫原性の中間解析を実施した（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。以下に示した結果は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のデータに基づき作成された Week 108 の中間報告書から得られたものである。

2.2.2.2.1 薬物動態の結果

幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移を図 2-4 に示した。

AS0008 試験で BKZ 160mg を投与された被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、本試験で定常状態を維持した。予想されたとおり、本試験の組入れ来院時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、AS0008 試験で BKZ 160mg を投与された被験者（10.93μg/mL）と比較して BKZ 320mg を投与された被験者（22.81μg/mL）で約 2 倍高かった。AS0008 試験で BKZ 320mg を投与された被験者の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は、本試験の Week 24 までに 11.61μg/mL に低下し、その後は一定の値を維持したことから、BKZ 160mg 投与時の定常状態に達したことが示された。

図 2-4　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−AS0009 試験（SS）



BKZ：ビメキズマブ、BLQ：定量限界下限値未満、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、SS：安全性解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125ug/mL in the calculations of geometric mean and CIs. Geometric CIs were not displayed when n≤3 at a given time point.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective time point and was not displayed when n<3.
Note: Figure was by actual treatment group at completion of AS0008; all study participants received BKZ 160mg Q4W in AS0009.
Data source: AS0009 CSR Figure 6.1.1

2.2.2.2.2　薬力学の結果

BKZ の臨床開発プログラム全体を通じて、臨床反応を PD マーカーとして用いた。本試験の BKZ 160mg Q4W の長期投与では、AS0008 試験完了時に認められた ASAS40 改善率の AS0008 試験のベースラインからの上昇が、本試験のすべての評価時点（Week 108 まで）を通じて一貫して維持された。本試験での有効性の改善は、AS0008 試験完了時に BKZ 320mg を投与された被験者と BKZ 160mg を投与された被験者で同程度に維持され、BKZ 320mg Q4W から BKZ 160mg Q4W への用量変更に伴う有効性の低下は認められなかった。詳細は、M2.7.3-axSpA 2.3.1 項に示した。

2.2.2.2.3　結論

AS0008 試験で BKZ 320mg Q4W を投与された被験者の血漿中 BKZ 濃度は、本試験で BKZ 160mg 投与時の定常状態に達した。AS0008 試験での BKZ 用量に関わらず、幾何平均血漿中 BKZ 濃度は BKZ 160mg Q4W 投与時の濃度と同程度となり、本試験期間を通じて維持された。BKZ 160mg Q4W の長期投与では、AS0008 試験完了時に認められた ASAS40 改善率の AS0008 試験のベースラインからの上昇が、本試験のすべての評価時点（約 2 年間）を通じて一貫して維持された。

2.2.2.3　AS0013 試験［AS0013 CSR］

本試験は、AS を有する外国人被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性をセルトリズマブ ペゴル（CZP）と比較し評価する第 IIa 相、多施設共同、被験者／医師盲検、無作為化、並行群間試験であった。被験者を BKZ 群［Week 0～10 に BKZ 160mg を 2 週間隔（Q2W）で皮下投与（ベースライン、Week 2 及び Week 4 には PBO を追加で投与）］又は CZP 群（Week 0、2 及び 4 に負荷投与として CZP 400mg を Q2W で皮下投与、Week 6～10 に CZP 200mg を Q2W で皮下投与）に 2：1

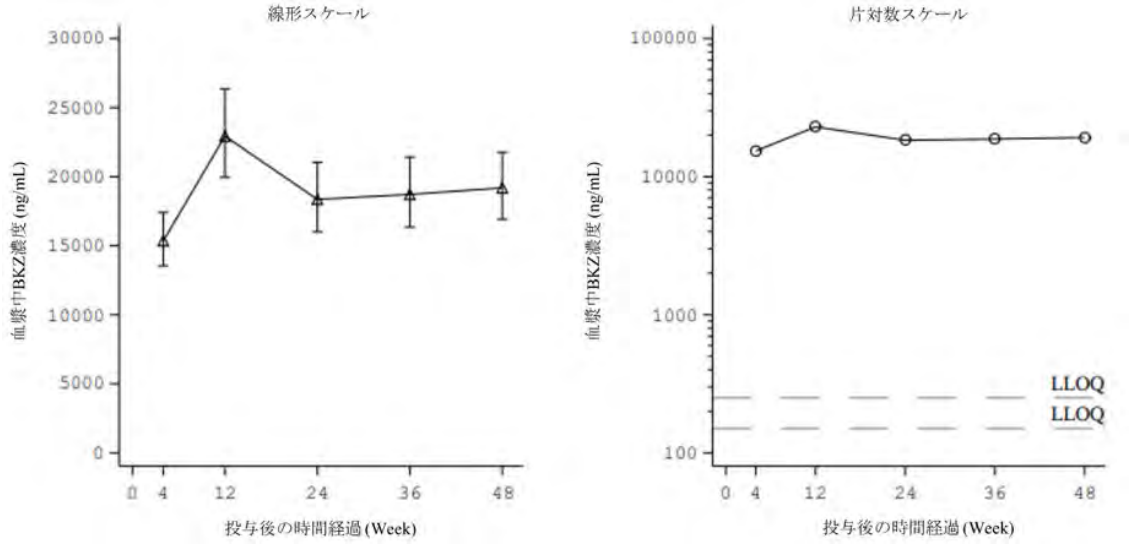
の割合で無作為に割り付けた。BKZ 群及び CZP 群の無作為化例数は、それぞれ 51 例及び 25 例であった。12 週間の治療期間の後、被験者は 36 週間の治療継続期間に移行し、BKZ 群には BKZ 320mg、CZP 群には CZP 400mg を、いずれも Week 12～44 まで Q4W で皮下投与した。治療継続期間移行例は、BKZ 群 49 例、CZP 群 24 例であった。

2.2.2.3.1　薬物動態の結果

幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移を図 2-5 に示した。

全体的に、血漿中 BKZ 濃度のトラフ値は治療期間及び治療継続期間を通して BKZ の用量及び投与頻度（BKZ 160mg Q2W～320mg Q4W）を反映した。BKZ を Q4W で投与した時の血漿中濃度トラフ値は、Week 24 までに定常状態に達した。また、Week 48 の血漿中 BKZ 濃度は、BKZ 320mg を Q4W で投与した過去の試験のデータと一致した。

図 2-5　幾何平均血漿中 BKZ 濃度（95%信頼区間）の時間推移−AS0013 試験（PK-PPS）



BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Two assays were used in this study. For the first assay (first 74 samples) LLOQ=150ng/mL and for the second assay (all subsequent samples) LLOQ=250ng/mL.
Note: Geometric mean and 95% CI were only calculated if at least two thirds of the data were above LLOQ at the respective timepoint.
Data source: AS0013 CSR Figure 1.2.1

2.2.2.3.2　薬力学の結果

BKZ の臨床開発プログラム全体を通じて、臨床反応を PD マーカーとして用いた。本試験の有効性主要評価項目は、Week 12 の強直性脊椎炎疾患活動性スコア（ASDAS）のベースラインからの変化量であった。BKZ 群と CZP 群の ASDAS の変化量の投与群間差は、事前に定義した概念実証の閾値には達しなかったが、全体的な有効性の結果より、いずれの薬剤も AS を有する被験者に対して有益であることが支持された。詳細は、M2.7.3-axSpA 2.4.1 項に示した。

2.2.2.3.3 結論

BKZ 320mg を Q4W で投与した時の血漿中濃度トラフ値は、Week 24 までに定常状態に達した。また、Week 48 の血漿中 BKZ 濃度は、BKZ 320mg を Q4W で投与した過去の試験のデータと一致した。BKZ 及び CZP 共に、本試験で検討された用量での有効性の結果は良好であった。

2.2.3 第 III 相臨床試験

承認申請時に提出した第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の報告書は、各試験の最後の被験者が Week 24 を完了した時点までの臨床データに基づく。Week 24 の解析では、Week 24 までのすべての有効性データ（主要評価時点である Week 16 の有効性データを含む）及び Week 24 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（Week 24 以降試験を継続し、安全性追跡調査期間に移行した被験者の安全性データを含む）について、各試験の統計解析計画書に規定される統計学的手法に従い評価した。これらの第 III 相臨床試験を完了した被験者は、非盲検継続投与試験（AS0014 試験）への参加を可とした。AS0014 試験で得られた臨床薬理の結果は、本概要で示すモデル解析には含まれない。

AS0010 試験及び AS0011 試験完了時点で最終報告書を作成し、本文書を更新した。

2.2.3.1 AS0010 試験［AS0010 Final CSR］

本試験は、nr-axSpA を有する被験者（X 線検査で axSpA の所見が認められない被験者）を対象に 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、PBO 対照試験であった。適格な被験者を BKZ 160mg Q4W 群（治療期間を通して BKZ 160mg を Q4W で皮下投与）又は PBO 群（試験開始後 16 週目まで PBO を皮下投与し、その後 BKZ 160mg を Q4W で皮下投与）のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割り付けた。BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の無作為化例数は、それぞれ 128 例及び 126 例であった。

2.2.3.1.1 薬物動態の結果

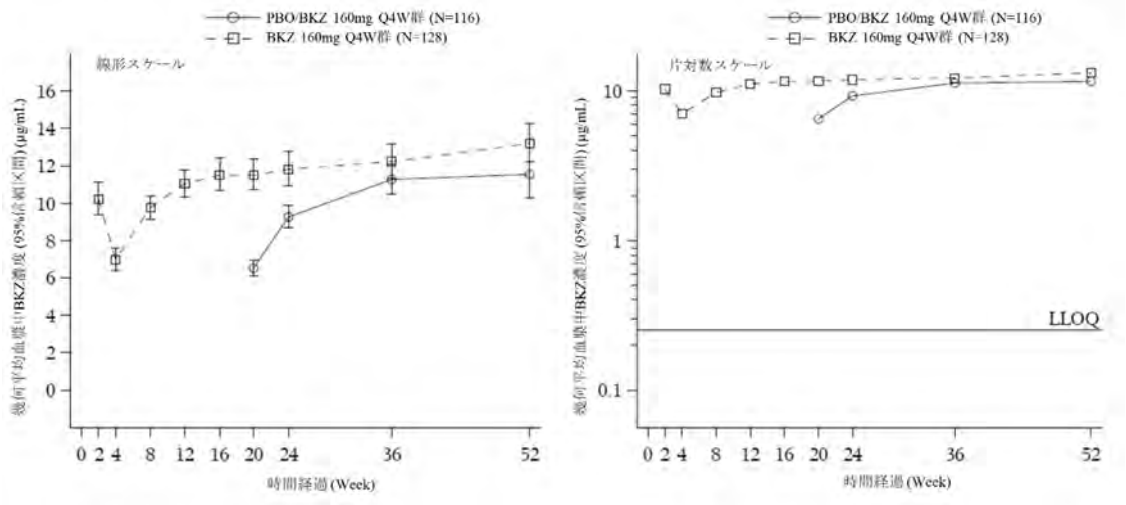
幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移を図 2-6 に示した。

全体的に、BKZ 160mg を Q4W で投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は時間推移に伴い上昇し、Week 16 までに定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であった。また、定常状態に達するまでの血漿中 BKZ 濃度の推移は、線形の PK を示す BKZ の特徴と一致した（AS0010 Final CSR Table 20.1.1）。定常状態（Week 16）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、Week 4 の 1.65 倍に上昇し、BKZ を Q4W で反復投与した場合から予想される血漿中濃度と一致した。BKZ 160mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は、Week 16 に 11.499μg/mL（43.6%）、Week 52 に 13.189μg/mL（40.5%）であり、定常状態の血漿中 BKZ 濃度は Week 52 まで維持された。

PBO/BKZ 160mg Q4W 群の BKZ 投与開始後の PK は、ベースラインに BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた被験者の PK と同様の傾向を示した。血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は、Week 24（PBO/BKZ 160mg Q4W 群の BKZ 投与開始から 8 週間後）に 9.252μg/mL（37.8%）であった。血漿中 BKZ 濃度トラフ値は Week 36（Week 24 の次の評価時点、BKZ 投与開始から 20 週間後）までに定常状態に達し、11.242μg/mL（39.3%）であった。

日本人集団の被験者数が 6 例と少なかったため、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た（AS0010 Final CSR Table 20.1.1.J）。

図 2-6　幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移–AS0010 試験（PK-PPS）



BLQ：定量限界下限値未満、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least two-thirds of the concentrations were quantified at the respective time point and n ≥3.
Data source: AS0010 Final CSR Figure 22.1

2.2.3.1.2　薬力学の結果

本試験では PD 解析（ASAS 改善率の評価を含む有効性解析を除く）を実施しなかった。本試験の有効性の結果については、母集団 PK/PD 併合解析（Week 52 データでの更新は実施せず）の結果に含めた（2.2.5 項）。

本試験の Week 16 の axSpA の重症度（ASAS40 改善率で評価）には、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16 から 52 まで ASAS40 改善率が更に上昇した。

PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、BKZ 投与に切替え後、Week 16 から 24 まで ASAS40 改善率の顕著な上昇が認められ、Week 52 までわずかに更なる上昇が認められた（AS0010 Final CSR Section 8.3.1）。

詳細は、M2.7.3-axSpA 2.1.1 項に示した。

BKZ 投与後の日本人集団（6 例）の有効性の結果は、BKZ を投与した全体集団の結果と一致した（M2.7.3-axSpA 3.4.1 項）。

2.2.3.1.3 結論

BKZ 160mg を Q4W で反復投与した時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は上昇し、トラフ値は Week 16 までに定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であり、Week 52 まで維持された。日本人集団（6 例）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た。

nr-axSpA を有する被験者を対象に有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）を評価した結果、PBO と比較して BKZ で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ 投与後の日本人集団（6 例）の有効性の結果は、BKZ を投与した全体集団の結果と一致した。

2.2.3.2 AS0011 試験［AS0011 Final CSR］

本試験は、AS を有する被験者（X 線検査で疾患の所見が認められる 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多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験であった。適格な被験者を BKZ 160mg Q4W 群（治療期間を通して BKZ 160mg を Q4W で皮下投与）又は PBO 群（試験開始後 16 週目まで PBO を皮下投与し、その後 BKZ 160mg を Q4W で皮下投与）のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割り付けた。BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の無作為化例数は、それぞれ 221 例及び 111 例であった。

2.2.3.2.1 薬物動態の結果

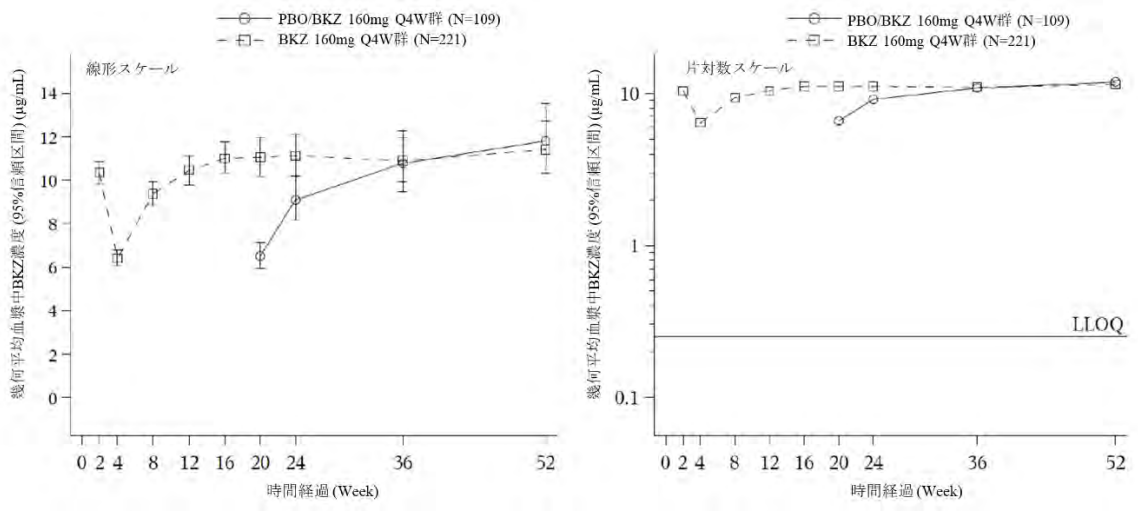
幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移を図 2-7 に示した。

全体的に、BKZ 160mg を Q4W で投与した時の血漿中 BKZ 濃度トラフ値は時間推移に伴い上昇し、Week 16 までに定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であった。また、定常状態に達するまでの血漿中 BKZ 濃度の推移は、線形の PK を示す BKZ の特徴と一致した（AS0011 Final CSR Table 20.1.1）。定常状態（Week 16）の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値は、Week 4 の 1.72 倍に上昇し、BKZ を Q4W で反復投与した場合から予想される血漿中濃度と一致した。BKZ 160mg Q4W 群の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は、Week 16 に 11.021μg/mL（49.6%）、Week 52 に 11.421μg/mL（81.1%）であり、定常状態の血漿中 BKZ 濃度は Week 52 まで維持された。

PBO/BKZ 160mg Q4W 群の BKZ 投与開始後の PK は、ベースラインに BKZ 160mg Q4W 群に割り付けられた被験者の PK と同様の傾向を示した。血漿中 BKZ 濃度トラフ値の幾何平均値（幾何変動係数）は、Week 24（PBO/BKZ 160mg Q4W 群の BKZ 投与開始から 8 週間後）で 9.102μg/mL（62.3%）であった（AS0011 Final CSR Table 20.1.1）。血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、Week 36（Week 24 の次の評価時点、BKZ 投与開始から 20 週間後）までに定常状態に達し、10.747μg/mL（73.0%）であった。

日本人集団の被験者数が 9 例と少なかったため、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た（AS0011 Final CSR Table 20.1.1.J）。

図 2-7 幾何平均血漿中 BKZ 濃度の時間推移−AS0011 試験（PK-PPS）



BLQ：定量限界下限値未満、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LLOQ：定量限界下限値、PBO：プラセボ、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
Note: Values BLQ were replaced by the value of LLOQ/2=0.125μg/mL in the calculations of geometric mean and CIs.
Note: Geometric mean was only calculated if at least 2/3 of the concentrations were quantified at the respective time point and n ≥3.
Data source: AS0011 Final CSR Figure 23.1

2.2.3.2.2 薬力学の結果

本試験では PD 解析（ASAS 改善率の評価を含む有効性解析を除く）を実施しなかった。本試験の有効性の結果については、母集団 PK/PD 併合解析（Week 52 データでの更新は実施せず）の結果に含めた（2.2.5 項）。

本試験の Week 16 の AS の重症度（ASAS40 改善率で評価）には、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16 から 52 まで ASAS40 改善率が更に上昇した。

PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、BKZ 投与に切替え後、Week 16 から 24 まで ASAS40 改善率の顕著な上昇が認められ、Week 52 まで更なる上昇が認められた（AS0011 Final CSR Section 8.3.1）。

詳細は、M2.7.3-axSpA 2.1.2 項に示した。

BKZ 投与後の日本人集団（9 例）の有効性の結果は、BKZ を投与した全体集団の結果と一致した（M2.7.3-axSpA 3.4.2 項）。

2.2.3.2.3 結論

BKZ 160mg を Q4W で反復投与した時の幾何平均血漿中 BKZ 濃度は上昇し、トラフ値は Week 16 までに定常状態に達した。各評価時点の血漿中 BKZ 濃度は予想された濃度範囲内であり、Week 52 まで維持された。日本人集団（9 例）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た。

AS を有する被験者を対象に有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）を評価した結果、PBO と比較して BKZ で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ 投与後の日本人集団（9 例）の有効性の結果は、BKZ を投与した全体集団の結果と一致した。

2.2.4 第 II 相臨床試験のデータに基づく母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析

2.2.4.1 CL0536 解析：BKZ の母集団薬物動態モデル

BKZ の母集団 PK 最終モデルのパラメータを表 5-3 に示した。

第 IIb 相臨床試験（AS0008 試験）のデータを用い、AS を有する被験者の母集団 PK モデルを開発した。解析には、12 週間の二重盲検期間のデータ及び 36 週間の用量盲検期間のデータカットオフ日までのデータを含めた。解析の詳細は、CL0536 報告書に示した。

母集団 PK 最終モデルは、中心コンパートメントからの線形の吸収及び線形の消失を仮定した 1-コンパートメントモデルであり、K_a、CL/F 及び V/F に個体間変動（IIV）を組み込んだ。モデルに含まれる共変量のうち、体重のみが CL/F 及び V/F に対する統計学的に有意な共変量であった。体重 78kg（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 0.313L/日、V/F は 11.6L と推定された。

2.2.4.2 CL0536 解析：ASAS 改善率に関する BKZ の母集団薬物動態／薬力学モデル

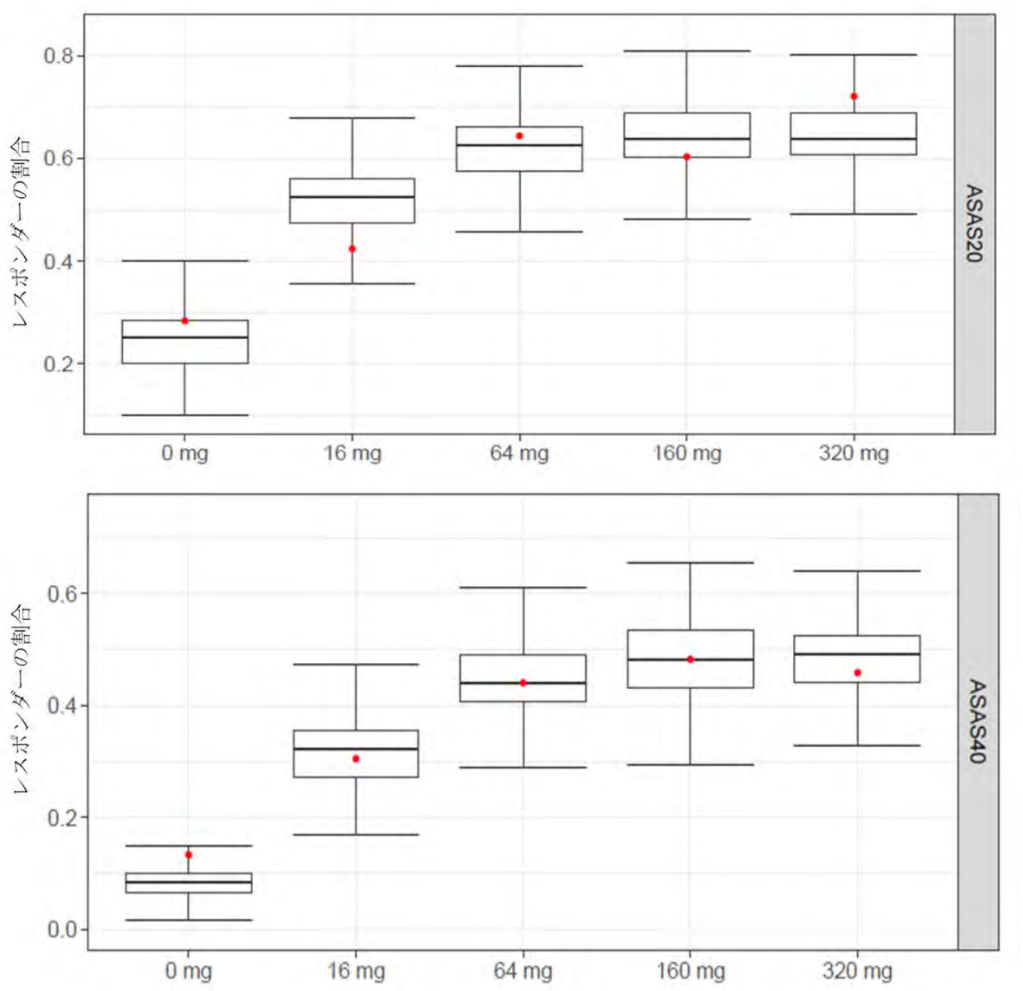
ASAS 改善率に関する最終モデルのパラメータを表 5-4 に示した。

BKZ と ASAS 改善率の経時的変化の間の用量-曝露-反応関係を確立するため、AS0008 試験の 12 週間の PBO 対照期間のデータを用い、母集団 PK/PD モデルを開発した（CL0536 報告書）。本解析は、axSpA を対象とした第 III 相ピボタル臨床試験で選択された用法・用量を裏付けるものであった。

303 例から得られた 1799 件の ASAS 改善率の実測値に基づき、ASAS 改善率に関する最終モデルを開発した。本モデルは、AS0008 試験の二重盲検期間（12 週間）の PBO 群及び実薬投与群に適合させた比例オッズモデルであった。本モデルは、開発の元となったデータを良好に記述し、AS0008 試験の用量盲検期間（12 週間の二重盲検期間の後に設定）に対する予測も適切であった。共変量［年齢、罹病期間、hs-CRP、1 週間あたりのメトトレキサート（MTX）の用量、体重、ベースラインの ASDAS、抗 BKZ 抗体、性別、MTX を除く csDMARD の過去の使用、ベースラインの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用並びに過去の TNF 阻害薬及び生物学的製剤の使用］について検討した結果、モデル適合性を著しく改善させる共変量は認められなかった。

Week 12 の ASAS20 及び ASAS40 改善率について、実測値とモデル予測値の比較を、BKZ の用量群別に図 2-8 に示した。図に示したプロットから、ASAS 改善率に関する最終モデルは Week 12 の用量-反応関係を良好に記述することが示された。また、ASAS レスポンダーの割合は、BKZ 用量の増量（16～160mg）に伴い増加したが、BKZ を 320mg に増量した場合には、明らかな増加は認められなかった。

図 2-8　BKZ の用量群別の Week 12 の ASAS20 及び ASAS40 改善率の実測値とモデル予測値の比較−CL0536 解析



BKZ：ビメキズマブ、IQR：四分位範囲
Note: The simulations were based on the AS0008 study participant population, dosing regimens, and sample size.
Note: The middle horizontal lines within the boxes represent the median fraction of participants predicted by the model, the lower and upper horizontal lines of the boxes represent the 25th and 75th percentiles predicted by the model; the lower and upper whiskers represent the smallest/highest prediction greater/less than or equal to lower/upper hinge ±1.5 times the IQR.
Note: The red points represent the observed fraction of study participants in the analysis data set.
Data sources: CL0536 PK/PD Report Figure S1 and Figure S2

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

CL0538 解析（axSpA、PsA 又は中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者に BKZ を投与した時の母集団 PK 解析）の結果を 2.2.5.1 項に示した。CL0539 解析（axSpA を有する被験者に BKZ を投与した時の ASAS 改善率に関する母集団 PK/PD 解析）の結果を 2.2.5.2 項に示した。これらのモデル解析は Week 24 データカットオフ日までのデータに基づくものであり、承認申請時から更新は実施していない。

2.2.5.1 CL0538 解析：体軸性脊椎関節炎、乾癬性関節炎及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の全データに基づく母集団薬物動態解析

axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 最終モデルのパラメータを表 2-2 に示した。

中等度～重度の尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験の PK データの初期解析は、記述統計量及び各疾患適応症データのモデル解析の両方を含んだ。尋常性乾癬、PsA 及び axSpA を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験のデータに基づく母集団 PK 解析で推定されたパラメータは、それぞれ CL0446 報告書、CL0464 報告書及び CL0536 報告書に示した。これらの解析から、血漿中 BKZ 濃度及び PK パラメータはいずれの疾患適応症でも一致しており、体重が CL/F 及び V/F に対する重要な共変量であることが示された。PK 及び共変量効果に対する理解を確かなものにするため、これらの疾患適応症の第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータを併合した母集団 PK 解析を行い、本承認申請資料で示した。本解析には、完了した第 II 相臨床試験 6 試験（PA0008 試験、AS0008 試験、AS0013 試験、PS0010 試験、PS0011 試験及び PS0016 試験）の最終データ、完了又は進行中の第 III 相臨床試験 6 試験（PA0010 試験、PA0011 試験、PA0012 試験、AS0010 試験、AS0011 試験及び PS0015 試験）から入手可能なデータ及び完了した第 III 相臨床試験 3 試験（PS0008 試験、PS0009 試験及び PS0013 試験）の最終データが含まれた。データセットには、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者 1809 例、PsA を有する被験者 1274 例及び axSpA を有する被験者 927 例から得られた、BKZ 16～480mg の用量範囲で反復投与した時の PK 測定値 33996 件が含まれた。

本解析の詳細は、CL0538 報告書に示した。

axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした母集団 PK 解析の主な結果は、尋常性乾癬を有する被験者のデータのみを用いた過去のモデル解析の結果と一致した（CL0485 解析、初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.1）。

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。2-コンパートメントモデルについても評価したが、データによる裏付けを得られなかった。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。CL/F 及び V/F に IIV を組み込んだ。基本モデルに IIV を伴う相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}）のパラメータを導入し、1 に固定した。これにより、BKZ の F_{rel} における疾患適応症と共変量別サブグループ間の潜在的な差を、更に探索することが可能となった。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。axSpA、PsA 又は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）。

表 2-2　体軸性脊椎関節炎、乾癬性関節炎及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団薬物動態最終モデルのパラメータ−CL0538 解析

目的関数値	99385.5			
条件数	7.6			
パラメータ	単位	値	RSE (%)	SHR (%)
CL/F	L/日	0.343	0.599	—
V/F	L	11.2	0.586	—
k_a	/日	0.693	4.78	—
F_{rel}		1.00	(固定)	—
CL/F：体重に対するアロメトリック指数		0.996	2.23	—
V/F：体重に対するアロメトリック指数		0.733	3.33	—
CL/F：日本人		0.235	12.0	—
CL/F：中国人及びその他のアジア人		0.133	22.3	—
CL/F の個体間変動	変動係数	0.198	1.97	21.9
V/F の個体間変動	変動係数	0.170	2.77	34.2
F_{rel} の個体間変動	変動係数	0.257	1.50	14.6
RUV の個体間変動	変動係数	0.402	1.23	5.44
RUV	変動係数	0.139	—	3.58

IIV：個体間変動、RSE：相対標準誤差、RUV：説明できない残差変動、SD：標準偏差、SHR：shrinkage、WT：体重
Note: The Akaike information criterion for the final model was 99409.52.
Note: The equations for the typical values of CL/F and V/F were CL/F=0.343*(WT/84)$^{0.996}$; V/F=11.2*(WT/84)$^{0.733}$.
Note: The effect of race on CL/F was calculated as a proportional change (1+final model value), compared to Caucasian, Black, or others.
The equations of the covariate effects are described in detail in CL0538 Appendix 4.3.4.
Note: The RSE for IIV and RUV parameters were reported on the approximate SD scale.
Data source: CL0538 Table 17

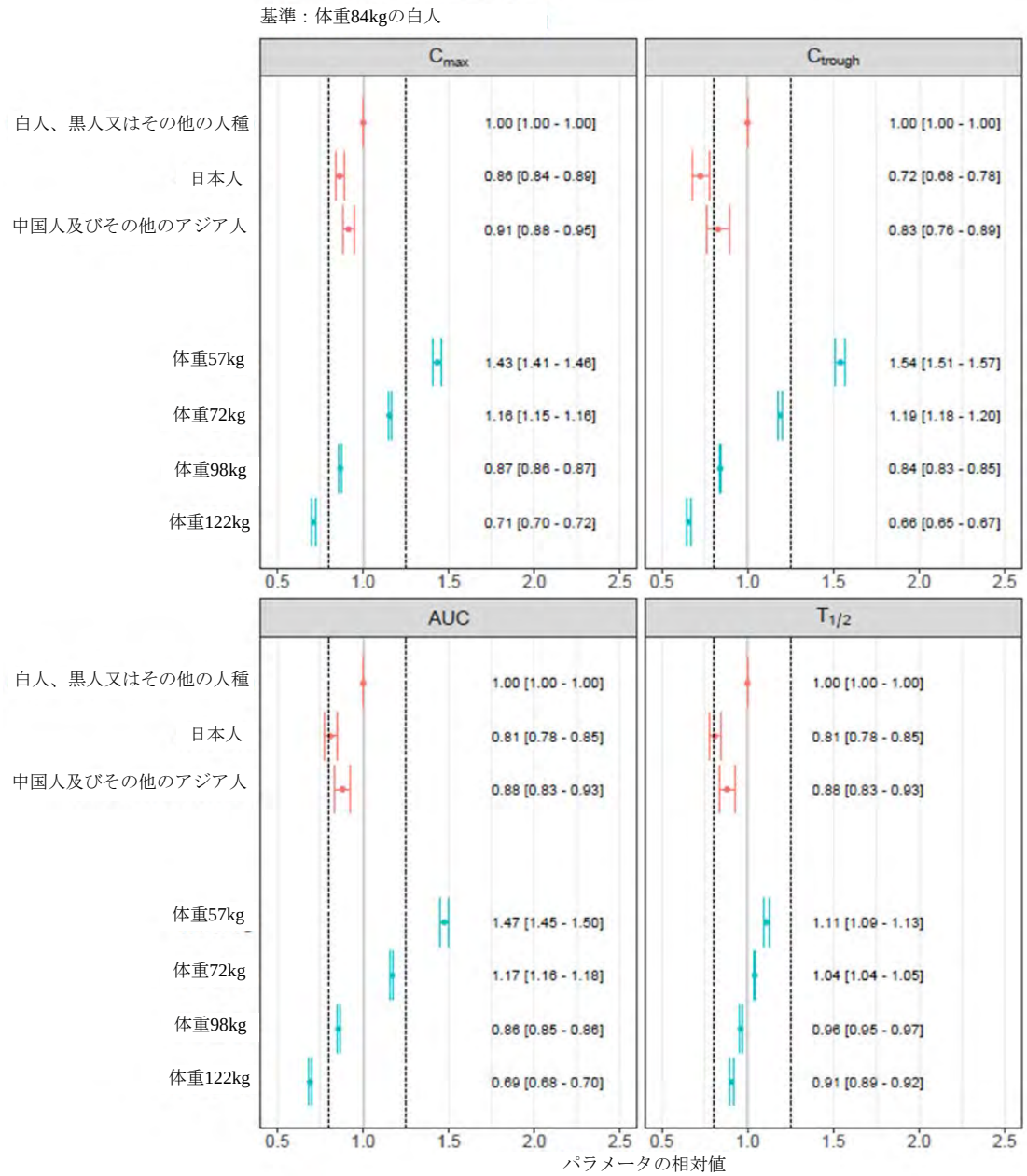
母集団 PK 解析で検討された共変量は CL0538 Table 12 に示した。本解析の大規模なデータセットでは、体重、人種、性別、年齢、過去の生物学的製剤の使用、ベースラインのビリルビン、ベースラインの hs-CRP 及び免疫原性（抗 BKZ 抗体／中和抗体の発現状況及び抗 BKZ 抗体価）は CL/F に対する統計学的に有意な共変量であった。体重は V/F に対する統計学的に有意な共変量であり、年齢及び疾患適応症は F_{rel} に対する統計学的に有意な共変量であった。CL/F 及び V/F に対する体重の共変量効果並びに CL/F に対する人種の共変量効果を除き、統計学的に有意な共変量値の変動に伴う PK パラメータ及び BKZ の曝露量の変動は、いずれも 20%未満であった（CL0538 Figure 14、Figure 15）。BKZ 160mg を Q4W で投与した時の、PK パラメータ及び BKZ の曝露比（典型的な被験者との比較）に対する統計学的に有意な共変量（体重及び人種を除く）の推定効果及びその 95%信頼区間は、0.8～1.25 の範囲内であった。

ASAS 改善率（axSpA を有する被験者に対する有効性主要評価項目）に関する母集団 PK/PD 解析では、BKZ の CL/F が 20%上昇した場合でも、BKZ 160mg Q4W 投与時の Week 16 の ASAS40 改善率の推定値（中央値）の低下はわずか（1.2%）であることが示された（2.2.5.2 項）。また、ASAS 改善率に関する母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションでは、体重の増加に伴う曝露量の 20%超の減少が ASAS40 及び ASAS20 改善率に及ぼす影響は最小限であるという予測も示された。また、axSpA を有する被験者では、BKZ 160mg Q4W 投与時に、曝露量の大きい被験者で全体的な有害事象発現率及び感染症に該当する有害事象発現率が上昇する傾向は認められなかった（2.2.6 項）。

そのため、PK パラメータの変動が 20%未満であるすべての統計学的に有意な共変量及び BKZ の曝露量については、母集団 PK 最終モデルから除外した。最終モデルには、CL/F に対する共変量として体重及び人種、並びに V/F に対する共変量として体重を含めた。BKZ 160mg Q4W 投与時

の体重及び人種による曝露量の変化のシミュレーションを図 2-9 に示した。これらの共変量効果の程度は、尋常性乾癬を有する被験者のデータのみを用いた過去のモデル解析の結果と一致した（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.1）。

図 2-9　母集団薬物動態最終モデルを用いた典型的な被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した場合のパラメータ（C_{max}、C_{trough}、AUC 及び $t_{1/2}$）に対する共変量効果のフォレストプロット–CL0538 解析



BKZ：ビメキズマブ、WT：体重

Note: Closed dots and error bars, together with their specific values, represent the median of the predicted relative change from the reference participant and its associated 95% confidence intervals; these values were calculated based on 250 sampled parameter vectors from the variance-covariance matrix obtained from NONMEM. The parameter values for a reference participant (for whom covariate characteristics are provided above the plot) are shown by the solid vertical lines; the dashed vertical lines indicate the 80% to 125% margins relative to the reference participant. For race, the impact of each race subgroup is shown, compared to the reference group (Caucasian, Black, and others). For WT, the impact of the 5%, 25%, 75% and 95% percentiles is shown, compared to the median.

Data source: CL0538 Figure 21

体重は、BKZ 160mg Q4W 投与時の曝露量に最も大きな影響を及ぼした。体重 122kg（データセットの体重の 95 パーセンタイル）の被験者では、定常状態の AUC が体重 84kg の典型的な被験者と比較して約 30%減少し、体重 57kg（データセットの体重の 5 パーセンタイル）の被験者では約 50%増加することが予測された。axSpA を有する被験者の体重に関連する曝露量の減少については、母集団 PK/PD モデルを用いて ASAS20 及び ASAS40 改善率に及ぼす影響を更に評価し、2.2.5.2 項に示した。

BKZ 160mg を Q4W で 8 週間投与した場合の人種別の曝露量のシミュレーション結果を表 2-3 に示した。

人種が CL/F に及ぼす影響は、体重ほど顕著ではなかった。母集団 PK データセットの被験者の人種の内訳は、白人 90%、日本人 3.5%、中国人 1.6%、その他のアジア人 2.0%、黒人 0.95%、太平洋諸島系住民 0.17%、アメリカ先住民 0.12%及びその他の人種 1.1%であった（CL0538 Table 9）。一部の人種グループでは被験者の割合が小さいため、母集団 PK 最終モデルでは、白人（黒人及びその他のすべての人種と併合）被験者グループに対する、日本人被験者グループ及び中国人（その他のアジア人と併合）被験者グループの人種による影響を推定した。白人被験者グループと比較して、日本人被験者グループの CL/F は 24%高く、中国人（その他のアジア人を含む）被験者グループの CL/F は 14%高かった（CL0538 Figure 20）。BKZ 160mg Q4W 投与時の曝露量は、日本人被験者、中国人／その他のアジア人被験者及び白人被験者で同程度であることが示唆された。日本人被験者の BKZ の速やかなクリアランスの効果は、日本人被験者の体重の中央値（69.2kg）が白人被験者の体重の中央値（85.0kg）と比較して軽いことにより相殺される。同様に、中国人／その他のアジア人被験者と白人被験者を比較した場合も、BKZ の曝露量に明らかな差が生じることは予測されなかった。このため、人種は BKZ の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

また、罹病期間又はリウマチ性疾患に対して適応のある薬剤（MTX、csDMARD 又は副腎皮質ステロイド薬）の BKZ との併用に、CL/F に対する統計学的に有意な影響は認められなかった。モデル解析に基づく BKZ の PK 及び PD に内因性要因及び外因性要因が及ぼす影響を、それぞれ 3.4 項及び 3.5 項に示した。

表 2-3　BKZ 160mg を Q4W で 8 週間投与した場合の人種別の曝露量のシミュレーション −CL0538 解析

人種 [a]	体重 [b] (kg)	n[c]	AUC_{ss}[d, e] (μg*day/mL)	$C_{max,ss}$[d] (μg/mL)	$C_{trough,ss}$[d] (μg/mL)
白人	85.0 [37.0 – 237]	3723	923 [424 – 2010]	22.0 [10.7 – 45.3]	10.8 [4.13 – 26.4]
中国人/その他のアジア人	75.5 [42.0 – 131]	145	926 [434 – 1990]	22.6 [11.3 – 46.0]	10.4 [3.96 – 25.3]
日本人	69.2 [40.6 – 127]	142	903 [417 – 1920]	22.5 [11.1 – 45.1]	9.72 [3.55 – 24.0]

BKZ：ビメキズマブ
a Caucasian includes: Caucasian, Black, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, Other, and missing.
b Median [minimum-maximum] weight in category.
c n corresponds to the number of study participants in the analysis data set.
d Median [2.5th-97.5th percentiles]
e The dosing regimen was Q4W, thus the AUC_{ss} was multiplied by 2 to obtain AUC_{ss} over 8 weeks.
Data source: CL0538 Table 21

2.2.5.2　CL0539 解析：体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした ASAS 改善率に関する BKZ の母集団薬物動態／薬力学解析

ASAS 改善率に関する PK/PD 最終モデルのパラメータを表 2-4 に示した。

本解析の目的は、axSpA を有する被験者の血漿中 BKZ 濃度と ASAS 改善率の関係を説明し、共変量が PK/PD パラメータに及ぼす影響を定量化することであった。本解析では、第 IIb 相用量設定臨床試験の AS0008 試験（16～320mg の用量範囲で BKZ を Q4W で投与）の最終データ、及び進行中の第 III 相臨床試験の AS0010 試験及び AS0011 試験（いずれも BKZ 160mg を Q4W で投与）のデータを用いた。解析データセットには 887 例の axSpA を有する被験者から得られた 5816 件の ASAS 改善率の実測値を含めた。本解析の結果から、axSpA 患者の予定される用法・用量の設定根拠を得た。

axSpA を有する被験者の血漿中 BKZ 濃度と ASAS 改善率の関係及び Week 16 までの ASAS 改善率の時間推移について、比例オッズモデルを用いてその特性を示した。治療効果を PBO 及び BKZ の効果の関数としてモデル化した。BKZ の薬物効果は、血漿中 BKZ 濃度の上昇及び投与期間の延長に伴い上昇した。血漿中 BKZ 濃度の影響は E_{max} の関数によって適切に記述され、50%効果濃度（EC_{50}）の推定値は 2.67μg/mL であった。投与期間の影響は指数関数により記述され、投与期間の延長に伴う BKZ の薬物効果の上昇を反映した。モデル解析の結果から、血漿中 BKZ 濃度に関わらず、Week 6 前後に BKZ の薬物効果が最も上昇することが予測され、axSpA を有する被験者で BKZ 投与後速やかに ASAS 改善率の上昇がみられたことが裏付けられた。

表 2-4　ASAS 改善率に関する PK/PD 最終モデルのパラメータ−CL0539 解析

実行回数	41		
目的関数値	6873.12		
条件数	29.77		
パラメータ	値	RSE (%)	SHR (%)
BL20：ベースラインの ASAS20 改善達成確率	−30.0	(固定)	—
$DiffBL_{40}$：ASAS40 改善達成確率のベースラインの差	−2.22	3.56	—
PBO 投与時の傾き (/日)	710	(固定)	—
PBO 投与時の切片	18.0	(固定)	—
E_{max}	3.21	13.3	—
EC_{50} (μg/mL)	2.67	45.7	—
k_{tr} (/日)	0.117	19.4	—
年齢が E_{max} に及ぼす影響	−0.0342	18.8	—
ベースラインの hs-CRP が E_{max} に及ぼす影響	0.222	23.0	—
ASAS 改善達成確率の IIV	2.77	5.30	27.4
E_{max} の IIV	2.83	22.8	61.2

hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、IIV：個体間変動、PBO：プラセボ、RSE：相対標準誤差、SHR：shrinkage
Note: The RSE for IIV parameters were reported on the approximate SD scale.
Note: The age effect is implemented as an exponential relationship, and the Baseline hs-CRP effect is implemented as a power relationship.
Note: The probabilities of response on the logit scale (LP) were calculated as followed:

$$LP_{20} = BL_{20} + \log(1 + Slope_{pbo} \cdot time) + Int_{pbo} + (1 - e^{-k_{tr} \cdot time}) \cdot \frac{E_{max} \cdot concentration}{concentration + EC_{50}} + IIV_{response}$$

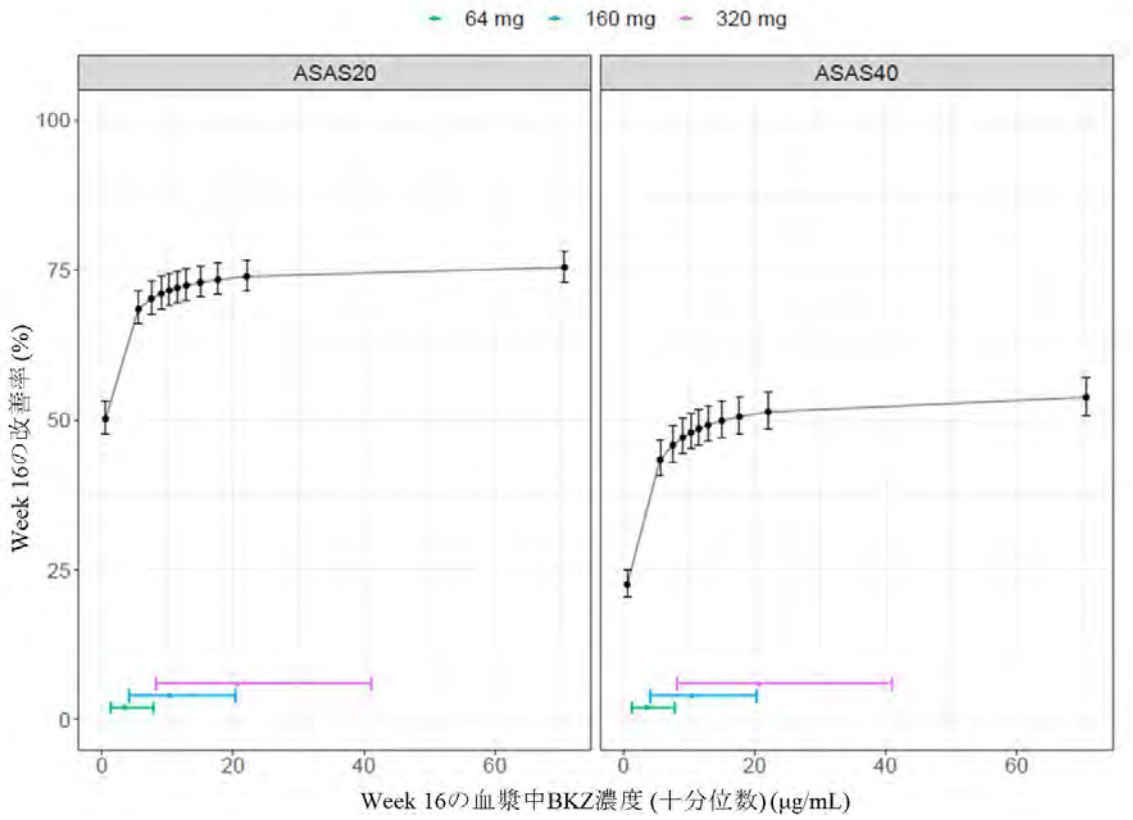
$$LP_{40} = BL_{20} + DiffBL_{40} + \log(1 + Slope_{pbo} \cdot time) + Int_{pbo} + (1 - e^{-k_{tr} \cdot time}) \cdot \frac{E_{max} \cdot concentration}{concentration + EC_{50}} + IIV_{response}$$

Data source: CL0539 Table 14

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、及び 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を、それぞれ図 2-10 及び図 2-11 に示した。

BKZ の用量／曝露量と Week 16 の ASAS 改善率間の関係を説明するため、最終モデルに基づくシミュレーションを行った。シミュレーションの結果、曝露-反応曲線は急激に上昇した後にプラトーとなっており、BKZ 160mg Q4W 投与により、ほとんどの axSpA を有する被験者で、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たと考えられた。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 の改善率が低くなると考えられた。また、シミュレーションから、BKZ 160mg Q4W 投与により Week 16 に最大に近い改善率が達成され、BKZ 160mg Q4W は用量-反応曲線がプラトーとなる付近の用量であることが確認された。

図 2-10　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

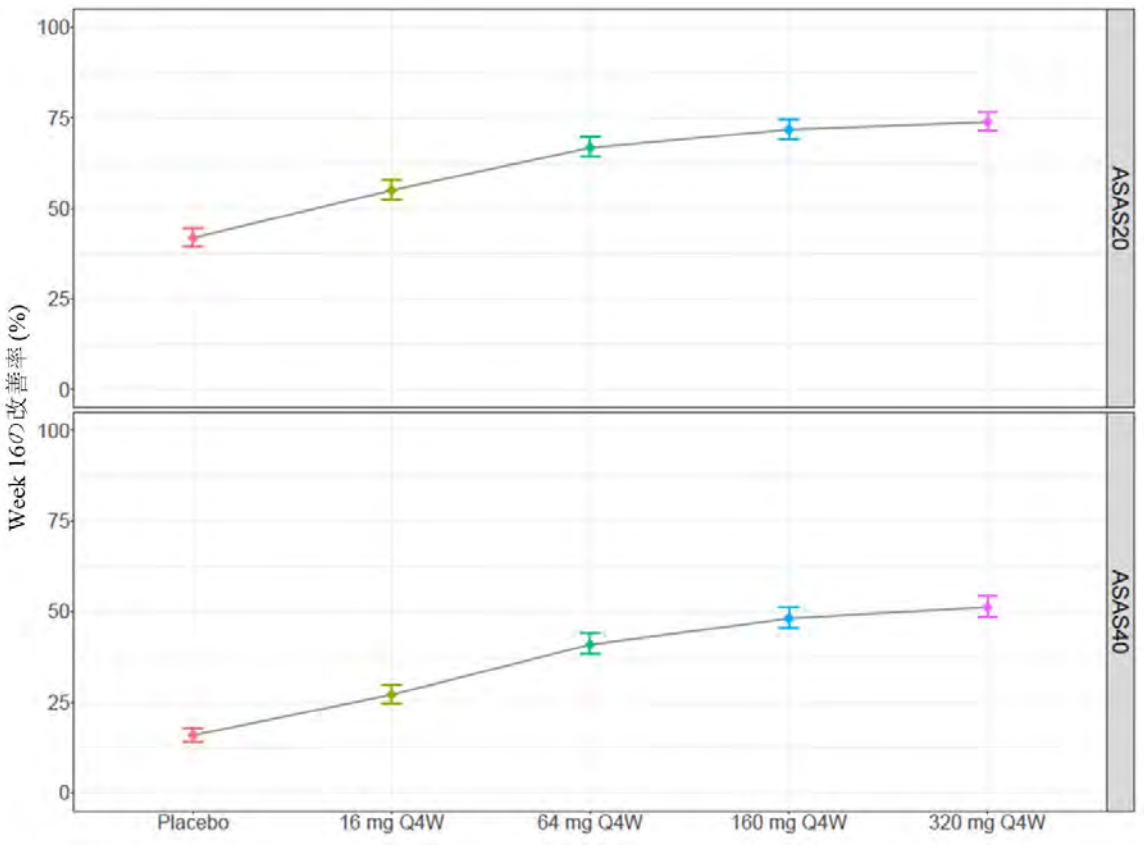


BKZ：ビメキズマブ、PI：予測区間

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 2-11　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

ASAS 改善率に関する PK/PD モデルで検討した共変量は CL0539 Table 11 に示した。ASAS 改善率に関する PK/PD モデルで、E_{max} に対する統計学的に有意な共変量は年齢及びベースラインの hs-CRP のみであった。その他の共変量［抗 BKZ 抗体／中和抗体の発現状況、ベースラインの併用薬（MTX、NSAID、csDMARD 又は副腎皮質ステロイド）、罹病期間又は疾患適応症（AS 又は nr-axSpA）］については、E_{max} 又は ASAS 改善達成確率に及ぼす影響は認められなかった（CL0539 Section 5.3）。ベースラインの hs-CRP はリウマチ性疾患の重症度に影響し、ベースラインで hs-CRP が高値である場合、重症度も高い可能性がある（Houttekiet et al, 2022）。

BKZ 投与時、ASAS 改善達成確率は年齢の低下及びベースラインの hs-CRP の上昇に伴い上昇した。母集団 PK モデルのシミュレーションでは、年齢及び hs-CRP が CL/F に及ぼす影響（典型的な被験者と比較した時の CL/F の差）は 20%未満であった（2.2.5.1 項）。重要な点として、PK/PD モデルによるシミュレーションでは、BKZ 160mg Q4W 投与時に BKZ の CL/F が 20%上昇した場合でも、Week 16 の ASAS40 改善達成確率の中央値の低下はわずか（典型的な被験者と比較して 1.2%低下）であることが示された（CL0539 Figure 10）。高年齢又はベースラインの hs-CRP が低い被験者では、典型的な被験者と比較して ASAS 改善率が低下することが予測されるが、BKZ を 160mg Q4W 投与から 320mg Q4W 投与に増量した場合でも ASAS 改善率の中央値は同程度である

（予測区間が重複する）と予測された（CL0539 Figure 16、Figure 17）。このため、年齢及びベースラインの hs-CRP による BKZ（160mg Q4W 投与）の用量調整の必要はないと考えられる。

BKZ 160mg Q4W 投与時の Week 16 の ASAS 改善率を体重パーセンタイルで層別化しシミュレーションした結果を表 2-5 に示した。

体重の増加及び人種の違いによる曝露量の減少が及ぼす影響を評価するため、BKZ 160mg Q4W 投与による更なるシミュレーションを行った。axSpA を有する全被験者では、Week 16 の ASAS40 改善率（中央値）は、体重 111kg（データセットの体重の 95 パーセンタイル）の被験者の 46.1%から体重 54kg（データセットの体重の 5 パーセンタイル）の被験者の 50.5%の範囲であった。同様に、白人被験者、日本人被験者と中国人／その他のアジア人被験者間の ASAS 改善率の差はわずかであった（CL0539 Figure 15）。これらは臨床的に意味のある差とは考えられず、axSpA 患者に対する体重又は人種による BKZ の用量調整の必要はないと考えられる。

表 2-5　BKZ 160mg Q4W を投与した場合の体重パーセンタイルで層別化した Week 16 の ASAS 改善率のシミュレーション–CL0539 解析

体重パーセンタイル	体重 (kg)	ASAS20 改善率 [a] (%)	ASAS40 改善率 [a] (%)
5th	54	73.3 [70.9 – 75.8]	50.5 [47.3 – 53.6]
25th	68	72.6 [70.0 – 75.3]	49.4 [46.4 – 52.6]
50th	79	72.0 [69.3 – 74.6]	48.4 [45.6 – 51.5]
75th	92	71.4 [68.7 – 73.9]	47.6 [44.7 – 50.4]
95th	111	70.4 [67.5 – 73.1]	46.1 [43.0 – 49.2]

BKZ：ビメキズマブ
a Week 16 response rate: median [2.5th – 97.5th percentile].
Data source: CL0539 Table A4-6

2.2.6　BKZ の曝露-安全性解析

BKZ の安全性の全データの詳細は、axSpA における安全性に関する統合概要（ISS-axSpA）に示した。安全性の曝露-反応関係を裏付ける Pool SA2［axSpA における統合解析計画書（ISAP-axSpA）Section 3.1.2.2］の PK の要約には、第 III 相臨床試験である AS0010 試験及び AS0011 試験のデータが含まれた。これらの試験は Pool SA2 で BKZ 160mg の Q4W 投与を継続している多くの被験者を含んでいる。

すべての有害事象及び器官別大分類（SOC）の「感染症および寄生虫症」へコーディングされた感染症に該当する有害事象［基本語（PT）別で発現率 5%以上］を、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別に表 2-6 に示した。

血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位間の差を比較するのに十分な高い発現率であったため、曝露-反応解析に感染症を用いた。また、BKZ の作用機序を考慮すると、感染症には曝露-反応関係がある可能性が考えられる。

血漿中 BKZ 濃度トラフ値は、有害事象及び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に関連しないことが示された。Pool SA2 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象の発現率は、第 1 四分位 81.0%、第 2 四分位 83.8%、第 3 四分位 73.8%及び第 4 四分位 75.0%であった（以下同順）。感染症に該当する有害事象の発現率は、それぞれ 55.7%、61.3%、40.0%及び 48.7%であった。高位グループ語の「真菌感染症」に該当する有害事象の発現率（12.7%、22.5%、12.5%及び 9.2%）及び高位語の「カンジダ感染」に該当する有害事象の発現率（7.6%、11.3%、7.5%及び 5.3%）にも明確な傾向は認められなかった（ISS-axSpA Table 5.2.18.1）。以上のことか

ら、axSpA を有する被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した時の曝露量とすべての有害事象、感染症に該当する有害事象、真菌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発現率の間に明確な傾向は認められなかった。

よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位で発現率が 2%以上の有害事象と定義）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重要な上昇が認められた有害事象はなかった。

更新データに基づく評価

安全性更新データに基づき、すべての有害事象及び SOC の「感染症および寄生虫症」へコーディングされた感染症に該当する有害事象（PT 別で発現率 5%以上）を、血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別に表 2-7 に示した。

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。

Week 52 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値から、有害事象及び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に関連しないことが示された。安全性更新データでは、Pool SA2 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象の発現率は、Week 52 に第 1 四分位 77.1%、第 2 四分位 74.2%、第 3 四分位 66.1%及び第 4 四分位 77.2%であった（以下同順、承認申請時の Week 24 データではそれぞれ 81.0%、83.8%、73.8%及び 75.0%）。感染症に該当する有害事象の発現率は、Week 52 にそれぞれ 48.3%、53.3%、40.9%及び 48.2%であった（承認申請時の Week 24 データではそれぞれ 55.7%、61.3%、40.0%及び 48.7%）。

承認申請時のデータと同様に、高位語グループの「真菌感染症」に該当する有害事象の発現率（12.7%、16.7%、10.4%及び 11.4%）及び高位語の「カンジダ感染」に該当する有害事象の発現率（5.9%、10.0%、5.2%及び 7.0%）にも明らかな傾向は認められなかった（Safety Update-axSpA Table 5.2.18.1）。以上のことから、更新データでも axSpA を有する被験者に BKZ 160mg を Q4W で投与した時の曝露量とすべての有害事象、感染症に該当する有害事象、真菌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発現率の間に明らかな傾向は認められなかった。

よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位で発現率が 5%以上の有害事象と定義）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。

承認申請時のデータでは、咽頭炎及び扁桃炎はいずれの四分位グループでも発現率 5%未満であった（表 2-6）。承認申請時のデータでは、第 3 四分位の咽頭炎の発現率は 2.5%であり、この発現率が更新データでは 5.2%に上昇した。承認申請時のデータでは、第 2 四分位の扁桃炎の発現率は 2.5%であり、この発現率が更新データでは 5.0%に上昇した。

表 2-6 導入期間+維持期間に認められた Week 24 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象及び感染症に該当する有害事象（PT 別で発現率 5%以上）の 100 人年あたりの発現率（試験開始時に BKZ 投与に割り付けられた被験者が対象）−Pool SA2

血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位	第 1 四分位	第 2 四分位	第 3 四分位	第 4 四分位
	9.03μg/mL 以下 N=79 100 人年=0.74	9.03μg/mL 超 12.3μg/mL 以下 N=80 100 人年=0.73	12.3μg/mL 超 15.7μg/mL 以下 N=80 100 人年=0.75	15.7ug/mL 超 N=76 100 人年=0.70
MedDRA v19.0 PT	n (%) [#] 発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	64 (81.0) [243] 211.5 (162.8, 270.0)	67 (83.8) [327] 275.0 (213.1, 349.3)	59 (73.8) [200] 166.9 (127.0, 215.2)	57 (75.0) [217] 170.8 (129.4, 221.3)
すべての感染症に該当する有害事象 [a]	44 (55.7) [80] 97.6 (70.9, 131.1)	49 (61.3) [113] 115.7 (85.6, 153.0)	32 (40.0) [66] 58.8 (40.2, 83.0)	37 (48.7) [65] 76.7 (54.0, 105.7)
口腔カンジダ症	5 (6.3) [9] 7.2 (2.3, 16.7)	7 (8.8) [7] 10.3 (4.1, 21.1)	5 (6.3) [5] 6.9 (2.2, 16.1)	3 (3.9) [3] 4.4 (0.9, 12.8)
胃腸炎	4 (5.1) [6] 5.6 (1.5, 14.3)	3 (3.8) [3] 4.2 (0.9, 12.3)	1 (1.3) [1] 1.3 (0.0, 7.5)	1 (1.3) [1] 1.5 (0.0, 8.1)
鼻咽頭炎	10 (12.7) [12] 15.4 (7.4, 28.3)	12 (15.0) [15] 18.3 (9.5, 32.0)	9 (11.3) [10] 13.2 (6.1, 25.1)	6 (7.9) [7] 9.1 (3.3, 19.8)
上気道感染	9 (11.4) [10] 13.3 (6.1, 25.2)	4 (5.0) [4] 5.7 (1.6, 14.6)	5 (6.3) [5] 7.1 (2.3, 16.5)	5 (6.6) [6] 7.6 (2.5, 17.6)
副鼻腔炎	0	4 (5.0) [4] 5.6 (1.5, 14.3)	1 (1.3) [1] 1.4 (0.0, 7.5)	4 (5.3) [6] 6.0 (1.6, 15.3)
コロナウイルス感染	3 (3.8) [3] 4.1 (0.9, 12.0)	4 (5.0) [4] 5.5 (1.5, 14.1)	1 (1.3) [1] 1.4 (0.0, 7.6)	2 (2.6) [2] 2.9 (0.4, 10.5)

BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the category being summarized. [#] is the number of individual occurrences of TEAEs within the category being summarized.

Note: Due to the relatively low number of study participants treated with the BKZ 160mg Q4W regimen in the Phase 2b studies, only data from the Phase 3 studies AS0010 and AS0011 included in Pool SA2 were pooled and are presented in this table.

Note: Bimekizumab trough plasma concentration quartiles were based on Week 24 PK samples. Study participants with Week 24 PK sample missing were not included in this table.

a Includes all TEAEs which coded to the System Organ Class of “Infections and infestations.”

Data source: ISS Table 5.2.18.1

表 2-7 導入期間+維持期間に認められた Week 52 の血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位別の有害事象及び感染症に該当する有害事象（PT 別で発現率 5%以上）の 100 人年あたりの発現率−Pool SA2

血漿中 BKZ 濃度トラフ値の四分位 [a]	第 1 四分位	第 2 四分位	第 3 四分位	第 4 四分位
	9.33μg/mL 以下 N=118 100 人年=1.03	9.33μg/mL 超 13.1μg/mL 以下 N=120 100 人年=1.06	13.1μg/mL 超 16.8μg/mL 以下 N=115 100 人年=1.02	16.8ug/mL 超 N=114 100 人年=1.01
MedDRA v19.0 PT	n (%) [#] 発現率 (95%信頼区間)			
すべての有害事象	91 (77.1) [355] 212.5 (171.1, 260.9)	89 (74.2) [351] 185.1 (148.7, 227.8)	76 (66.1) [343] 148.1 (116.7, 185.4)	88 (77.2) [361] 202.2 (162.1, 249.1)
すべての感染症に該当する有害事象 [b]	57 (48.3) [96] 83.3 (63.1, 108.0)	64 (53.3) [139] 95.5 (73.5, 121.9)	47 (40.9) [97] 63.7 (46.8, 84.7)	55 (48.2) [89] 78.6 (59.2, 102.4)
口腔カンジダ症	6 (5.1) [7] 6.0 (2.2, 13.1)	7 (5.8) [11] 6.9 (2.8, 14.2)	5 (4.3) [5] 5.0 (1.6, 11.8)	7 (6.1) [9] 7.2 (2.9, 14.8)
鼻咽頭炎	11 (9.3) [13] 11.5 (5.7, 20.6)	18 (15.0) [22] 18.7 (11.1, 29.6)	12 (10.4) [14] 12.6 (6.5, 22.0)	6 (5.3) [6] 6.1 (2.2, 13.3)
上気道感染	12 (10.2) [12] 12.6 (6.5, 22.0)	10 (8.3) [11] 10.0 (4.8, 18.4)	7 (6.1) [8] 7.1 (2.9, 14.7)	7 (6.1) [8] 7.3 (2.9, 15.1)
咽頭炎 [c]	4 (3.4) [4] 4.0 (1.1, 10.2)	5 (4.2) [6] 4.8 (1.6, 11.3)	6 (5.2) [8] 6.1 (2.2, 13.3)	3 (2.6) [4] 3.1 (0.6, 8.9)
扁桃炎 [c]	1 (0.8) [1] 1.0 (0.0, 5.4)	6 (5.0) [7] 5.8 (2.1, 12.7)	0	2 (1.8) [2] 2.0 (0.2, 7.2)
コロナウイルス感染	3 (2.5) [3] 2.9 (0.6, 8.6)	6 (5.0) [7] 5.7 (2.1, 12.5)	5 (4.3) [5] 5.0 (1.6, 11.6)	3 (2.6) [3] 3.0 (0.6, 8.9)

BKZ：ビメキズマブ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within the category being summarized. [#] is the number of individual occurrences of TEAEs within the category being summarized.

Note: Due to the relatively low number of study participants treated with the BKZ 160mg Q4W regimen in the Phase 2b studies, only data from the Phase 3 studies AS0010 and AS0011 included in Pool SA2 were pooled and are presented in this table.

Note: Study participants with missing Week 24 or Week 52 PK samples were not included in this table.

Note: The original submission is based on a data cut-off date of [redacted] 20[redacted] and the Safety Update is based on a data cut-off date of [redacted] 20[redacted].

a The Week 52 data includes participants randomized to BKZ 160mg Q4W and placebo.

b Includes all TEAEs which coded to the System Organ Class of “Infections and infestations.”

c Pharyngitis and tonsillitis were not reported in ≥5% of any group during original submission (ISS Table 5.2.18.1), but in the Safety Update, were reported by 5.2% and 5.0% of study participants in the >13.1 to ≤16.8μg/mL and in the >9.33 to ≤13.1 trough plasma concentration quartiles, respectively.

Data source: Safety Update Table 5.2.18.1

2.2.7　人種及び民族

第 I 相臨床薬理試験（6 試験）から得られた、用量で標準化した BKZ 皮下投与後の曝露量（AUC 及び C_{max}）の概要を表 2-8 に示した。また、用量で標準化した AUC 及び C_{max} の被験者別の測定値及び幾何平均値を図 2-12 に示した。

健康被験者の BKZ の曝露量の人種及び民族間の感度解析のため、第 I 相臨床薬理試験の比較解析を行った。バイオアベイラビリティ試験（RA0124 試験及び UP0031 試験）、生物学的同等性試験（UP0033 試験）、日本人及び白人健康被験者を対象とした臨床試験（UP0042 試験）、中国人健康被験者を対象とした臨床試験（UP0067 試験）及びインフルエンザワクチン試験（UP0034 試験）の計 6 試験を本解析に含めた。

以下の計算式を用いて AUC 及び C_{max} を用量 160mg で標準化した。

$$\text{dose normalized parameter} = (parameter) \times \frac{160}{\text{actual dose}}$$

全体的に、AUC 及び C_{max} は白人、日本人及び中国人の健康被験者間でおおむね同程度であった。用量で標準化した AUC の幾何平均値の範囲は 504.1～681.6 日*μg/mL であり、C_{max} の幾何平均値の範囲は 13.87～20.18μg/mL であった。中国人健康被験者（UP0067 試験）で認められた AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、他の臨床薬理試験と比較して低かったが、AUC 及び C_{max} の被験者別の測定値は、人種及び民族に関わらず多くの健康被験者で重なっていた。

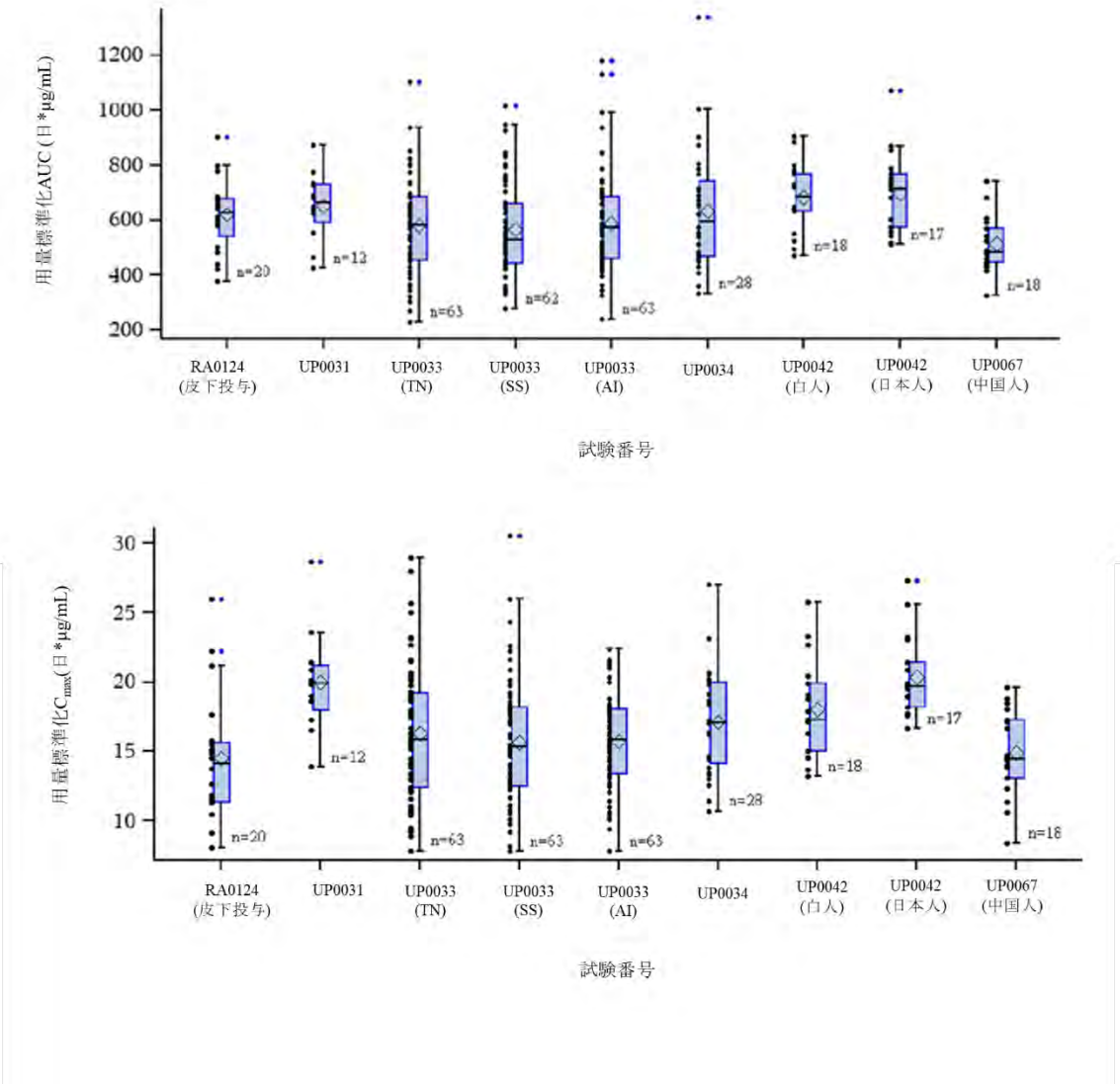
第 I 相臨床薬理試験（6 試験）で健康被験者に BKZ 160mg 及び 320mg を皮下投与した時の AUC 及び C_{max} の要約は UP0067 Ad hoc Table 2.1 に示した。また、用量及び体重で標準化した BKZ 皮下投与後の曝露量の要約は UP0067 Ad hoc Table 2.3、Figure 2.7 及び Figure 2.8 に示した。第 I 相臨床薬理試験（6 試験）から評価した曝露量は、人種及び民族に関わらずおおむね同程度であった。

表 2-8　用量 160mg で標準化した BKZ の AUC 及び C_{max}（健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験）−PK-PPS

試験番号	投与群又は人種	N	用量標準化 AUC (日*μg/mL)			用量標準化 C_{max} (μg/mL)		
			幾何平均値	変動計数 (%)	95% 信頼区間	幾何平均値	変動計数 (%)	95% 信頼区間
RA0124	皮下投与[a]	20	607.6	22.8	546.9 – 675.1	13.87	30.0	12.09 – 15.92
UP0031	全被験者	12	640.9	20.8	562.4 – 730.3	19.68	18.2	17.55 – 22.08
UP0033	TN	63	553.4	32.1	511.5 – 598.8	15.59	30.5	14.46 – 16.80
	SS	63	541.4	31.1	501.2 – 584.7	15.05	28.0	14.04 – 16.13
	AI	63	564.4	29.9	524.3 – 607.6	15.32	22.9	14.47 – 16.22
UP0034	全被験者	28	600.0	33.4	529.0 – 680.6	16.72	23.1	15.31 – 18.26
UP0042	白人	18	671.9	18.8	612.3 – 737.2	17.70	18.7	16.14 – 19.41
	日本人	17	681.6	21.1	612.2 – 758.8	20.18	13.8	18.81 – 21.66
UP0067	中国人	18	504.1	20.0	456.9 – 556.1	14.53	22.6	13.01 – 16.23

AI：オートインジェクター、BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、TN：[redacted] シリンジ
Note: 95% CIs were calculated for the geometric mean.
Note: Dose normalized parameters were calculated as: (parameter) × 160/(actual dose).
Note: Descriptive statistics were only calculated if at least two-thirds of the parameters were properly determined parameters (ie, calculated and nonflagged).
a Includes all study participants in RA0124 who received bimekizumab sc (rather than intravenously).
Data source: UP0067 Ad hoc Table 2.2

図 2-12　用量で標準化した AUC 及び C_{max} の被験者別の測定値及び幾何平均値（健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験）−PK-PPS



AI：オートインジェクター、IQR：四分位範囲、PK-PPS：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団、SS：安全機能付シリンジ、TN：[redacted] シリンジ
Note: Boxes show the 25th, 50th (median), and 75th quartiles and the mean (diamond symbol). Whiskers are the minimum and maximum values within 1.5 times the difference between the 25th and 75th quartiles (1.5 × IQR). Any values shown outside the whiskers (blue dots) are those that exceeded 1.5 × IQR. Black dots next to boxplots are individual parameter values.
Note: Dose-normalized parameters were calculated as: (parameter) × 160 / (actual dose).
Data sources: UP0067 Ad hoc Figure 2.5 and UP0067 Ad hoc Figure 2.6

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　健康被験者と体軸性脊椎関節炎を有する被験者の単回投与後の薬物動態の比較

健康被験者と axSpA を有する被験者の間で、BKZ の PK に顕著な差があることは予測されていない。BKZ の PK は曝露量が用量比例的であり、全体的に axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者間でおおむね同様である。健康被験者と尋常性乾癬を有する被験者の間で、BKZ の PK に明らかな差が認められなかったことから（初回承認申請資料 M2.7.2.3.1）、健康被験者と axSpA を有する被験者の間にも同様の傾向が認められることが予想される。

中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験のデータに基づく BKZ の吸収、分布及び排泄パラメータは初回承認申請資料 M2.7.2.3.1 に示した。これらのパラメータについて、axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 併合解析から明らかな変化は認められず（2.2.5.1 項）、尋常性乾癬を有する被験者を対象とした過去の解析と同様の結論が裏付けられた。

BKZ 320mg を Q4W 及び 8 週間隔（Q8W）で投与した場合の定常状態の曝露量を母集団 PK 併合モデルで予測した結果（CL0538 Table 18）、尋常性乾癬を有する被験者のデータのみを用いて構築した過去の母集団 PK モデルで予測された結果と一致した（CL0485 解析、初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.1）。BKZ 160mg Q4W 投与時の定常状態の最高値及びトラフ血漿中濃度の中央値（2.5～97.5 パーセンタイル）は、それぞれ 22.0μg/mL（10.8～45.3μg/mL）及び 10.7μg/mL（4.09～26.2μg/mL）であった。いずれも BKZ 320mg Q4W 投与時の予測値の約半分であり（CL0538 Table 18）、用量比例的な BKZ の PK から予測される曝露量と一致した。

3.2 QTc 及び安全性に関する曝露-反応

BKZ はモノクローナル抗体であり、hERG チャネルとの相互作用は想定していない。そのため、thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。非臨床評価では、カニクイザルを用いた 8 週間試験（NCD2260 試験）及び 26 週間試験（NCD2450 試験）で、BKZ 投与に起因すると考えられる心血管系の所見は認められなかった（初回承認申請資料 M2.7.2.3.2、M2.4.2.3.3）。また、axSpA を有する被験者を対象とした臨床試験で、心電図の異常所見に注目すべき傾向は認められず（ISS-axSpA Section 8.3、M2.7.4-axSpA 4.3 項）、重大な心血管系事象の発現率は低かった（ISS-axSpA Section 6.11.3、M2.7.4-axSpA 2.1.9.2.3 項）。

3.3 BKZ の薬力学

PD 評価には有効性評価項目（ASAS 改善率）を用いた。第 II 相及び第 III 相臨床試験の PK/PD 併合解析では、バイオマーカー（PD 評価項目）の評価を行わなかった。

BKZ の母集団 PK 及び PK/PD モデルのすべての詳細は、それぞれ CL0538 報告書及び CL0539 報告書に示し、要約をそれぞれ 2.2.5.1 項及び 2.2.5.2 項に示した。

3.4 BKZ の薬物動態及び薬力学に及ぼす内因性要因の影響

axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析（CL0538 解析）から、BKZ の PK に及ぼす内因性要因の影響に関する結論は、全体的に尋常性乾癬のデータに基づく過去の PK モデル解析（CL0485 解析）と一致することが示された。axSpA を有する被験者を対象とした BKZ の PK 及び PD に及ぼす内因性要因の影響を以下に示した。

3.4.1 年齢

母集団 PK モデルのデータセットに含まれた axSpA、PsA 及び中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者（各 927 例、1274 例及び 1809 例）のうち、65 歳以上の被験者はそれぞれ 33 例、152 例及び 152 例であり、75 歳以上の被験者は 6 例、14 例及び 25 例であった（CL0538 Table 9）。

axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 併合解析（2.2.5.1 項）から、年齢（範囲：18.0～85.0 歳）（CL0538 Table 8）による BKZ の曝露量の差は ASAS 改善率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。典型的な被験者と比較した時の PK パラメータ及び曝露比の 95%信頼区間は、0.8～1.25 の範囲内であった（CL0538 Figure 15）。

ASAS 改善率に関する母集団 PK/PD 解析では（2.2.5.2 項）、年齢は E_{max} に対する統計学的に有意な共変量であり、年齢の低下に伴い ASAS 改善率が上昇することが示された。BKZ 160mg Q4W 投与時の年齢の 5 及び 95 パーセンタイル（それぞれ 23 及び 61 歳）の被験者の ASAS40 改善率の推定値（中央値）は、それぞれ 70.3%及び 34.3%であった（CL0539 Table A4-8）。年齢層の高い被験者では、BKZ 160mg Q4W 投与時と 320mg Q4W 投与時の ASAS 改善率の中央値は同程度であると予測された。このため、年齢による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.2 性別

axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 併合解析（2.2.5.1 項）から、男性と女性の CL/F に臨床的に意味のある差は認められなかった（CL0538 Section 5.3.2、Figure 14）。このため、性別による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.3 人種及び民族

UP0042 試験で、日本人及び白人健康被験者の PK が同様であることが示された（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.1.3）。これらの結果は、中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく過去の母集団 PK 解析からも確認された（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.1、M2.7.2.3.4.3）。

中国人健康被験者を対象とした UP0067 試験を含む第 I 相臨床薬理試験の評価（2.2.7 項）から、中国人被験者とその他の民族集団の PK が同様であることが示された。母集団 PK 併合解析（CL0538 解析）による更なる探索（2.2.5.1 項）では、日本人被験者及び中国人／その他のアジア人被験者の CL/F が白人被験者（黒人及びその他の人種と併合）と比較してそれぞれ 24%及び 14%高いことが示された。しかし、日本人被験者及び中国人／その他のアジア人被験者の体重が白人被験者と比較して低いことを考慮すると、これらの人種間の曝露量は同程度であった。また、BKZ 160mg Q4W 皮下投与時の ASAS 改善率は、いずれの人種でも同程度であると予測された（2.2.5.2 項）。このため、人種又は民族による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.4 腎機能障害

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

3.4.5 肝機能障害

肝機能障害が BKZ の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした試験は実施しなかった。BKZ はモノクローナル抗体であり、肝代謝は予測されていない（Wang et al, 2008）。このため、肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施しなかった。axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析（2.2.5.1 項）から、ベースラインの肝機能マーカ

ー（ALT 及び総ビリルビン）による BKZ の CL/F への臨床的に意味のある影響はないことが示された（CL0538 Section 5.3.2、Figure 14）。

3.4.6 体重

axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 解析（2.2.5.1 項）から、BKZ の CL/F 及び V/F は体重の増加に伴い上昇することが示された。BKZ 160mg Q4W を投与した時の定常状態の AUC を、体重 84.0kg の典型的な被験者と比較したシミュレーションでは、体重 122kg（データセットの体重の 95 パーセンタイル）の被験者の AUC は約 30%減少し、体重 57kg（データセットの体重の 5 パーセンタイル）の被験者の AUC は最大で 50%増加すると予測された（CL0538 Figure 15）。中等度～重度の尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく過去の母集団 PK 解析からも、同様の結果が報告された（初回承認申請資料 M2.7.2.2.2.5.1）。

axSpA を有する被験者［体重の中央値 79.0kg（範囲：37.0～159kg）］（CL0539 Table 7）では、体重の増加に伴い曝露量が減少することが予測されたが、BKZ 160mg Q4W を皮下投与した時の ASAS40 改善率に臨床的に意味のある変化は認められなかった（2.2.5.2 項）。このため、axSpA 患者では体重による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.7 抗 BKZ 抗体及び中和抗体

抗 BKZ 抗体陽性及び中和抗体陽性は、axSpA を有する被験者の BKZ の有効性（Week 52 までの ASAS40 改善率で評価）及び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た。

第 III 相臨床試験の免疫原性の併合データに関するすべての評価は ISI Section 6.3 及び ISI Update Section 6.3 に示し、要約を 3.6 項に示した。

3.4.8 ベースラインの高感度 C 反応性蛋白

axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 併合解析では（2.2.5.1 項）、ベースラインの hs-CRP による BKZ の曝露量の差は ASAS 改善率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。典型的な被験者と比較した時の PK パラメータ及び曝露比の 95%信頼区間は、0.8～1.25 の範囲内であった。

ASAS 改善率に関する母集団 PK/PD 解析では（2.2.5.2 項）、ベースラインの hs-CRP は E_{max} に対する統計学的に有意な共変量であり、ベースラインの hs-CRP の上昇に伴い ASAS 改善率が上昇することが示された。BKZ 160mg Q4W 投与時のベースラインの hs-CRP の 5 及び 95 パーセンタイル（それぞれ 1 及び 52mg/L）の被験者の ASAS40 改善率の推定値（中央値）は、それぞれ 37.8%及び 62.7%であった（CL0539 Table A4-9）。ベースラインの hs-CRP が低い被験者では、BKZ 160mg Q4W 投与時と 320mg Q4W 投与時の ASAS 改善率の中央値は同程度であると予測された。このため、hs-CRP による用量調整の必要はないと考えられる。

3.4.9 罹病期間

axSpA を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験データに基づく母集団 PK/PD 併合解析（2.2.5.2 項）で、罹病期間［中央値：2.69 年（範囲：0～41.0 年）］（CL0539 Table 7）は ASAS 改善率に重要な影響を及ぼさないことが示された。

3.4.10 疾患適応症

axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者を対象とした母集団 PK 併合解析（2.2.5.1 項）で、axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者間で、BKZ の CL/F、V/F 又は F_{rel} に臨床的に意味のある変化は認められなかった（CL0538 Section 5.3.2、Figure 14）。

また、母集団 PK/PD 解析（2.2.5.2 項）で、axSpA の疾患適応症の違い（AS 及び nr-axSpA）は ASAS 改善率に影響を及ぼさないことが示された（CL0539 Section 5.3）。

3.5 BKZ の薬物動態及び薬力学に与える外因性要因の影響

3.5.1 薬物相互作用

BKZ の作用機序並びに他の IL-17 及び IL-23 阻害薬を用いて実施された試験の結果を踏まえると、シトクロム P450 で代謝される併用薬の曝露量への影響は小さいと予測された。このため、BKZ の薬物相互作用試験は実施しなかった。BKZ の薬物相互作用試験を未実施とした論理的根拠は、初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.1.1 に示した。

3.5.1.1 併用薬との薬物相互作用

母集団 PK 解析から、リウマチ性疾患に対する適応のある薬剤（MTX、副腎皮質ステロイド又は csDMARD）の BKZ との併用は、BKZ の CL/F へ重要な影響を及ぼさないことが示された（CL0538 Figure A4-9）。また、これらの併用薬の使用は ASAS 改善達成確率又は E_{max} へ重要な影響を及ぼさないことが示された（CL0539 Section 5.3）。

3.5.2 過去の生物学的製剤の使用

過去の生物学的製剤の使用について、母集団 PK 及び PK/PD 解析で検討した。

axSpA、PsA 及び尋常性乾癬を有する被験者のデータに基づく母集団 PK 併合解析では（2.2.5.1 項）、過去の生物学的製剤の使用は BKZ の CL/F 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（CL0538 Section 5.3.2、Figure 14）。

また、ASAS 改善率に関する PK/PD モデルから、過去の TNF 阻害薬の使用（過去の生物学的製剤の使用と大きく関連する）は ASAS 改善率に影響を及ぼさないことが示された（CL0539 Section 5.3）。

3.5.3 インフルエンザワクチンとの併用

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（初回承認申請資料 M2.7.2.3.5.3）。ワクチン接種前に BKZ 320mg の投与を受けた被験者

集団と BKZ の投与を受けなかった被験者集団で、セロコンバーション反応が認められた被験者の割合に重要な差は認められなかった。

3.6 免疫原性

3.6.1 全体集団

第 III 相臨床試験の免疫原性の併合データのすべての評価は、ISI 及び ISI Update に示した。安全性の併合について、併合する臨床試験、投与群及び投与期間の定義は ISAP-axSpA Table 3-3 に示した。

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

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

尋常性乾癬を適応症とした臨床開発プログラムで認められたように、ほとんどの外因性要因（すなわち、患者及び治療に関連した要因）は BKZ の免疫原性に影響を及ぼさない。BKZ の複数回投与を評価した第 II 相臨床試験では、低用量（160mg Q4W 未満）の投与を受けた被験者で抗 BKZ 抗体発現率が高い傾向があった。入手可能なデータに基づいた BKZ を 1 年間投与した場合の抗 BKZ 抗体の発現率は、尋常性乾癬を有する被験者（BKZ 320mg Q4W/Q8W 投与）と PsA 及び axSpA を有する被験者（BKZ 160mg Q4W 投与）で同程度であることが示された。治験薬投与前の抗 BKZ 抗体の保有並びに過去の薬剤及び併用薬は、PsA 及び axSpA を有する被験者の BKZ の免疫原性に全く影響を及ぼさないか、限定的な影響しか及ぼさないことが示された。

すべての臨床試験で抗 BKZ 抗体の有無を評価した。抗 BKZ 抗体アッセイ法が開発され、後続の試験のため必要に応じて更なる最適化が行われた。第 III 相臨床試験では、抗 BKZ 抗体によって BKZ の標的である IL-17 との結合が中和されるか否かを評価するため、抗 BKZ 抗体アッセイ法に IL-17A ホモダイマー及び IL-17F ホモダイマーに特異的な競合リガンド結合中和抗体アッセイ法が更に追加された。

3.6.2 体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした臨床試験の免疫原性

BKZ 初回投与後、投与開始早期の Week 4（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。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%、1 年後で 45.4%であった。BKZ 160mg Q4W を投与した時の全体の中和抗体発現率は、投与 16 週間後で 11.8%、1 年後で 21.7%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。

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（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。

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。

3.7 用法・用量（案）の設定根拠

予定される臨床用法・用量の選択では、多くの axSpA 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く axSpA 成人患者に対する BKZ の推奨用法・用量は、BKZ 160mg を Q4W で投与であった。

3.7.1 用法・用量（案）

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、axSpA における有効性に関する統合概要（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 TNF 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、ヒト白血球抗原-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）。

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（2.2.5.2 項）。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 2-10 及び図 2-11 に示した。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 のいずれの共変量も、用量調整により影響が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（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（AS 及び nr-axSpA）成人患者に対する BKZ の推奨用量は 160mg Q4W とすることが妥当であると考えられた。

4. 特別な試験

該当なし

5. 付録

試験のデザイン及び主な結果を表 5-1（第 I 相臨床試験）及び表 5-2（第 II 相及び第 III 相臨床試験）に示した。第 III 相臨床試験の DV0004 試験については M2.7.1.2.2 項及び M2.7.1.3.3 項に示した。第 I 相臨床試験の RA0124 試験、UP0031 試験及び UP0033 試験については初回承認申請資料 M2.7.1 表 4-6、UP0008 試験、PA0007 試験、UP0042 試験及び UP0034 試験については初回承認申請資料 M2.7.2 表 5-1 に示した。第 II 相及び第 III 相臨床試験の PS0010 試験、PS0011 試験、PS0016 試験、PS0018 試験、PS0008 試験、PS0009 試験、PS0013 試験及び PS0014 試験については初回承認申請資料 M2.7.2 表 5-2 に示した。

また、2.2.4 項に示した第 II 相臨床試験データに基づく母集団 PK 及び PK/PD モデルのパラメータを、それぞれ表 5-3 及び表 5-4 に示した。

表 5-1 臨床薬理の評価に用いた体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした第 I 相臨床試験の概要

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dose, route of administration (N)	BKZ PK parameter (geometric mean and geometric CV %)[a]				
				C_{max} (µg/mL)	t_{max}[a] (day)	AUC (µg.day/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (µg.day/mL)	$t_{1/2}$ (days)
UP0067	Phase 1/ Chinese healthy study participants	Randomized, double-blind, PBO-controlled, single-dose study to evaluate PK, safety, and tolerability	160mg single dose sc injection (N=7)	14.97 (21.6)	6.015 (4.03, 13.1)	511.7 (13.9)	495.7 (14.6)	21.88 (8.8)
			320mg single dose sc injection (N=11)	28.52 (24.0)	6.012 (3.99, 13.1)	998.5 (23.7)	974.1 (23.6)	23.37 (16.9)

AUC=area under the plasma concentration time curve from time 0 to infinity; BKZ=bimekizumab; C_{max}=maximum plasma concentration; CSR=clinical study report; CV=coefficient of variation; PBO=placebo; PK=pharmacokinetics; sc=subcutaneous; $t_{1/2}$=apparent terminal half-life; t_{max}=time of occurrence of Cmax
a median (minimum, maximum) for t_{max}
Data source: UP0067 CSR Table 8-1

表 5-2 臨床薬理の評価に用いた体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma Concentration (µg/mL) (geometric mean and geometric CV %) [N]				
AS0008	Phase 2b/ study participants with active AS	Randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, dose-ranging study to investigate efficacy, safety, PK, and PD. At Week 12, participants receiving PBO, BKZ 16mg, or BKZ 64mg were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Results shown here include only participants initially randomized to the respective dosing regimen.	16mg Q4W sc	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
				0.851 (101.964) [60]	0.774 (94.590) [61]	0.451 (120.905) [61]	0.559 (133.344) [61]	0.542 (143.725) [60]
			64mg Q4W sc	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
				4.575 (52.092) [57]	3.608 (43.239) [57]	2.146 (57.201) [57]	3.094 (56.406) [56]	3.510 (55.483) [56]
			160mg Q4W sc	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
				11.005 (90.239) [59]	8.640 (81.394) [59]	5.632 (74.589) [58]	8.482 (57.907) [57]	10.334 (43.485) [57]
				Week 16	Week 20	Week 24	Week 36	Week 48

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma Concentration (µg/mL) (geometric mean and geometric CV %) [N]				
				11.320 (46.392) [55]	11.347 (53.467) [56]	11.922 (52.490) [56]	11.627 (53.913) [55]	11.245 (47.369) [54]
			320mg Q4W sc	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
				23.895 (43.651) [61]	17.511 (98.338) [60]	11.891 (40.116) [61]	17.685 (51.489) [60]	20.877 (47.271) [61]
				Week 16	Week 20	Week 24	Week 36	Week 48
				22.214 (48.506) [61]	23.488 (50.045) [59]	23.629 (55.538) [57]	22.530 (76.118) [57]	21.287 (50.462) [55]
AS0009 (Week 108 results)	Phase 2b/ study participants with AS who completed AS0008	OLE study to assess long-term safety, tolerability, and efficacy in participants who completed AS0008	160mg sc Q4W (participants who received 160mg at completion of AS0008)	Entry Visit	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
				10.93 (45.6) [126]	11.07 (43.7) [125]	11.21 (48.4) [124]	10.87 (50.7) [116]	10.78 (63.8) [118]
				Week 72	Week 96			
				11.80 (53.9) [116]	11.16 (74.3) [111]			
			160mg sc Q4W (participants who received 320mg at completion of AS0008)	Entry Visit	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
				22.81 (44.5) [123]	12.69 (45.6) [119]	11.61 (48.0) [118]	11.51 (54.0) [113]	10.52 (75.3) [114]
				Week 72	Week 96			
				11.75 (81.5) [110]	11.94 (70.8) [104]			
			160mg sc Q4W (total, regardless of treatment group at completion of AS0008)	Entry Visit	Week 12	Week 24	Week 36	Week 48
				15.72 (61.4) [249]	11.83 (45.1) [244]	11.40 (48.1) [242]	11.18 (52.3) [229]	10.65 (69.3) [232]
				Week 72	Week 96			
				11.78 (67.7) [226]	11.53 (72.5) [215]			

<table>
<tr><th>Study</th><th>Phase/
population</th><th>Study objectives</th><th>BKZ dosing regimen,
route of administration</th><th colspan="5">Plasma Concentration (µg/mL)
(geometric mean and geometric CV %) [N]</th></tr>
<tr><td rowspan="4">AS0013</td><td rowspan="4">Phase 2a/ study participants with active AS</td><td rowspan="4">Randomized, participant-blind, investigator-blind; parallel-group study to investigate efficacy and safety of BKZ and CZP</td><td rowspan="4">BKZ 160mg sc Q2W (with PBO injections at Baseline, Week 2, and Week 4 to match CZP LD) from Week 0 through Week 10; BKZ 320mg sc Q4W from Week 12 to Week 44</td><td>Day 1</td><td>Week 4</td><td>Week 12</td><td>Week 24</td><td>Week 36</td></tr>
<tr><td>NC (NC)
[51]</td><td>15.3566 (46.9)
[51]</td><td>22.9327 (51.0)
[48]</td><td>18.3534 (49.8)
[48]</td><td>18.7144 (47.9)
[46]</td></tr>
<tr><td>Week 48</td><td>SFU</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>19.1872 (43.9)
[45]</td><td>0.551362
(149.4)
[45]</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>AS0010</td><td>Phase 3/ study participants with active nr-axSpA</td><td>Randomized, double-blind, PBO-controlled study to evaluate efficacy and safety</td><td>BKZ 160mg sc Q4W throughout the study (N=128), or PBO for the first 16 weeks followed by BKZ 160mg sc Q4W (N=126)</td><td colspan="5">· The majority of randomized study participants (96.1%) were included in the PK-PPS. Overall, geometric mean plasma bimekizumab trough concentrations increased over time and steady state was achieved by Week 16 of dosing with bimekizumab 160mg Q4W. Concentrations were within the expected ranges at each visit and the approach to steady state was consistent with expectations for bimekizumab as a drug with linear PK.
· In the bimekizumab 160mg Q4W group, bimekizumab plasma trough concentrations (geometric mean [geometric CV%]) were 11.499µg/mL (43.6%) and 13.189µg/mL (40.5%) at Week 16 and Week 52, respectively. There was a 1.65-fold increase in geometric mean trough plasma bimekizumab concentration between Week 4 (6.9586µg/mL) and Week 16 (11.499µg/mL) when steady state was reached.
· In the placebo/bimekizumab 160mg Q4W group, once study participants switched to bimekizumab treatment, the PK of bimekizumab followed similar trends with study participants randomized to bimekizumab 160mg Q4W at Baseline. At Week 24, equivalent to 8 weeks after bimekizumab treatment initiation for the placebo/bimekizumab 160mg Q4W group, the geometric mean (geometric CV%) bimekizumab plasma trough concentration was 9.252µg/mL (37.8%). Steady state concentrations were reached by the next scheduled visit (Week 36), where the geometric mean (geometric CV%) bimekizumab plasma trough concentration was 11.242µg/mL (39.3%) (equivalent to 20 weeks after bimekizumab treatment initiation).</td></tr>
</table>

Study	Phase/ population	Study objectives	BKZ dosing regimen, route of administration	Plasma Concentration (µg/mL) (geometric mean and geometric CV %) [N]
AS0011	Phase 3/ study participants with active AS	Randomized, double-blind, PBO-controlled study to evaluate efficacy and safety	BKZ 160mg sc Q4W throughout the study (N=221), or PBO for the first 16 weeks followed by BKZ 160mg sc Q4W (N=111)	· The majority of randomized study participants (99.4%) were included in the PK-PPS. Overall, geometric mean plasma bimekizumab trough concentrations increased over time and steady state was achieved by Week 16 of dosing with bimekizumab160mg Q4W. Concentrations were within the expected ranges at each visit and the approach to steady state was consistent with expectations for bimekizumab as a drug with linear PK. · In the bimekizumab 160mg Q4W group, bimekizumab plasma trough concentrations (geometric mean [geometric CV%]) were 11.021µg/mL (49.6%) and 11.421µg/mL (81.1%) at Week 16 and Week 52, respectively. There was a 1.72-fold increase in geometric mean trough plasma bimekizumab concentration between Week 4 (6.399µg/mL) and Week 16 (11.021µg/mL) when steady state was reached. · In the placebo/bimekizumab 160mg Q4W group, once study participants switched to bimekizumab treatment, the PK of bimekizumab followed similar trends with study participants randomized to bimekizumab 160mg Q4W at Baseline. At Week 24, equivalent to 8 weeks after bimekizumab treatment initiation for the placebo/bimekizumab 160mg Q4W group, the geometric mean (geometric CV%) bimekizumab plasma trough concentration was 9.102µg/mL (62.3%). Steady state concentration was reached by the next scheduled visit (Week 36) where the geometric mean (geometric CV%) bimekizumab plasma trough concentration was 10.747µg/mL (73.0%) (equivalent to 20 weeks after bimekizumab treatment initiation).

AS=ankylosing spondylitis (radiographic axSpA); axSpA=axial spondyloarthritis; BKZ=bimekizumab; CSR=clinical study report; C_{trough}=trough concentration; CV=coefficient of variation; CZP=certolizumab pegol; LD=loading dose; NC=not calculable (due to the majority of concentrations being below the bioanalytical assay limit of quantification); nr-axSpA=nonradiographic axSpA; OLE=open-label extension; PBO=placebo; PK=pharmacokinetic; PK-PPS=Pharmacokinetic Per-Protocol Set; PSO=psoriasis; Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks; sc=subcutaneous; SFU=Safety Follow-up
Data sources: AS0008 CSR Table 6.1.1; AS0009 Week 108 CSR Table 6.1.1; AS0013 CSR Table 3.2.1; AS0010 Final CSR Table 20.1.1; AS0011 Final CSR Table 20.1.1

表 5-3 体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした第 II 相臨床試験の母集団 PK モデルのパラメータ−CL0536 解析

Run:	36		
Objective function value:	25002		
Parameter	Value	RSE (%)	SHR (%)
k_a (/day)	1.29	2.186	—
CL/F [a] (L/day)	0.313	2.572	—
V/F [a] (L)	11.6	3.448	—
Body weight on CL	0.817	16.279	—
Body weight on V	0.531	33.898	—
IIV in Ka (%CV)	2.14 (146)	10.888	72.852
IIV in CL/F (%CV)	0.156 (39.5)	10.641	8.282
IIV in V/F (%CV)	0.285 (53.4)	15.579	12.284
Proportional error	0.213	0.009	—

axSpA=axial spondyloarthritis; CL/F=apparent clearance after extravascular administration; CV=coefficient of variation; IIV=interindividual variability; k_a=first-order absorption rate constant; RSE=relative standard error; SHR=shrinkage; V/F=apparent volume of distribution after extravascular administration.
a For a 78kg study participant, with allometric exponents for CL/F (Pari = Parpop $(WTi/78)^{0.817}$), and for V/F (Pari = Parpop $(WTi/78)^{0.531}$).
Data source: CL0536 PK Report Table 4

表 5-4 第 II 相臨床試験の ASAS 改善率に関する最終モデルのパラメータ−CL0536 解析

Run:	29		
Objective function value:	2088.40		
Condition number:	35.26		
Parameter	Unit	Value	RSE (%)
Baseline ASAS20 probability		−30.0	
Baseline ASAS40 probability		−2.33	6.61
Placebo slope	/day	0.0133	36.1
Placebo intercept		−3.40	15.0
E_{max} intercept		1.34	52.1
EC_{50} intercept and post Day 7	ng/mL	853	50.9
E_{max} post Day 7		3.39	25.2
K_{out}	/day	0.0443	23.5
IIV overall	(CV)	2.86	10.8
IIV E_{max} post Day 7	(CV)	4.84	17.9

ASAS(20/40)=Assessment of SpondyloArthritis International Society (20%/40% response criteria); CV=coefficient of variation; EC_{50}=concentration at half maximum effect; E_{max}=maximum effect; IIV=interindividual variability; K_{out}=first-order removal rate constant; RSE=relative standard error; SD=standard deviation
Note: The RSE for IIV parameters were reported on the approximate SD scale.
Note: The epsilon shrinkages were 31% and 39% for IIV overall and IIV E_{max} post Day 7, respectively.
Data source: CL0536 PK/PD Report Table 5

目次

1. 背景及び概観 10
1.1 緒言 10
1.2 第 III 相臨床試験の用量選択 13
1.3 有効性評価に用いた臨床試験の概要 13
1.3.1 主要な有効性試験 17
1.3.1.1 PA0010 試験 17
1.3.1.2 PA0011 試験 18
1.3.2 その他の有効性試験 19
1.3.2.1 PA0007 試験 19
1.3.2.2 PA0008 試験 20
1.3.3 長期継続投与試験 21
1.3.3.1 PA0009 試験 21
1.3.3.2 PA0012 試験 22
1.3.4 自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのサブスタディ 23
1.3.4.1 DV0004 試験 23
1.3.5 有効性評価項目及び解析 24
1.4 有効性データの併合及び解析方法の概要 25
1.4.1 Pool E1 25
1.4.2 Pool E1 の有効性評価項目 25
1.4.3 Pool E1 の有効性データの解析 26
1.4.4 欠測データの取扱い 27
1.4.4.1 主な解析方法 27
1.4.4.2 補助的な解析方法 28
1.4.5 Pool E1 の部分集団における有効性 28
2. 個々の試験結果の要約 29
2.1 主要な有効性試験 30
2.1.1 PA0010 試験［PA0010 Week 24 CSR 及び PA0010 Final CSR］ 30
2.1.1.1 主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率） 31
2.1.1.2 順位付けされた副次評価項目 32
2.1.1.3 その他の副次評価項目 38
2.1.1.4 その他の評価項目（Week 52 までのデータを含む） 40
2.1.1.5 部分集団解析 50
2.1.1.6 結論 51
2.1.2 PA0011 試験［PA0011 CSR］ 54
2.1.2.1 主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率） 55
2.1.2.2 順位付けされた副次評価項目 55
2.1.2.3 その他の副次評価項目 58
2.1.2.4 その他の評価項目 59
2.1.2.5 部分集団解析 64
2.1.2.6 結論 65
2.2 その他の有効性試験 66
2.2.1 PA0007 試験 66

2.2.2 PA0008 試験［PA0008 CSR］ 66
2.3 長期継続投与試験 67
2.3.1 PA0009 試験［PA0009 CSR］ 67
2.3.2 PA0012 試験［PA0012 Japan Self-administration CSR］ 67
2.3.2.1 日本人集団の結果 67
2.4 自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのサブスタディ 69
2.4.1 DV0004 試験［DV0004 CSR］ 69
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 69
3.1 試験対象集団 69
3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性 69
3.1.1.1 人口統計学的特性 69
3.1.1.2 ベースライン疾患特性 71
3.2 全試験の有効性の比較 74
3.2.1 主要評価項目 76
3.2.1.1 Week 16 の ACR50 改善率 76
3.2.2 副次評価項目 79
3.2.2.1 Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化 82
3.2.2.2 Week 16 の PASI90 改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象） 82
3.2.2.3 Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化 83
3.2.2.4 Week 16 の MDA 達成率 84
3.2.2.5 Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合（ベースラインに指趾炎を有する被験者のみ対象） 85
3.2.2.6 Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者のみ対象） 86
3.2.2.7 Week 16 の SPARCC 指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者のみ対象） 87
3.2.2.8 Week 16 の ACR20 改善率 88
3.2.2.9 Week 16 の ACR70 改善率 88
3.2.2.10 Week 16 の IGA 0/1 改善率（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 以上の被験者のみ対象） 89
3.2.2.11 Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化 90
3.2.2.12 Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化 91
3.2.2.13 副次評価項目の補助解析 92
3.2.3 その他の評価項目 92
3.3 部分集団における結果の比較 92
3.4 日本人集団の有効性 96
3.4.1 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療経験のない乾癬性関節炎を有する日本人被験者（PA0010 試験） 96
3.4.1.1 被験者の内訳及びベースライン特性 96
3.4.1.2 有効性の結果 96
3.4.2 1～2 剤の腫瘍壊死因子 α 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容の乾癬性関節炎を有する日本人被験者（PA0011 試験） 99
3.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性 99

3.4.2.2 有効性の結果.....100
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....101
4.1 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.....101
5. 効果の持続、耐薬性.....102
6. 付録.....103

表

表 1-1 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした BKZ の有効性評価に用いた臨床試験.....15
表 1-2 有効性併合解析 Pool E1 の概要.....25
表 1-3 乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした 2 つの第 III 相臨床試験の 有効性評価項目の分類.....26
表 1-4 部分集団解析のカテゴリー.....29
表 2-1 ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）.....32
表 2-2 ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化 −PA0010 試験（RS、Reference-Based MI）.....33
表 2-3 ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）.....33
表 2-4 ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化 −PA0010 試験（RS、Reference-Based MI）.....34
表 2-5 ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率−PA0010 試験（RS、NRI）.....34
表 2-6 ANCOVA による Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化 −PA0010 試験（RAS、Reference-Based MI）.....35
表 2-7 ロジスティック回帰分析による Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合−PA0010 試験（RS、NRI）.....36
表 2-8 ロジスティック回帰分析による Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合−PA0010 試験（RS、NRI）.....37
表 2-9 ANCOVA による Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化 −PA0010 試験（RAS、Reference-Based MI）.....38
表 2-10 各来院時点における vdHmTSS 骨びらんサブスコアのベースラインからの変化 −PA0010 試験（RAS、MI）.....47
表 2-11 各来院時点における SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化 −PA0010 試験（RS、MI）.....49
表 2-12 各来院時点における PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化−PA0010 試験（RS、MI）.....49
表 2-13 ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率 −PA0011 試験（RS、NRI）.....55
表 2-14 ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化 −PA0011 試験（RS、Reference-Based MI）.....56
表 2-15 ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率 −PA0011 試験（RS、NRI）.....56
表 2-16 ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化−PA0011 試験（RS、Reference-Based MI）.....57
表 2-17 ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率−PA0011 試験（RS、NRI）.....57
表 3-1 人口統計学的特性（Pool E1）.....70
表 3-2 乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにその他のベースライン疾患特性（Pool E1）.....72
表 3-3 主要評価項目及び副次評価項目の概要（Pool E1）.....75

表 3-4 ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）.....78
表 3-5 共通する Week 16 の副次評価項目の結果の要約− PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1.....80
表 3-6 ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（Reference-Based MI）.....82
表 3-7 ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）.....83
表 3-8 ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（Reference-Based MI）.....84
表 3-9 ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）.....84
表 3-10 ロジスティック回帰分析による Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）.....85
表 3-11 ロジスティック回帰分析による Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）.....86
表 3-12 ロジスティック回帰分析による Week 16 の SPARCC に基づく付着部炎が消失した被験者の割合−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）.....87
表 3-13 ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR20 改善率 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）.....88
表 3-14 ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR70 改善率 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）.....89
表 3-15 ロジスティック回帰分析による Week 16 の IGA 0/1 改善率 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）.....90
表 3-16 ANCOVA による Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（Reference-Based MI）.....90
表 3-17 ANCOVA による Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（Reference-Based MI）.....91
表 6-1 乾癬性関節炎を有する被験者における BKZ 治療の有効性を支持する臨床試験の概要.....103

図

図 1-1 試験デザインの概要−PA0010 試験.....18
図 1-2 試験デザインの概要−PA0011 試験.....19
図 1-3 試験デザインの概要−PA0007 試験.....20
図 1-4 試験デザインの概要−PA0008 試験.....21
図 1-5 試験デザインの概要−PA0009 試験.....22
図 1-6 試験デザインの概要−PA0012 試験.....23
図 1-7 試験デザインの概要−DV0004 試験.....24
図 2-1 各来院時点における ACR20 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）.....41
図 2-2 各来院時点における ACR50 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）.....42
図 2-3 各来院時点における ACR70 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）.....43
図 2-4 各来院時点における PASI75 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）.....44
図 2-5 各来院時点における PASI90 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）.....45

図 2-6 各来院時点における PASI100 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）.....46
図 2-7 各来院時点における ACR20 改善率−PA0011 試験（RS、NRI）.....59
図 2-8 各来院時点における ACR50 改善率−PA0011 試験（RS、NRI）.....60
図 2-9 各来院時点における ACR70 改善率−PA0011 試験（RS、NRI）.....61
図 2-10 各来院時点における PASI75 改善率−PA0011 試験（RS、NRI）.....62
図 2-11 各来院時点における PASI90 改善率−PA0011 試験（RS、NRI）.....62
図 2-12 各来院時点における PASI100 改善率−PA0011 試験（RS、NRI）.....63
図 3-1 ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）.....77
図 3-2 フォレストプロットによる Week 16 の ACR50 改善率の主要解析及び補助解析の比較 − Pool E1（NRI）.....79
図 3-3 年齢、性別、人種及び地理的地域別の Week 16 の ACR50 改善率− Pool E1（NRI）.....94
図 3-4 罹病期間、ベースラインの体重及び BMI 別の Week 16 の ACR50 改善率 − Pool E1（NRI）.....94
図 3-5 hs-CRP、過去の cDMARD の使用の有無、ベースラインの cDMARD の使用の有無及びベースラインの MTX の使用の有無別の Week 16 の ACR50 改善率− Pool E1（NRI）.....95
図 3-6 ベースラインの MTX 及びその他の cDMARD、病変 BSA、中等度／重度の乾癬の有無及び BASDAI カテゴリー別の Week 16 の ACR50 改善率− Pool E1（NRI）.....95

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	adalimumab	アダリムマブ
AI	auto-injector	オートインジェクター
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
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
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	乾癬性関節炎の分類基準
cDMARD	conventional disease-modifying antirheumatic drug	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CI	confidence interval	信頼区間
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CSR	clinical study report	治験総括報告書
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
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
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	慢性疾患療法の機能評価
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
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
IGA	Investigator’s Global Assessment	医師による全般的評価
IL	interleukin	インターロイキン
IMP	investigational medicinal product	治験薬
ISAP	Integrated Statistical Analysis Plan	統合解析計画書
ISE	Integrated Summary of Efficacy	有効性に関する統合概要
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性に関する統合概要
iv	intravenous	静脈内投与
LD	loading dose	負荷用量
LDI	Leeds Dactylitis Index	—
LEI	Leeds Enthesitis Index	—
LS	least squares	最小二乗
LSS	lesion severity score	病変重症度スコア
MCMC	Markov Chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ
MDA	Minimal Disease Activity	最小疾患活動性
MI	multiple imputation	多重代入

略語（略称）	内容	
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index	修正爪乾癬重症度指数
mPsARC	Modified Psoriatic Arthritis Response Criteria	乾癬性関節炎奏効基準変法
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NA	not applicable	該当せず
NE	not evaluated	評価せず
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
OC	observed case	欠測値の補完を行わないデータ
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
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
PGADA	Patient’s Global Assessment of Disease Activity	患者による疾患活動性の全般的評価
PGAP	Physician’s Global Assessment of Psoriasis	乾癬に対する医師の全般的評価
PGA-PsA	Patient’s Global Assessment of Psoriatic Arthritis	患者による乾癬性関節炎の全般的評価
PhGADA	Physician’s Global Assessment of Disease Activity	医師による疾患活動性の全般的評価
PhGA-PsA	Physician’s Global Assessment of Psoriatic Arthritis	医師による乾癬性関節炎の全般的評価
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
PsAID-12	Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12	—
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria	乾癬性関節炎の効果判定基準
PSO	psoriasis	乾癬
PtAAP	Patient’s Assessment of Arthritis Pain	患者による関節炎の疼痛評価
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
QOL	quality of life	生活の質
RAS	Radiographic Set	X 線解析対象集団
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
sc	subcutaneous	皮下投与
SE	standard error	標準誤差
SF-36	Short Form 36-item Health Survey	簡易型 36 項目健康調査票
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究協議会

略語（略称）	内容	
SRG	Safety Review Group	—
SS	safety syringe	安全機能付シリンジ
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
UK	United Kingdom	英国
US	United States	米国
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視覚的アナログ尺度（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

1. 背景及び概観

1.1 緒言

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 に関わる臨床的有効性の概要であり、2 つの主要な第 III 相有効性試験である PA0010 試験（Week 24 まで）及び PA0011 試験（Week 16 まで）のデータを含む。また、PA0010 試験について、Week 52 までの有効性データに基づき本文書を更新した。なお、axSpA に関わる概要については、M2.7.3-axSpA として別途取り纏めた。

ビメキズマブ（BKZ）は、インターロイキン（IL）-17A、IL-17F 及び IL-17A/F に対し、選択的かつ強力に結合及び中和する同一の抗原結合領域を 2 つ有する、免疫グロブリン G1 サブクラスのヒト化完全長モノクローナル抗体である。この特性により、BKZ はセクキヌマブやイキセキズマブ（選択的抗 IL-17A モノクローナル抗体）及びブロダルマブ（抗 IL-17 受容体 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。IL-17A 抗体薬では、axSpA、乾癬及び PsA に対する有効性が示されている。*in vitro* の免疫介在性疾患モデルを用いた検討では、BKZ による IL-17A 及び IL-17F 両方の中和が、IL-17A 単独の中和よりも有効であることが示唆されている（Shah et al, 2020; Glatt et al, 2018）。尋常性乾癬患者を対象とした第 III 相臨床試験では、BKZ による IL-17A 及び IL-17F 両方の阻害は IL-17A 単独の阻害よりも有効な治療であることが示されている（Reich et al, 2021b）。PsA 患者を対象とした第 II 相臨床試験で有効性の結果が良好であったことから、本疾患の治療としての IL-17A 及び IL-17F 両方の阻害が有効性を向上させる可能性があることが示された（Ritchlin et al, 2020）。

BKZ は中等度～重度の尋常性乾癬治療薬として欧州連合を含む多くの国及び地域で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、その他の国及び地域でも、中等度～重度の尋常性乾癬を適応症とする BKZ の承認審査が行われている。UCB は活動性の PsA 成人患者に対する治療薬としても BKZ を開発中である。これと並行して、他の炎症性疾患（axSpA 及び化膿性汗腺炎）を対象とした開発プログラムも同時に実施している。化膿性汗腺炎を対象とした臨床試験は、本承認申請時点で進行中である。

PsA の 2 つの患者集団［生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）による治療経験のない患者（PA0010 試験）及び PsA 又は乾癬のいずれかに対する 1～2 剤の腫瘍壊死因子（TNF）α 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容（TNFα-IR）の患者（PA0011 試験）］を対象とし、BKZ の有効性及び安全性のエビデンスを得るために 2 つの試験がデザインされた。両試験では Week 0～16 まで同一の用量、剤形及び投与スケジュール［BKZ 160mg を 4 週間隔（Q4W）で投与］が用いられた。

2 つの第 III 相臨床試験の主要評価項目は Week 16 の ACR50 改善率であった。Week 16 の副次評価項目及びその他の評価項目のうち両試験の共通項目は、ACR20 改善率、ACR70 改善率、HAQ-DI、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%以上の乾癬を有する被験者を対象とした PASI90 改善率、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、最小疾患活動性（MDA）達成率、医師による全般的評価（IGA）改善率、PtAAP、Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12（PsAID-12）及び慢性疾患療法の機能評価（FACIT）疲労サブスケールスコアであった。

PA0010 試験及び PA0011 試験の両試験で、主要及びすべての順位付けされた副次評価項目が達成された。bDMARD の治療経験なし（PA0010 試験）又は TNFα-IR（PA0011 試験）に関わらず、

BKZ 160mg Q4W 投与を受けた被験者では、16 週間以内に PsA の疾患徴候及び症状の改善が認められた。BKZ 160mg Q4W 投与は、PsA における様々な評価指標の改善をもたらすことが結果として示され、これらの結果は、総じて臨床的に意義があるものと考えられた。

関節及び皮膚病変の改善

- PA0010 試験及び PA0011 試験では、BKZ 160mg Q4W 投与により多様な関節及び皮膚ドメインに渡り深い改善が得られ、Week 16 の ACR50 改善率及び PASI90 改善率にプラセボ（PBO）と比較して統計学的に有意な改善が認められた。Week 16 の ACR20 改善率、ACR70 改善率、PASI75 改善率、PASI100 改善率及び IGA 改善率でも PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で改善が認められた。PA0010 試験では、BKZ 投与による改善は Week 52 まで維持された。
- PA0010 試験及び PA0011 試験では、BKZ 160mg Q4W 投与により多様な関節及び皮膚ドメインに渡り 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、投与開始後最初の評価時点までに疾患の臨床的に意義のある評価項目が改善した。
- PA0010 試験及び PA0011 試験では、BKZ 160mg Q4W 投与により Week 16 の最小疾患活動性（MDA 達成率）に PBO 投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。Week 16 の複数の複合有効性評価項目［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、C 反応性蛋白（CRP）を用いた 28 関節疾患活動性スコア（DAS28）、乾癬性関節炎の疾患活動性スコア（PASDAS）及び乾癬性関節炎の効果判定基準（PsARC）改善］でも改善が認められた。PA0010 試験では、BKZ 投与による改善は Week 52 まで維持された。

関節構造の破壊抑制

- PA0010 試験では、投与開始早期の Week 16 までに、BKZ 160mg Q4W 投与により関節構造の破壊抑制に PBO 投与と比較して統計学的に有意な改善が示された［van der Heijde 修正総シャープスコア（vdHmTSS）により評価］。Week 16 に関節構造の破壊進行が認められなかった（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、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で数値的に高かった。

その他の複数の疾患ドメインでの改善

- PA0010 試験及び PA0011 試験では、BKZ 160mg Q4W 投与により Week 16 の身体機能（HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコア）に PBO 投与と比較して統計学的に有意な改善が認められた。
- PA0010 試験及び PA0011 試験では、Week 16 の末梢性の疾患徴候（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）の改善は BKZ 160mg Q4W 投与と PBO 投与で同程度であった。PA0010 試験で実施された PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団での解析では、Week 16 の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に PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で統計学的に有意な改善が認められた。PA0010 試験及び PA0011 試験では、Week 16 のカナダ脊椎関節炎研究協議会（SPARCC）指数に基づく付着部炎の消失及び修正爪乾癬重症度指数（mNAPSI）に基づく爪乾癬の消失に、PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で改善が認められた。

- PA0010 試験及び PA0011 試験では、BKZ 160mg Q4W 投与により Week 16 に疼痛（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（FACIT-疲労サブスケールスコア）、健康関連 QOL（PsAID-12 スコア）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）］を含むその他の複数の疾患ドメインで改善が認められた。
- PA0010 試験では、BKZ 160mg Q4W を継続投与した被験者では、Week 16 に認められた効果が Week 24 まで改善又は持続した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、いずれの有効性評価項目でも次の評価時点までに改善が認められた。
- PA0010 試験及び PA0011 試験では、解析したすべての部分集団において、Week 16 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。

- PA0010 試験及び PA0011 試験の有効性データを併合した Pool E1 では、Week 16 まで［PA0010 試験及び PA0011 試験の PBO 対照二重盲検期間（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群のみ）］の臨床反応を評価した。Pool E1 の有効性解析の結果は個々の試験の結果と一致していた。PsA における統合解析計画書（ISAP-PsA）に規定した Week 16 の主要評価項目及びすべての副次評価項目で PBO 投与に対する BKZ 160mg Q4W 投与の優越性が認められた。全体を通じて、これらの結果は臨床的に意義があると判断された。

主要評価項目

- Pool E1 では、Week 16 の主要評価項目である ACR50 改善率で PBO 投与（8.9%）に対する BKZ 160mg Q4W 投与（43.7%）の優越性が認められた（名目上の $p<0.001$）。

副次評価項目

- Pool E1 では、Week 16 のすべての副次評価項目（HAQ-DI、PASI90 改善率、SF-36 の PCS スコア、MDA 達成率、付着部炎が消失した被験者の割合、指趾炎が消失した被験者の割合、ACR20 改善率、ACR70 改善率、IGA 0/1 改善率、PtAAP スコア及び PsAID-12 スコア）で PBO 投与と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で改善が認められた。

その他の有効性評価項目

- Pool E1 では、以下に示したその他の有効性評価項目において PBO と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で経時的な改善が認められ、その改善は速やか（多くの場合、投与開始後最初の評価時点までに）であり、Week 16 まで維持された。
  - ACR 改善率（ACR20/50/70 改善率）及び PtAAP スコアで評価した疾患活動性の徴候及び症状
  - MDA 達成率により評価した低疾患活動性
  - PASI 改善率（PASI75/90/100 改善率）及び IGA 改善率で評価した全般的な乾癬領域及び疾患重症度
  - HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコアで評価した身体機能
  - 末梢性の疾患徴候（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）

- 体軸病変（BASDAI スコア）
- 疲労に関する患者報告アウトカム（FACIT-疲労サブスケールスコア）及び健康関連 QOL（PsAID-12 スコア）

補助的な解析及び部分集団解析

- Pool E1 では、主要及び副次評価項目の補助的な解析で主要な有効性解析の結果が確認された。
- Pool E1 では、解析したすべての部分集団において、Week 16 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。

長期有効性の結果

- 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

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。

また、BKZ の長期安全性、忍容性及び有効性の評価を目的とした進行中の非盲検継続投与試験（PA0012 試験）について、データカットオフ時点までに組み入れられた日本人被験者を対象に、結果を要約し、PsA を有する日本人被験者における 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。

1.2 第 III 相臨床試験の用量選択

第 III 相臨床試験で検討された BKZ の用法・用量は、PsA を有する成人被験者を対象とした第 IIb 相臨床試験（PA0008 試験）の安全性、有効性、PK［要約は PsA における有効性に関する統合概要（ISE-PsA Section 3.2.2）］及び母集団 PK/PD 解析のデータに基づき選択された（M2.7.2-PsA 2.2.4 項）。

全体的なデータに基づき、第 III 相臨床試験では、BKZ 160mg Q4W 投与が選択された。

1.3 有効性評価に用いた臨床試験の概要

ISE のデータカットオフ時点で、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は、1 つの完了した第 I 相臨床試験（PA0007 試験）、2 つの完了した第 IIb 相臨床試験（PA0008 試験及び PA0009 試験）、2 つの完了した第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）及び 1 つの進行中の第 III 相臨床試験［非盲検継続投与試験である PA0012 試験（自己注射製剤の臨床使用に関する完了したサブスタディである DV0004 試験を含む）］から構成された。

適切にデザインされた対照試験である、2 つの主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）で、PsA を有する成人被験者に対する BKZ の使用を支持する第 III 相データが示された。これらの試験は、PsA の 2 つの患者集団［bDMARD による治療経験のない患者（PA0010 試験）及び TNFα-IR の患者（PA0011 試験）］を対象とし、BKZ の有効性及び安全性のエビデンス

を得るためにデザインされた。両試験では Week 0～16 まで同一の用量、剤形及び投与スケジュール（BKZ 160mg を Q4W で投与）が用いられた。日本人での有効性を評価するため、PA0010 試験及び PA0011 試験に日本人被験者を組み入れた。適格性が確認された被験者は、PA0010 試験及び PA0011 試験完了後に、PA0012 試験への継続参加を可とした。

PA0010 試験では、二重盲検投与期間（Week 0～16）は BKZ 160mg Q4W 群、PBO 対照群及び実薬参照群（アダリムマブ）で構成された。PA0010 試験の 36 週間の実薬投与盲検期間（Week 52 まで、アダリムマブ群を含む）及び安全性追跡調査期間は Week 24 データカットオフ時点で進行中である。実薬投与盲検期間では、52 週までの治療効果の維持の評価及び 16 週間の PBO 投与後に BKZ 投与を開始した被験者の 36 週までの有効性評価が可能となる。承認申請のため、PA0010 試験では最後の被験者の Week 24 の規定来院後に中間解析を実施した。この Week 24 の中間解析結果に基づいて Week 24 CSR を作成し、承認申請資料に含めた。この中間解析結果には Week 24 までのすべての有効性データ及び Week 24 データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で利用可能な Week 24 以降のすべての安全性データが含まれる。

また、PA0010 試験はすべての被験者が試験完了後に最終解析を実施し、最終報告書を作成のうえ、承認審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ提出した。PA0010 試験の最終報告書には 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る。

PA0011 試験では、二重盲検期間（Week 0～16）は PBO を対照として実施した。最後の被験者の Week 16 の規定来院後に中間解析が実施された。この Week 16 の中間解析結果は承認申請用であり、主要な解析時点である Week 16 までのすべての有効性データ及び Week 16 のデータカット時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で利用可能なすべての安全性データが含まれる。Week 16 の中間解析のデータベースロック時点で 3 例の被験者のみが安全性追跡調査期間を継続中であり、他のすべての被験者は安全性追跡調査期間を完了していた。PA0011 試験の CSR には、安全性追跡調査期間のデータを含むすべてのデータが含まれる。

2 つの第 III 相臨床試験の主要評価項目はいずれも Week 16 の ACR50 改善率であった。両試験に共通の主要な副次評価項目は、Week 16 の HAQ-DI、PASI90 改善率、SF-36 の PCS スコア及び MDA 達成率であった。両試験及び本概要用の併合データ（Pool E1）で共通する評価項目の一覧を表 1-3 に示した。

導入期間（Week 0～16）の主要な有効性併合要約データ（Pool E1）はこれら 2 試験のデータによって構成される。

本邦における承認申請のため、PA0012 試験では日本人被験者のみの結果を要約し、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（PA0012 Japan Self-administration CSR）。

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を構成する臨床試験を表 1-1 に示した。

表 1-1　乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした BKZ の有効性評価に用いた臨床試験

試験番号/開発相/試験デザイン	試験期間	無作為化された被験者数			最長治療期間
		BKZ	PBO	実薬参照	
主要な有効性試験					
PA0010 試験/第 III 相/ 多施設共同、二重盲検、無作為化、 PBO 対照及び実薬参照、並行群間試験	二重盲検投与期間	160mg Q4W：431 (日本人被験者：14)	281 (日本人被験者：5)	ADA：140 (日本人被験者：4)	16 週間
	実薬投与盲検期間 [a]	160mg Q4W：414 PBO/BKZ 160mg Q4W：271 [b]	NA [b]	ADA：136 [c]	36 週間
PA0011 試験/第 III 相/ 多施設共同、二重盲検、無作為化、 PBO 対照試験	二重盲検期間	160mg Q4W：267 (日本人被験者：8)	133 (日本人被験者：4)	NA	16 週間
主要な有効性試験の無作為化例数の合計		160mg Q4W：969 (日本人被験者：22 例)	414 (日本人被験者：9)	ADA：140 (日本人被験者：4)	
その他の有効性試験					
PA0007 試験/第 Ib 相/ 多施設共同、医師/被験者盲検、 無作為化、PBO 対照、反復投与試験	二重盲検期間	Week 1 に BKZ の負荷用量/維持用量を投与し、Week 4 及び 7 に維持用量を 2 回投与 (合計 3 回投与)： 240mg/160mg/160mg：21 [d] 80mg/40mg/40mg：6 160mg/80mg/80mg：6 560mg/320mg/320mg：6	12	NA	6 週間
PA0008 試験/第 IIb 相/ 多施設共同、二重盲検、無作為化、 PBO 対照、並行群間、用量設定試験	二重盲検期間	BKZ 16mg Q4W：41 BKZ 160mg Q4W：41 BKZ 320mg Q4W：41 BKZ 320mg LD/160mg Q4W：41[e]	42	NA	12 週間
	用量盲検期間 [f]	BKZ 160mg/160mg Q4W：40 BKZ 320mg/320mg Q4W：41 BKZ 320mg/160mg/160mg Q4W：37 PBO/BKZ 160mg Q4W：20 PBO/BKZ 320mg Q4W：20 BKZ 16mg/160mg Q4W：22 BKZ 16mg/320mg Q4W：19	NA	NA	36 週間
長期試験					
PA0009 試験/第 IIb 相/ 多施設共同、非盲検継続投与試験	治療期間	160mg Q4W：183	NA	NA	100 週間

試験番号/開発相/試験デザイン	試験期間	無作為化された被験者数			最長治療期間
		BKZ	PBO	実薬参照	
PA0012 試験/第 III 相/ 多施設共同、非盲検継続投与試験 [g] (進行中)	治療期間	160mg Q4W：NA[g]	NA	NA	140 週間

ADA：アダリムマブ、BKZ：ビメキズマブ、LD：負荷用量、NA：該当せず、OLE：非盲検継続投与、PBO：プラセボ

a The PA0010 Maintenance Treatment Period was blinded at the Week 24 data cut-off.

b PBO-treated study participants in PA0010 who completed Week 16 received BKZ 160mg Q4W in the Active Treatment-blind Period.

c Four ADA-treated study participants in PA0010 discontinued during the Double-blind Treatment Period.

d In PA0007, 21 study participants were randomized to receive BKZ 240mg/160mg/160mg treatment; however, 1 participant withdrew from the study due to a pretreatment adverse event and was excluded from the Full Analysis Set.

e Loading dose in PA0008 was BKZ 320mg at Baseline.

f First dose shown reflects treatment during the PA0008 Double-blind Period. At Week 12, PBO and BKZ 16mg participants were re-randomized to either BKZ 160mg or BKZ 320mg. Participants randomized to BKZ 160mg with 320mg LD at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on BKZ 160mg treatment. Participants randomized to BKZ 160mg and BKZ 320mg at Baseline were not re-randomized at Week 12 and remained on their original treatment.

g For PA0012, all study participants enrolled from a feeder study (PA0010 or PA0011) and received bimekizumab 160mg Q4W sc. A clinical data cut was performed on [redacted] 20[redacted] to produce pooled data summaries of safety (described in the Integrated Summary of Safety) for the initial US Biologics License Application (BLA) /EU Marketing Authorization Application (MAA). Efficacy data from this OLE study were not included in the pooled data summaries presented in the SCE for the initial US BLA/EU MAA. For the regulatory submission in Japan, efficacy and safety data from self- and non self-administration in 28 Japanese participants as of the data cut-off date of [redacted] 20[redacted] are included in the efficacy and safety summaries.

Data sources: PA0007 CSR Amendment 1 Table 1.3, PA0008 CSR Amendment 1 Table 1.3.1, PA0008 CSR Amendment 1 Table 1.3.2, PA0009 CSR Table 1.2.1, PA0010 Week 24 CSR Table 1.4.1, PA0010 Week 24 CSR Table 1.4.1.J, PA0010 Week 24 CSR Table 1.4.2, PA0011 CSR Table 1.4, PA0011 CSR Table 1.4.J, PA0012 Japan Self-administration CSR

1.3.1 主要な有効性試験

PsA 患者に対する BKZ を用いた治療の主要な有効性評価のため、適切にデザインされた対照試験である、2 つの臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）を実施した（表 1-1）。

1.3.1.1 PA0010 試験

本試験は bDMARD による治療経験のない 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、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照及び実薬（アダリムマブ）参照試験であった。

全体の試験デザインはスクリーニング期間（14 日以上 35 日以下）、二重盲検投与期間（16 週間）、実薬投与盲検期間（36 週間）及び安全性追跡調査期間（非盲検継続投与試験に参加しない又は治験薬の投与中止を含む早期中止被験者を対象：治験薬最終投与後 20 週間）で構成された。

本試験の主な選択基準は、乾癬性関節炎の分類基準（CASPAR）に基づく活動性の PsA の診断を有する成人で、圧痛関節数が 3 関節以上及び腫脹関節数が 3 関節以上であり、PsA 又は乾癬に対する bDMARD による治療経験のない患者である。

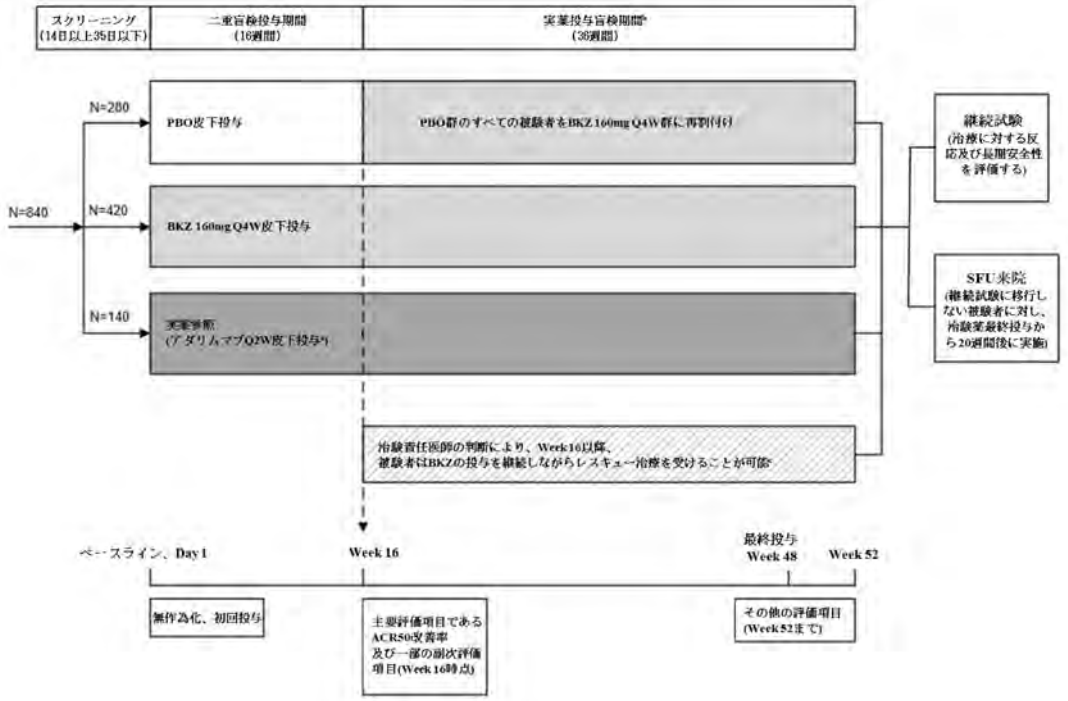
承認申請のため、本試験では最後の被験者の Week 24 の規定来院後に臨床データのカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が行われ、Week 24 CSR（PA0010 Week 24 CSR）及び本承認申請資料の作成のための中間解析が実施された。Week 24 CSR 作成時点で、実薬投与盲検期間（36 週間、Week 52 まで、アダリムマブ群を含む）及び安全性追跡調査期間が進行中であった。Week 16 来院までの有効性データを 2.1.1 項に要約し、併合データの要約に本試験の有効性データを含めた（3.2 項参照）。

本試験では、実薬投与盲検期間にアダリムマブを参照群として Week 52 までの BKZ の有効性及び安全性を更に評価した。二重盲検投与期間で BKZ 投与に割り付けられた被験者については、その後の実薬投与盲検期間で長期の治療効果の維持を評価した。承認審査期間中に PMDA へ提出した本試験の最終報告書には、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る。Week 52 までの有効性データについては 2.1.1.4 項に要約した。

海外の治験実施計画書に、本邦の規制に従った特定の変更を加えるため、本邦では治験実施計画書改訂（第 0.1 版、1.1 版及び 2.1 版）を行った（PA0010 Week 24 CSR Section 3.3.2）。

本試験の試験デザインの概要を図 1-1 に示した。

図 1-1　試験デザインの概要–PA0010 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査
Note: This schematic from the PA0010 protocol reflects the number of study participants planned to be randomized to study treatment.
a Adalimumab dosing is presented in the protocol.
b After 16 weeks of double-blind treatment, study participants entered the Active Treatment-Blind Period. All study participants randomized to placebo were reallocated to receive bimekizumab 160mg Q4W. Study participants randomized to bimekizumab 160mg Q4W continued to receive their originally randomized dose. Study participants randomized to active-reference (adalimumab) continued with their active treatment.
c Permitted rescue therapy is defined in PA0010 Protocol Amendment 2.1 (Japan) Section 5.4.

1.3.1.2　PA0011 試験

本試験は PsA 又は乾癬のいずれかに対し TNFα-IR（1～2 剤の TNFα 阻害薬を用いて、承認用量で 3 ヵ月以上治療を行った後の効果不十分又は不耐容）であった 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、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験であった。

全体の試験デザインはスクリーニング期間（14 日以上 35 日以下）、二重盲検期間（16 週間）及び安全性追跡調査期間（非盲検継続投与試験に参加しない又は治験薬の投与中止を含む早期中止被験者を対象：治験薬最終投与後 20 週間）で構成された。Week 16 を完了した被験者は BKZ 投与を継続するため非盲検継続投与試験への組入れを可とした。

本試験の主な選択基準は、CASPAR 基準に基づく活動性の PsA の診断を有する成人で、圧痛関節数が 3 関節以上及び腫脹関節数が 3 関節以上であり、PsA 又は乾癬のいずれかに対し TNFα-IR であった患者である。

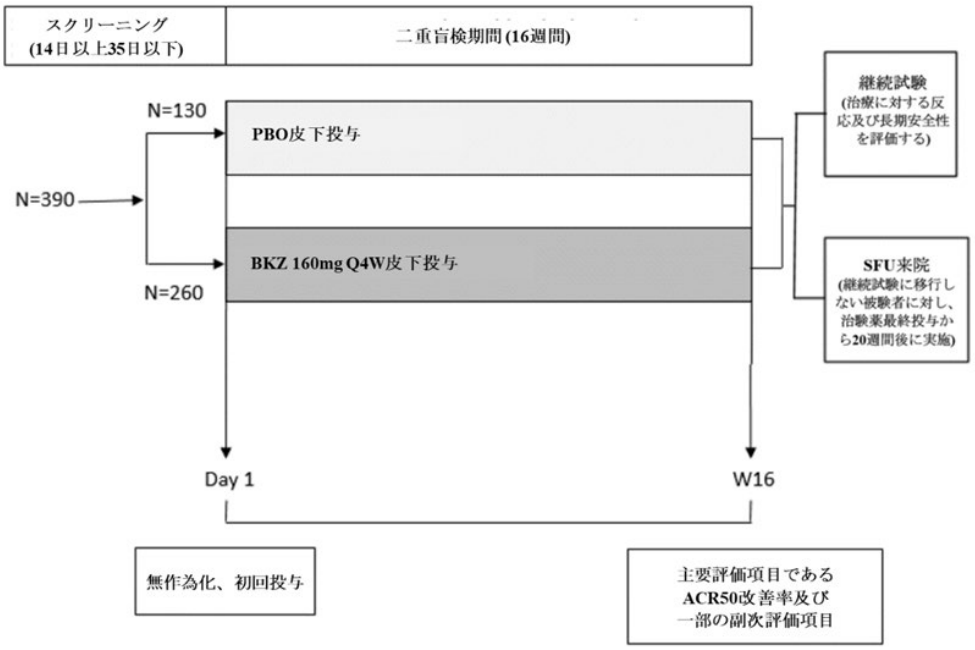
本試験は完了した試験である（PA0011 CSR）。承認申請のため、臨床データが 16 週時点で（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）カットオフされ、中間解析が実施された（Week 16 の中間解析のデータベースロック時点で 3 例の被験者のみが安全性追跡調査期間を継続中であり、他のすべての被験者は安全性追跡調査期間を完了していた）。本試験の CSR には、安全性追跡調査期間を含むすべてのデータが含まれている。

Week 16 来院までの有効性データを 2.1.2 項に要約し、併合データの要約に本試験の有効性データを含めた（3.2 項参照）。

海外の治験実施計画書に、本邦の規制に従った特定の変更を加えるため、本邦では治験実施計画書改訂（第 0.1 版、1.1 版及び 2.1 版）を行った（PA0011 CSR Section 3.3.2）。

本試験の試験デザインの概要を図 1-2 に示した。

図 1-2　試験デザインの概要–PA0011 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査
Note: This schematic from the PA0011 protocol reflects the number of study participants planned to be randomized to study treatment.

1.3.2　その他の有効性試験

2 つの第 III 相臨床試験に加え、PsA を有する被験者を対象とした BKZ の治療に対する補助的な有効性評価のため、第 Ib 相臨床試験（PA0007 試験）及び第 IIb 相臨床試験（PA0008 試験）のデータを用いた。両試験は完了しており、尋常性乾癬を適応とする初回承認申請時に PA0007 試験の CSR（PA0007 CSR）は提出済みである。

1.3.2.1　PA0007 試験

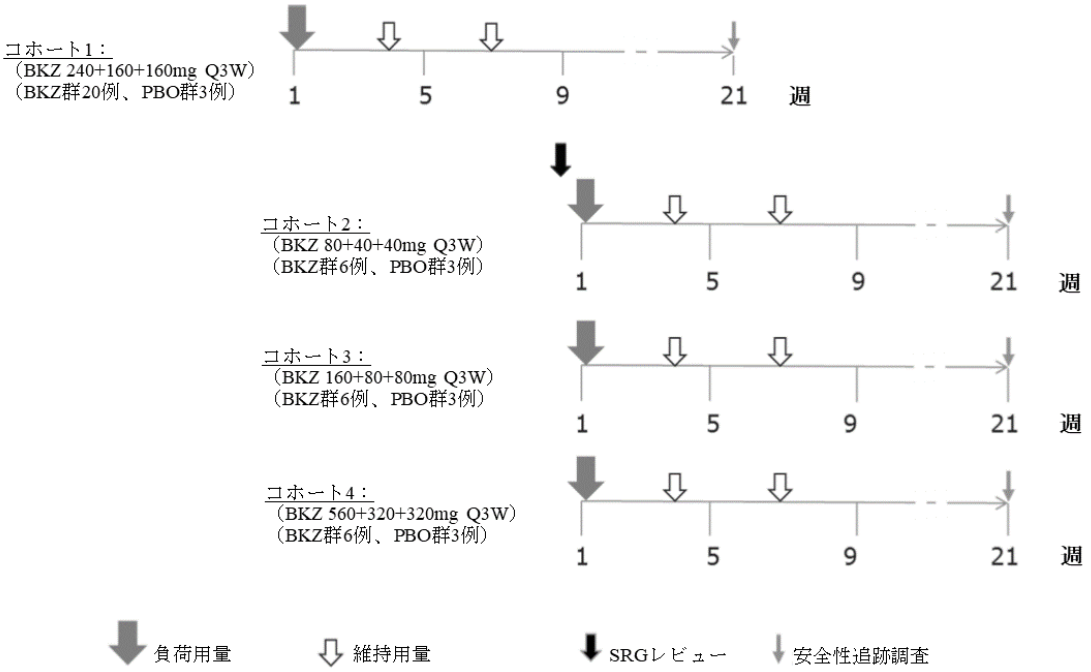
本試験は非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬及び／又は既承認の bDMARD 1 剤以上に対して効果不十分の PsA を有する被験者を対象に、BKZ を反復静脈内投与した時の安全性、PK 及び PD プロファイルを評価する第 Ib 相、被験者／医師盲検、無作為化、PBO 対照試験である。

BKZ の投与期間は 6 週間であり、被験者は Week 1 に負荷用量を投与され、Week 4～7 に維持用量を投与された。負荷用量／維持用量として、80/40mg（6 例）、160/80mg（6 例）、240/160mg（20 例）及び 560/320mg（6 例）を用いた（治験実施計画書に適合した PK 解析対象集団）。14 例の被験者が PBO 投与に割り付けられた。

本試験は完了した試験であり（PA0007 CSR）、結果を 2.2.1 項に要約した。複数の試験デザインの違い（静脈内投与による様々な用法・用量の使用、少ない被験者数、短い試験期間、及び異なる主要評価項目の評価時期）のため、本概要に示した併合データの要約に本試験の有効性（PD）データは含まれていない。

本試験の試験デザインの概要を図 1-3 に示した。

図 1-3　試験デザインの概要–PA0007 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SRG：Safety Review Group
Note: This schematic from the PA0007 protocol reflects the number of study participants planned to be randomized to study treatment.

1.3.2.2　PA0008 試験

本試験は PsA を有する被験者を対象に、BKZ の有効性、安全性、PK 及び PD を評価する第 IIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定試験である。本試験の結果は第 III 相臨床試験の用量及び臨床的指標の選択の方向付けのため使用された（M2.7.2-PsA 2.2.2.1 項）。

適格と判断された被験者は PBO 群、BKZ 16mg Q4W 群、BKZ 160mg Q4W 群、BKZ 160mg w/負荷用量（LD）群（BKZ 320mg を負荷投与後 160mg Q4W 投与）、及び BKZ 320mg Q4W 群のいずれかの群に 1：1：1：1：1 の割合で割り付けられた。

12 週間の二重盲検期間の後、いずれの群の被験者も 36 週間の用量盲検期間に移行した。Week 12 来院時に、被験者は以下のように BKZ 投与に割り付けられた。

- 二重盲検期間に PBO 群又は BKZ 16mg 群であった被験者は、BKZ 160mg Q4W 投与又は BKZ 320mg Q4W 投与に 1：1 の割合で再無作為化された
- 二重盲検期間に BKZ 160mg 群又は BKZ 160mg w/LD 群であった被験者は、BKZ 160mg Q4W 投与を継続した

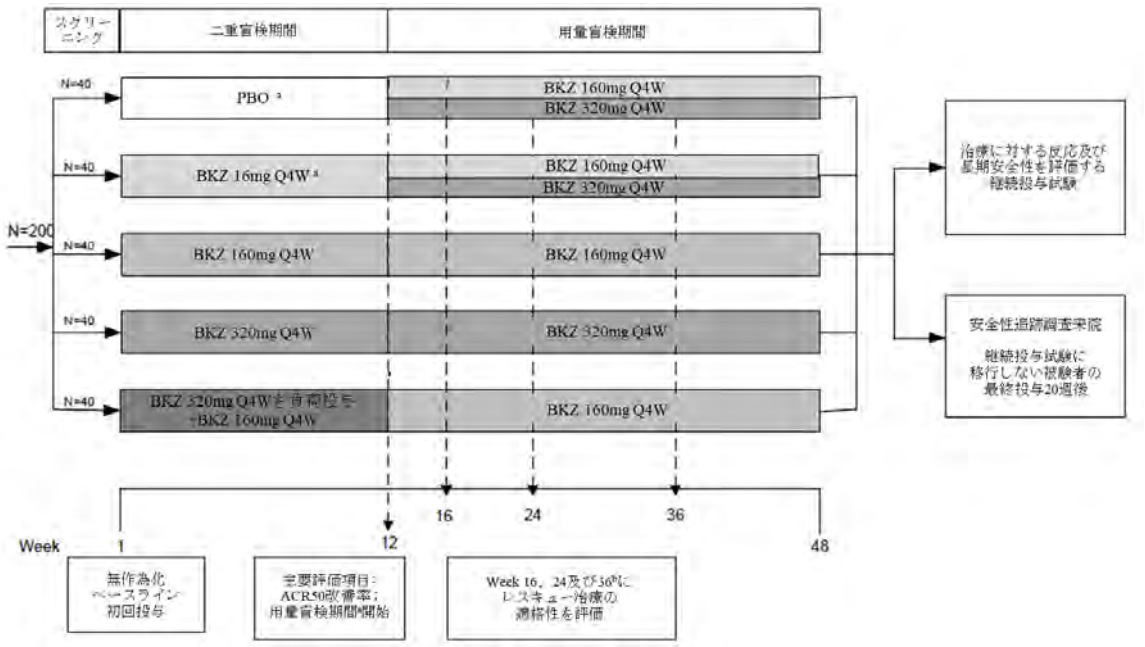
・ 二重盲検期間に BKZ 320mg 群であった被験者は、BKZ 320mg Q4W 投与を継続した

二重盲検期間を完了し非盲検継続投与試験（PA0009 試験）に移行しなかったすべての被験者、又は治験薬を投与中止したすべての被験者は、治験薬の最終投与 20 週後に安全性追跡調査来院を実施することとした。

本試験は完了した試験であり（PA0008 CSR）、結果を 2.2.2 項に要約した。PBO 対照期間が短い（12 週間対 16 週間）ため、本概要に示した併合データの要約に本試験の有効性データは含まれていない。

本試験の試験デザインの概要を図 1-4 に示した。

図 1-4　試験デザインの概要–PA0008 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

Note: This schematic from the PA0008 protocol reflects the number of study participants planned to be randomized to study treatment.

a After 12 weeks of double-blind treatment, study participants randomized to placebo and bimekizumab 16mg dose were rerandomized to receive either bimekizumab 160mg or bimekizumab 320mg. Study participants randomized to bimekizumab 160mg or bimekizumab 320mg will continue to receive their originally randomized dose and study participants randomized to the bimekizumab 320mg (loading dose) +160mg treatment arm will continue to receive the bimekizumab 160mg dose.

b At Weeks 16, 24, and 36, study participants were evaluated for inadequate response to treatment. Study participants who did not show an improvement in tender and swollen joint counts (as defined in the protocol) were eligible to receive rescue therapy.

1.3.3　長期継続投与試験

PsA を有する被験者を対象とした BKZ の治療に対する長期の有効性評価を補完するため、1 つの完了した非盲検継続投与試験（PA0009 試験、100 週まで）のデータを用いた。その他に、1 つの非盲検継続投与試験（PA0012 試験、140 週まで）が進行中である（1.3.3.2 項）。

1.3.3.1　PA0009 試験

本試験は、PA0008 試験を完了し本試験の組入れ基準を満たした PsA を有する被験者を対象に、BKZ の長期投与［100 週間（約 2 年間）］における安全性、忍容性及び有効性を評価する第 IIb

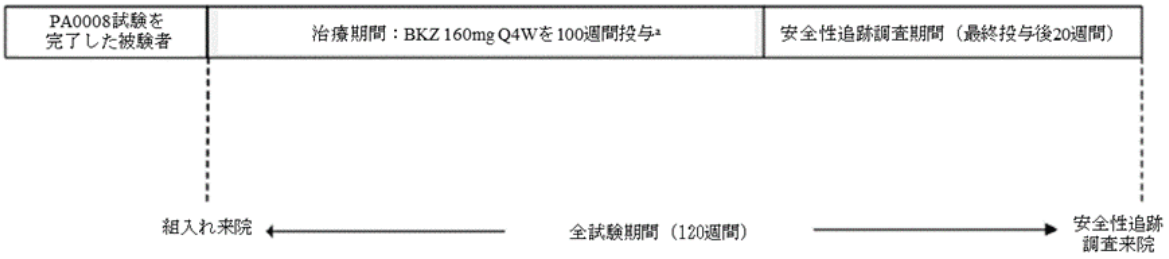
相、多施設共同、非盲検、継続投与試験である。PA0008 試験の Week 48 に、本試験に移行するすべての適格被験者は、PA0008 試験の最終評価とは別に本試験の組入れ評価を受けた後、非盲検下で本試験の BKZ 初回投与を受けた。被験者は PA0008 試験の終了時に BKZ 160mg Q4W 又は BKZ 320mg Q4W のいずれかの投与を受けていたが、本試験では PA0008 試験の用法・用量に関わらず、すべての被験者に対して BKZ 160mg Q4W で投与した。

更に、PA0009 CSR Section 3.1.1 に記載のとおり、治験責任医師の判断で BKZ に追加してその他の治療を可能とした。治療に対する反応が認められない被験者は、治験責任医師の判断で治療及び試験を中止可能とした。

本試験は完了した試験であり（PA0009 CSR）、結果は 2.3.1 項に要約した。本概要に示した併合データの要約に本試験の有効性データは含まれていない。

本試験の試験デザインの概要を図 1-5 に示した。

図 1-5　試験デザインの概要–PA0009 試験



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査
Note: Self-administration was allowed after 3 months of treatment (from Week 16 onwards).
Note: Additionally, other treatments may have been used in addition to bimekizumab per Investigator discretion. Study participants not responding to treatment may be withdrawn from the study at the discretion of the Investigator.
a Study participants received their final dose of study drug on Week 100 and the SFU Visit was conducted 20 weeks after the last dose of IMP.

1.3.3.2　PA0012 試験

本試験は進行中であり、先行試験（PA0010 試験又は PA0011 試験）を完了し本試験の組入れ基準を満たした PsA を有する成人被験者を対象に、BKZ の長期の安全性、忍容性及び有効性を評価する第 III 相、多施設共同、非盲検、継続投与試験である。本試験では先行試験の用法・用量に関わらず、被験者に BKZ 160mg Q4W を投与した。本試験により、本試験の被験者集団に対する BKZ の長期の安全性、忍容性及び有効性データを収集することができる（試験デザインの詳細は PA0012 Japan Self-administration CSR Section 3 を参照）。

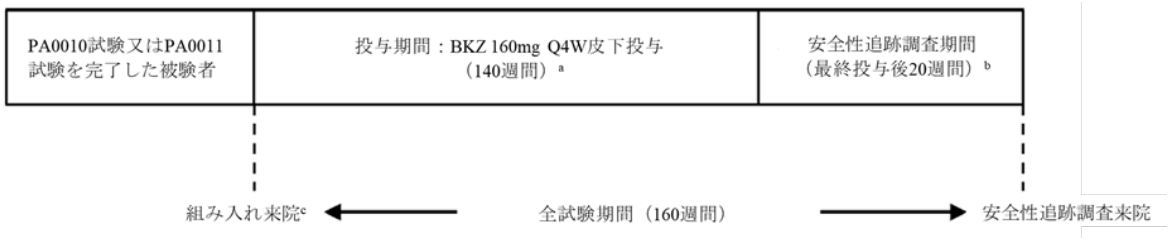
本試験では、欧州及び北米で本試験に組み入れられた PsA を有する被験者を対象に、BKZ の自己注射用製剤（2 製剤）を安全かつ効果的に使用できるかを評価する製剤の臨床使用に関するサブスタディとして DV0004 試験を実施した（1.3.4.1 項）。

BKZ の安全性及び曝露に関する包括的な併合データを得るため、本試験の臨床データは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にカットオフされた。データカットオフ時点で本試験のデータベースに含まれたすべての安全性データを安全性併合解析に使用した［PsA における安全性に関する統合概要（ISS-PsA Section 4.1）に記述］。

また、日本人被験者における自己注射の有効性データを示すため、本承認申請では 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点でカットオフされた臨床データに基づく中間報告書を作成した（PA0012 Japan Self-administration CSR）。

本試験の試験デザインの概要を図 1-6 に示した。

図 1-6　試験デザインの概要–PA0012 試験



BKZ：ビメキズマブ、SFU：安全性追跡調査

a During the Treatment Period, study participants attend study visits at the study site Q4W for the first 12 weeks and every 12 weeks thereafter for study assessments and administration of bimekizumab (if applicable) by study site staff. Subcutaneous administration of bimekizumab is Q4W. Once the first 12 weeks are completed, study participants can self-administer bimekizumab (if trained by the site) or return for interim visits Q4W for administration of bimekizumab only (ie, no study assessments will be conducted at these interim visits).

b Study participants will receive their final dose of bimekizumab on Week 140 and the SFU Visit will be conducted 20 weeks after the last dose of bimekizumab.

c Week 52 of PA0010 or Week 16 of PA0011.

1.3.4　自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのサブスタディ

1.3.4.1　DV0004 試験

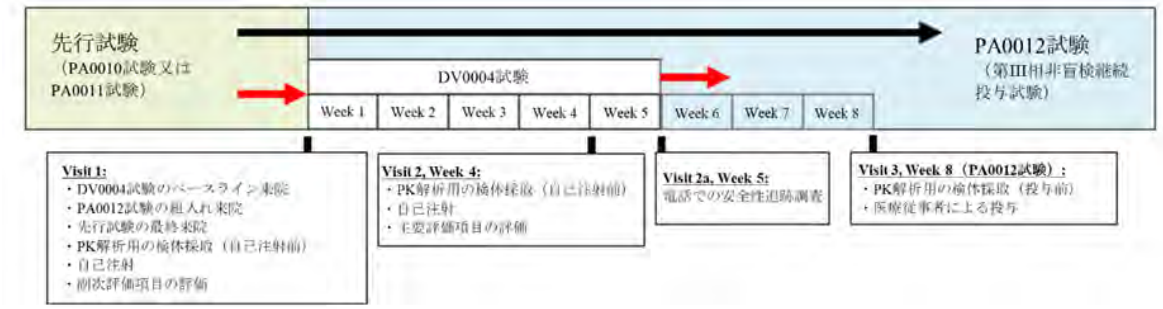
本試験は PA0012 試験のサブスタディであり、欧州及び北米で PA0012 試験に組み入れられた PsA を有する被験者を対象に、BKZ の自己注射用製剤［2 製剤、単回使用 1mL の安全機能付シリンジ（BKZ-SS-1mL）又は単回使用 1mL のオートインジェクター（BKZ-AI-1mL）］を安全かつ効果的に使用できるかを評価する。

本試験では、ベースライン及び Week 4 に BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的に被験者が BKZ を自己注射することが可能であったかを評価した。自己注射が安全かつ効果的であったかどうかは医療従事者が評価し、BKZ 全用量の自己注射を完了（シリンジを目視で確認）し、自己注射の継続ができなくなるような機器による有害作用（機器による重篤な有害作用又は本試験の中止に至った機器による有害作用）がない場合に安全かつ効果的と定義した。

本試験は完了した試験であり（DV0004 CSR）、結果は 2.4.1 項に要約した（試験デザインの詳細は DV0004 CSR Section 3 を参照）。

本試験の試験デザインの概要を図 1-7 に示した。

図 1-7 試験デザインの概要–DV0004 試験



SFU：安全性追跡調査
Note: The DV0004 substudy ended after the Week 5 SFU phone call. The Week 8 pre-injection PK sample was collected in PA0012.

1.3.5 有効性評価項目及び解析

PsA を対象とした個々の臨床試験の有効性主要評価項目及び主な副次評価項目については、M2.7.6-PsA に簡潔に要約した。すべての有効性評価項目については、各 CSR に含めた以下の統計解析計画書（SAP）で定義し示した。

- 主要な有効性試験：PA0010 SAP 及び PA0011 SAP
- 補足的試験：PA0007 SAP 及び PA0008 SAP
- 長期試験：PA0009 SAP 及び PA0012 SAP

併合データ（Pool E1）の主要評価、副次評価及び特定のその他の評価に用いた評価項目は ISAP-PsA に記載し、ISE-PsA Section 4.6 に要約した。併合解析は ISAP-PsA に記載のとおりに実施し、ISE-PsA Section 4.7 に要約した。

有効性の併合解析の詳細は 1.4 項に示した。

部分集団における有効性

2 つの第 III 相有効性試験では、以下の評価項目について、部分集団（性別、年齢、体重、疾患重症度等）における治療効果の一貫性を評価した（PA0010 Week 24 CSR Section 6.9 及び PA0011 CSR Section 6.9）。

- 有効性主要評価項目：Week 16 の ACR50 改善率
- 主要な有効性副次評価項目：Week 16 の HAQ-DI 及び PASI90 改善率

Pool E1 でも治療効果の一貫性について部分集団別に評価し、1.4.5 項に示した。

日本人集団の有効性

本邦の承認申請のため、PA0010 試験、PA0011 試験、PA0012 試験及び PoolE1 について、日本人集団に特化した解析を実施し、その結果を本承認申請資料に含めた。

1.4　有効性データの併合及び解析方法の概要

1.4.1　Pool E1

特定の部分集団に対する PsA の治療での BKZ の有効性を検討すると共に、併合した患者集団を用いてより正確な BKZ の治療効果を推定するため、2 つの主要な第 III 相臨床試験である PA0010 試験及び PA0011 試験（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群のみ）の 16 週間の PBO 対照二重盲検期間の有効性データを併合し、Pool E1 とした。本文書での Pool E1 の導入期間は、両試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）の 16 週間の PBO 対照二重盲検期間を併合したデータを示す。

PA0010 試験及び PA0011 試験は完全な主要第 III 相臨床試験で、いずれも 16 週間の PBO 対照二重盲検期間を有するため、これら 2 試験を併合した。両試験の選択基準は、PA0010 試験では bDMARD による治療経験がなくアダリムマブを投与可能な被験者を組み入れたのに対し、PA0011 試験では PsA 又は乾癬のいずれかに対し TNFα-IR であった被験者を組み入れた点を除き、同一であった。両試験では Week 0～16 まで同一の BKZ の用量、剤形及び投与スケジュールを使用した。PA0010 試験はアダリムマブを使用した唯一の試験であり、アダリムマブに関する有効性の要約は PA0010 Week 24 CSR に含まれるため、PA0010 試験でアダリムマブに割り付けられた被験者は Pool E1 から除外した。

PA0007 試験（第 Ib 相）及び PA0008 試験（第 IIb 相）は 2 つの第 III 相臨床試験と比較して試験デザインに複数の違いがあるため、これらの試験の被験者は Pool E1 から除外した。

有効性併合解析 Pool E1 の概要を表 1-2 に示した。有効性併合解析の詳細については ISE-PsA Section 4.1（Pool E1）に示した。

表 1-2　有効性併合解析 Pool E1 の概要

併合解析対象集団	併合した臨床試験	併合した投与群	併合した試験期間	併合解析の目的
E1	PA0010 試験 PA0011 試験	BKZ 160mg Q4W 群 PBO 群	導入期間 (Week 0～16)	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

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

Note: For Pool E1, data from the initial 16-week, double-blind, placebo-controlled treatment periods of PA0010 and PA0011were combined and the treatment period was named the Pool E1 Initial Treatment Period.

Note: Unless otherwise specified, analyses and summaries of Pool E1 are presented by randomized treatment group (bimekizumab 160mg Q4W and placebo).

1.4.2　Pool E1 の有効性評価項目

PsA を対象とした第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）では、有効性の主要評価項目はいずれも Week 16 の ACR50 改善率であるが、試験デザイン及び目的の違いのため、有効性の副次及びその他の評価項目にはいくつか違いがある。

PsA を有する被験者を対象とした 2 つの第 III 相臨床試験の有効性の副次評価項目を表 1-3 に示した。

表 1-3　乾癬性関節炎を有する被験者を対象とした 2 つの第 III 相臨床試験の有効性評価項目の分類

有効性評価項目	PA0010 試験	PA0011 試験	Pool E1
Week 16 の ACR50 改善率 [a]	主要評価項目	主要評価項目	あり
Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化 [a]	副次評価項目	副次評価項目	あり
Week 16 の PASI90 改善率 [ae]	副次評価項目	副次評価項目	あり
Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化 [a]	副次評価項目	副次評価項目	あり
Week 16 の MDA 達成率 [a]	副次評価項目	副次評価項目	あり
Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合 [bg]	副次評価項目	その他の評価項目	あり
Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合 [bf]	副次評価項目	その他の評価項目	あり
Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化 [bc]	副次評価項目	計画に含まれず	なし
Week 16 の ACR20 改善率	副次評価項目	副次評価項目	あり
Week 16 の ACR70 改善率	副次評価項目	副次評価項目	あり
Week 16 の IGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）を達成した被験者の割合 [h]	副次評価項目	副次評価項目	あり
Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化	副次評価項目	副次評価項目	あり
Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化	副次評価項目	副次評価項目	あり
Week 16 の SPARCC 指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合 [i]	副次評価項目	その他の評価項目	あり
Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化 [bd]	副次評価項目	計画に含まれず	なし

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白
a Included in the study hierarchy of both PA0010 and PA0011.
b Included in the study hierarchy of PA0010 only. For the efficacy variables of enthesitis-free state (based on LEI) and dactylitis-free state (based on LDI) pooled data from PA0010 and PA0011were analyzed (see Section 2.1.1.2.6 and Section 2.1.1.2.7).
c For study participants with elevated hs-CRP and/or with at least 1 bone erosion at Baseline.
d For study participants overall.
e Performed on participants with BSA≥3% at Baseline.
f Performed on participants with LDI>0 at Baseline.
g Performed on participants with LEI>0 at Baseline.
h Performed on participants with at least 2 psoriatic skin lesions and with BSA≥3% at Baseline.
i Performed on participants with SPARCC>0 at Baseline.

表中の各有効性評価項目、及び以下の有効性評価項目について、治療反応の経時的推移を解析した。

- ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者における、PASI75/100 改善率
- ベースラインに HAQ-DI が 0.35 以上の被験者における、HAQ-DI がベースラインから 0.35 以上減少した被験者の割合
- BASDAI のベースラインからの変化

PASI、IGA、Leeds Dactylitis Index（LDI）、Leeds Enthesitis Index（LEI）及び SPARCC に基づくすべての解析及びその結果は、それぞれ、ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者、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、ベースラインに指趾炎を有する（LDI>0）被験者、及びベースラインに付着部炎を有する（LEI>0 及び SPARCC>0）被験者を対象とした。

1.4.3　Pool E1 の有効性データの解析

Pool E1 の併合解析は有効性の主要、副次、その他の評価項目について実施した（ISAP-PsA Section 4.4.3.2、Section 4.4.3.3 及び Section 4.4.3.4）。Pool E1 の解析方法は個々の試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）で示したものと同一であり、これらの評価項目で概要を示した estimand 構造

に従った。補完モデル及び統計解析モデルの層別変数が地理的地域及び試験である点が唯一異なった。

その他の有効性評価項目に対する追加の統計解析も実施した（ISAP-PsA Section 4.4.3.8）。経時的に測定されたすべての評価項目について、各評価時点で統計学的な検定を実施した。算出した p 値は名目上の値として取り扱い、多重性は制御しなかった。

連続変数に対しては、マルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）に基づく多重代入（MI）／単調回帰法を用いてベースラインからの変化量に関するモデルの補完をした（hypothetical estimand）。解析モデルとして、治療、地理的地域及び試験 ID を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。

レスポンダー変数は、non-responder imputation（NRI）法を用いて解析した（複合 estimand）。解析モデルとして、治療及び地理的地域を固定効果、試験 ID を層別変数としたロジスティックモデルを用いた。

1.4.4 欠測データの取扱い

PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 の欠測データの取扱いは原則的に同一であり、ISAP-PsA Section 4.4.3.1 に要約した。PA0010 試験及び PA0011 試験の層別因子は Pool E1 のモデリングに含めなかった。

欠測データの取扱いは、中間事象をどのように考慮するかを含め、異なる方法を用いた。中間事象は評価対象の週より前の試験治療中止と定義され、以下のように同様に定義された。

- 治療終了日+31 日

二値変数の評価項目については 2 つの定義が用いられた：

- 非複合二値評価項目：単一の連続測定値に基づく二値評価項目（Week 16 の PASI90 改善率等）
- 複合二値評価項目：複数の連続測定値に基づく二値評価項目（Week 16 の ACR50 改善率等）

非複合連続評価項目の一覧を ISAP-PsA Table 4-8 に示した。

1.4.4.1 主な解析方法

「主な解析」では、主要、副次又は特定のその他の評価項目に関わらず、当該の評価項目に対する主な解析方法を使用した。

二値評価項目：

すべての二値評価項目（複合及び非複合）はその成分となる連続変数に基づいた。

二値評価項目の解析は estimand の枠組み内として扱い、欠測値（試験治療中止による）は治療失敗とみなした。これらの評価項目の欠測値は以下のとおりに取り扱った。

- 被験者に先行する中間事象があり評価項目の値がある場合、ノンレスポンダーとして補完
- 被験者に先行する中間事象がなくデータが欠測の場合、ノンレスポンダーとして補完

この estimand の枠組みは結果的に NRI 法となった。

非複合及び複合二値評価項目の組み合わせに基づく複合二値評価項目（ACR50 及び PASI90 の複合改善率）に対しては、複合評価項目の結果を算出する前の各二値評価項目はそれぞれ独立して算出した。

連続評価項目：

有効性の連続評価項目では、主な解析方法は以下のとおりであった。

- Reference-based MI 法では、試験治療中止後の BKZ 及び PBO 投与を受けた被験者の統計学的挙動は、試験を継続した PBO 投与を受けた被験者の挙動と同一となると仮定した（ISAP-PsA Section 4.4.3.1.1）。

1.4.4.2 補助的な解析方法

複合二値評価項目（NRI）である主要評価項目の解析では、欠測に対して異なる機序を仮定した複数の補助的な解析を実施した。

- 有害事象又は効果不十分による試験治療中止のみを中間事象と定義した修正複合 estimand
- 主要評価項目の解析結果が統計学的に有意（α=0.05）である場合にのみ、MI の枠組み内で tipping point 法を実施（ISAP-PsA Section 4.4.3.1.3）
- 治療ポリシーの方針（ISAP-PsA Section 4.4.3.1.4）
- 欠測値の補完を行わないデータ（OC）解析では、試験治療を中止しなかった被験者の欠測値の補完を行わないデータのみを含めた。試験治療中止後に収集したデータ及びその他の欠測データはすべて本解析から除外した
- 有害事象又は効果不十分による試験治療中止のみを中間事象と定義した修正複合 estimand だが reference-based MI 法を使用した解析では、すべてのその他のデータを PBO データで補完した

連続変数には以下の補助的な解析を実施した：

- 中間事象が先行する欠測データであるかに関わらず被験者の欠測データがある場合、標準的な MI-MCMC／単調回帰法を用いて欠測値を補完した（ISAP-PsA Section 4.4.3.1.2）。被験者に試験中止後の測定データがある場合、MI-MCMC／単調回帰法の実施前にそれらのデータを欠測として設定した
- OC 解析については上述した

各種の有効性評価項目の欠測データの取扱い方法を ISAP-PsA Table 4-9 に示した。

個々の試験では、それぞれ事前に規定した手順で主要評価項目及び順位付けした副次評価項目の検定を実施し、仮説検定の多重性を制御した。

1.4.5 Pool E1 の部分集団における有効性

有効性の主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）及び副次評価項目（Week 16 の HAQ-DI、PASI90 改善率、MDA 達成率）について、Pool E1 を用いて各部分集団における治療効果の一貫性を評価した。有効性のその他の評価項目（Week 16 の ACR20 改善率及び ACR70 改善率）についても部分集団解析を実施した。部分集団解析の一覧を表 1-4 に示した。

表 1-4　部分集団解析のカテゴリー

部分集団	カテゴリー
年齢 (歳)	45 歳未満、45 歳以上
性別	男性、女性
人種	黒人、アジア人、白人、その他
地理的地域	アジア、東欧、北米、西欧
罹病期間 (年)	1 年未満、1 年以上
体重カテゴリー	100kg 以下、100kg 超
体重カテゴリー	120kg 以下、120kg 超
BMI (kg/m^2)	18.5 kg/m^2 未満、18.5～25 kg/m^2 未満、25～30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上
hs-CRP	6 mg/L 未満、6 mg/L 以上
過去に使用した cDMARD	なし、1 種類、2 種類以上
ベースラインの cDMARD の併用	あり、なし
ベースラインの MTX の併用	あり、なし
ベースラインの MTX 及びその他の cDMARD の併用状況	MTX の併用あり、cDMARD の併用あり、MTX 及び cDMARD の併用なし
ベースラインの病変 BSA	3%未満、3%以上 10%以下、10%超
ベースラインの中等度/重度の乾癬の有無	あり (BSA 10%超、IGA スコア 3 以上かつ PASI スコア 12 以上)、なし
ベースラインの BASDAI	4 未満、4 以上
HLA-B27 発現状況	陽性、陰性
抗 BKZ 抗体の発現状況 (定義については ISAP-PsA Section 4.6.2.1 を参照)	陽性、陰性、欠測
中和抗体の発現状況 (定義については ISAP-PsA Section 4.6.3.1 を参照)	抗 BKZ 抗体陰性、中和抗体陽性、 抗 BKZ 抗体陽性/中和抗体陰性、中和抗体欠測

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白

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

Pool E1 に基づく Week 16 の ACR50 改善率から、各部分集団について、部分集団と治療の相互作用を評価した。これらの評価には、主要解析で示したものと同様の枠組みを有するロジスティック回帰モデルを用い、臨床試験及び地理的地域を層別因子とし、治療、部分集団及び治療と部分集団の相互作用を固定効果とした。地理的地域の部分集団解析では、地理的地域を層別因子から除外し、代わりに地理的地域を因子としたモデルを用いた。治療効果との相互作用の解析で、p 値が 0.10 未満となった部分集団については、追加の解析を実施した。

部分集団の Week 16 の有効性評価項目について、プロット図を作成した。Pool E1 のロジスティック回帰モデルに基づくオッズ比及び対応する 90%信頼区間を示し、各部分集団の改善のオッズ比を BKZ 群と PBO 群で比較した。

2.　個々の試験結果の要約

PsA を有する被験者に BKZ を投与した時の有効性を評価した個々の臨床試験の結果の要約を本項に示した。各臨床試験の一覧を表 6-1 に示した。

2.1 主要な有効性試験

2 つの第 III 相臨床試験では、主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）及びすべての順位付けされた副次評価項目に関して、PBO 投与に対する BKZ 160mg Q4W 投与の統計学的に有意かつ臨床的に意義のある優越性が示された。更に、順位付けされていない副次評価項目に関して、BKZ 160mg Q4W 投与後に PBO 投与と比較して数値的に高い改善が認められた。bDMARD の治療経験なし（PA0010 試験）及び TNFα-IR（PA0011 試験）に関わらず、BKZ 160mg Q4W 投与を受けた被験者では、PsA の徴候及び症状の改善が認められた。

いずれの試験でも、16 週間の BKZ 160mg Q4W 投与が、関節及び皮膚症状の改善、その他の疾患活動性の徴候及び症状（痛み、炎症及び疲労等）の改善、複数のその他の疾患ドメイン（身体機能、末梢性の疾患徴候及び健康関連 QOL）の改善を含む PsA の多くの項目を改善した結果が示された。PA0010 試験では、bDMARD による治療経験のない集団での関節構造の破壊抑制も示された（vdHmTSS により評価）。両試験で、BKZ 投与に対し速やかに（いくつかの有効性評価項目で投与開始後最初の評価時点までに）改善が認められた。PA0010 試験では、BKZ 160mg Q4W を継続投与した被験者では、Week 16 に認められた効果が Week 24 まで改善又は持続した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、いずれの有効性評価項目でも次の評価時点までに改善が認められた。

主要及び副次評価項目のすべての補助的な解析では主要解析結果が確認され、部分集団解析では Week 16 にすべての部分集団で PBO と比較して一貫した有効性が示された。

2.1.1 PA0010 試験［PA0010 Week 24 CSR 及び PA0010 Final CSR］

本第 III 相多施設共同試験では、被験者は 3 つの盲検投与群［BKZ 160mg を Q4W で皮下投与、PBO、実薬参照（アダリムマブ 40mg を 2 週間隔で皮下投与）］のいずれかに 3：2：1 の割合で無作為に割り付けられ［地理的地域及び骨びらん（0 又は 1 以上）で層別化］、併用可能な薬剤は継続した。被験者は 16 週間の二重盲検投与（二重盲検投与期間）後に実薬投与盲検期間に移行した。PBO に割り付けられたすべての被験者は BKZ 160mg Q4W に再割付けされた。BKZ 160mg Q4W に割り付けられた被験者は元の無作為割付された用量を投与された。実薬参照群（アダリムマブ）に割り付けられた被験者は実薬投与が継続された。合計 852 例（BKZ 160mg Q4W 群 431 例、アダリムマブ群 140 例、PBO 群 281 例）が無作為化され二重盲検投与期間を開始した（PA0010 Week 24 CSR Table 1.4.1）。

Week 16 に二重盲検投与期間を完了した被験者の割合は高く、投与群別の割合は BKZ 160mg Q4W 群 96.1%、アダリムマブ群 97.1%、PBO 群 96.4%と同程度であった。二重盲検投与期間に有害事象又は効果不十分のため試験を中止した被験者の割合は低く、投与群間で同程度であった（PA0010 Final CSR Table 1.4.1）。

合計 821 例（BKZ 160mg Q4W 群 414 例、アダリムマブ群 136 例、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 271 例）が二重盲検投与期間を完了し、実薬投与盲検期間を開始した。実薬投与盲検期間を完了した被験者の割合は高く、投与群別の割合は BKZ 160mg Q4W 群 92.5%、アダリムマブ群 90.4%、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 94.1%と同程度であった。実薬投与盲検期間に試験を中止した被験者の割合は低く、投与群間で同程度であった（PA0010 Final CSR Table 1.4.2）。

人口統計学的特性は、性別でわずかに不均衡が見られた以外は全体的に投与群間で均衡していた。ほとんどの被験者が白人（95.4%）で、半数をわずかに上回る被験者が女性（53.2%）であった。全被験者の平均年齢は 48.65 歳、体重の平均値は 84.63kg、BMI の平均値は 29.20kg/m^2 であっ

た。各地理的地域で組み入れられた被験者の割合は投与群間で同程度であった（地理的地域は無作為化の層別因子）（PA0010 Week 24 CSR Table 3.1.2）。実薬投与盲検期間に移行した被験者の人口統計学的特性は、二重盲検投与期間の人口統計学的特性と同様であった（PA0010 Final CSR Table 3.1.3）。

全体的に本試験のベースラインの疾患特性は、活動性の PsA 患者集団の特性を反映し、PsA に関する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いた。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。多くの被験者は、PsA サブタイプの対称性多関節炎型（61.5%）を有していた。PsA に関する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いた（PA0010 Week 24 CSR Table 4.2）。

全被験者の乾癬の初回診断からの期間の平均値は 15.11 年（範囲：0.0～57.0 年）であった。PASI スコアの平均値は 8.14 であり、病変 BSA が 3%以上の被験者の割合は 49.9%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 55.8%、指趾炎を有していた被験者の割合は 11.7%、付着部炎を有していた被験者は約 3 分の 1（SPARCC に基づいた付着部炎 35.2%及び LEI に基づいた付着部炎 29.2%）であった（PA0010 Final CSR Table 4.2 及び Table 3.3.2）。

ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらんが認められた被験者は約 4 分の 3［全被験者で 77.0%、実際の骨びらんの数に基づく層（当初の判定）］であり、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た被験者は 84.2%であった（PA0010 Week 24 CSR Table 3.3.2）。

過去及び現在の薬剤使用経験は BKZ 160mg Q4W 群、PBO 群、アダリムマブ群で同様であった（PA0010 Week 24 CSR Table 6.1、Table 6.2）。過去に 1 種類以上の従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）の使用経験があった被験者の割合は 78.4%であった。ベースライン時に cDMARD を使用していた被験者の割合は 69.7%［うち、58.3%がメトトレキサート（MTX）を併用］であり、cDMARD を使用していなかった被験者の割合は 30.3%であった（PA0010 Final CSR Table 3.3.2）。

実薬投与盲検期間に移行した被験者のベースラインの疾患特性は、二重盲検投与期間のベースラインの疾患特性と同様であった（PA0010 Final CSR Table 3.2.3、Table 3.3.3、Table 4.3）。

主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）及び統計学的に順位付けされたすべての副次評価項目において、PBO 投与と比較して BKZ 投与で臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な改善が認められた。

主要評価項目及び主な副次評価項目は、多重性を考慮し固定順序法を用いて評価した。

完了した本試験の長期データ（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。

主要、副次及びその他の評価項目の結果を本項に示した。すべての試験結果を PA0010 Week 24 CSR 及び PA0010 Final CSR に示した。

本試験の日本人集団の被験者背景及び有効性の結果については 3.4.1 項に示した。

2.1.1.1 主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）

ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率［無作為化解析対象集団（RS）-NRI］を表 2-1 に示した。

Week 16 の ACR50 改善率に関して、PBO 群（10.0%）に対する BKZ 160mg Q4W 群（43.9%）の優越性が認められた。投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（PBO 群に対するオッズ比 7.082、p<0.001）。

Week 16 の ACR50 改善率は、BKZ 160mg Q4W 群（43.9%）及びアダリムマブ群（45.7%）で同程度であった。

PBO 群のすべての欠測データをレスポンダー、BKZ 群のすべての欠測データをノンレスポンダーとして取り扱った最悪のシナリオを含むすべての補助解析で主要解析と同様の結果が確認された（PA0010 Week 24 CSR Section 8.1.2 及び Section 8.1.2.1）。

表 2-1　ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
ACR50 改善率、n (%)	28 (10.0)	189 (43.9)	64 (45.7)
調整した改善率 (%)[a] 95%信頼区間	8.5 5.7, 12.5	39.7 33.9, 45.9	41.8 33.1, 50.9
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	31.226 25.174, 37.278	— —
PBO 群に対するオッズ比[b] 95%信頼区間 p 値	— — —	7.082 4.583, 10.943 <0.001	— — —

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants who had missing ACR50 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
Data source: PA0010 Week 24 CSR Table 8.1.2

2.1.1.2　順位付けされた副次評価項目

BKZ 160mg Q4W 投与により、統計学的に順位付けされたすべての副次評価項目で、PBO 投与と比較して臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な改善が認められた。

2.1.1.2.1　Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化（RS-Reference-Based MI）を表 2-2 に示した。

HAQ-DI のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−0.0881）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.2567）で大きく、投与群間の差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

表 2-2　ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化 −PA0010 試験（RS、Reference-Based MI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431
平均値 (標準誤差) 中央値 (最小値, 最大値)	−0.0881 (0.0273) 0 (−1.625, 1.625)	−0.2567 (0.0208) −0.1312 (−2.125, 1.063)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a] PBO 群に対する差 95%信頼区間 p 値	−0.068 (0.030) — — —	−0.255 (0.026) −0.187 −0.249, −0.125 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on placebo.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, Difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.
Data source: PA0010 Final CSR Table 8.2.1.1

2.1.1.2.2　Week 16 の PASI90 改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象）

ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率（RS-NRI）を表 2-3 に示した。

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は、Week 16 の PASI90 改善率は、PBO 群（2.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（61.3%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。

Week 16 の PASI90 改善率は、アダリムマブ群（41.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（61.3%）で数値的に高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった。

表 2-3　ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）

	PBO 群 N=140	BKZ 160mg Q4W 群 N=217	アダリムマブ群 N=68
PASI90 改善率、n (%)	4 (2.9)	133 (61.3)	28 (41.2)
調整した改善率 (%)[a] 95%信頼区間	2.2 0.8, 6.0	58.7 48.7, 67.9	36.5 24.7, 50.3
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	56.453 48.588, 64.317	— —
PBO 群に対するオッズ比[b] 95%信頼区間 p 値	— — —	63.039 22.211, 178.918 <0.001	— — —

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants who had missing PASI90 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
Data source: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.2.1

2.1.1.2.3　Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化（RS-Reference-Based MI）を表 2-4 に示した。

Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（2.326）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（6.219）で大きく、投与群間の差は統計学的に有意（p<0.001）かつ臨床的に意義のある差（2 ポイント超、Maruish, 2011）であった。

表 2-4　ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化−PA0010 試験（RS、Reference-Based MI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431
平均値 (標準誤差) 中央値 (最小値, 最大値)	2.326 (0.478) 2.012 (−20.70, 28.46)	6.219 (0.402) 5.257 (−23.63, 31.88)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a] PBO 群に対する差 95%信頼区間 p 値	1.946 (0.531) — — —	6.282 (0.464) 4.337 3.229, 5.444 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on placebo.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, Difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.
Data source: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.3.1

2.1.1.2.4　Week 16 の MDA 達成率

ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率（RS-NRI）を表 2-5 に示した。

Week 16 の MDA 達成率は、PBO 群（13.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（45.0%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。

Week 16 の MDA 達成率は、BKZ 160mg Q4W 群（45.0%）及びアダリムマブ群（45.0%）で同様であった。

表 2-5　ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率−PA0010 試験（RS、NRI）

	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	アダリムマブ群 N=140
MDA 達成率、n (%)	37 (13.2)	194 (45.0)	63 (45.0)
調整した達成率 (%)[a] 95%信頼区間	12.3 8.7, 17.1	43.3 37.4, 49.4	43.2 34.5, 52.3
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	31.013 24.502, 37.524	— —
PBO 群に対するオッズ比[b] 95%信頼区間 p 値	— — —	5.447 3.668, 8.088 <0.001	— — —

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants who had missing MDA data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
Data source: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.4.1

2.1.1.2.5　Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化（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のみ対象）

ANCOVA による Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化［X 線解析対象集団（RAS）-Reference-Based MI］を表 2-6 に示した。

RAS のうちベースラインに 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。投与群間の差は統計学的に有意（p=0.001）であり、BKZ 投与による関節構造の破壊抑制が示された。

表 2-6　ANCOVA による Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化 −PA0010 試験（RAS、Reference-Based MI）

	PBO 群 N=227	BKZ 160mg Q4W 群 N=361
平均値 (標準誤差) 中央値 (最小値, 最大値)	0.36 (0.10) 0 (−4.5, 10.0)	0.04 (0.05) 0 (-5.5, 4.0)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a] PBO 群に対する差 95%信頼区間 p 値	0.344 (0.121) — — —	0.017 (0.112) −0.327 −0.524, −0.130 0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RAS：X 線解析対象集団
Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on placebo.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, Difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.
Data source: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.5.1

2.1.1.2.6　Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者のみ対象）

付着部炎及び指趾炎に関する併合解析

当初、PA0010 試験の順位付けされた副次評価項目では指趾炎（消失）及び付着部炎（ベースラインからの変化量）を評価する予定であり、一方、PA0011 試験（TNFα-IR 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）の順位付けされた副次評価項目にはどちらも含めていなかった。PA0010 試験で約 50%の被験者が組み入れられた後に、ベースライン特性の評価及びデータ品質の傾向確認のための標準的な盲検データ評価会議の中で、ベースラインに付着部炎又は指趾炎、若しくはその両方を有する被験者数が予測より少ないことが判明した。結果として、これらの評価項目で検出力の算出のため当初想定していた例数を下回る被験者数となった。

より頑健な混合集団（TNFα-IR であった被験者及び 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、PA0010 試験の順位付けされた副次評価項目を変更した。当初の PA0010 試験の順位付けされた副次評価項目から指趾炎（消失）及び付着部炎（ベースラインからの変化量）を除き、PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団における指趾炎が消失した被験者の割合及び付着部炎が消失した被験者の割合を評価項目に追加した。消失はベースラインからの変化量より解釈が容易で臨床的に意義がある。

なお、PA0011 試験の順位付けされた副次評価項目にはいずれの評価項目も含めていない。そのため、PA0010 試験の固定順序法内で併合解析を行うことは、PA0010 試験の統計解析での第 1 種の過誤の増大を伴わなかった。併合解析は当初の予定検出力と同等の検出力を得るために実施したため、p 値をより保守的にする調整は行わなかった。併合解析による評価項目で有意な結果が示されることに加え、解釈のためには、個々の試験でも同様に BKZ が PBO より数値的に良い傾向を示す必要があることとした。

指趾炎が消失した被験者の割合及び付着部炎が消失した被験者の割合に関する PA0010 試験及び PA0011 試験の被験者データの併合の理論的根拠を PA0010 Week 24 CSR Section 6.13.2.1.6 に示した。

ロジスティック回帰分析による Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（RS-NRI）を表 2-7 に示した。

PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団でベースラインに付着部炎を有する被験者では、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%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p=0.008）。

PA0010 試験の単独集団でベースラインに付着部炎を有する被験者では、PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団の結果と同様の傾向が認められた。Week 16 の付着部炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（41.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（50.3%）で数値的に高く、BKZ 160mg Q4W 群（50.3%）及びアダリムマブ群（50.0%）で同程度であった。

表 2-7　ロジスティック回帰分析による Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合–PA0010 試験（RS、NRI）

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	アダリムマブ群
PA0010/PA0011 試験併合データ (副次)、N	106	249	—
n (%)	37 (34.9)	124 (49.8)	—
調整した達成率 (%)[a]	30.0	45.0	—
95%信頼区間	21.6, 40.0	37.9, 52.2	—
PBO 群に対する差	—	14.944	—
95%信頼区間	—	4.038, 25.851	—
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	1.904	—
95%信頼区間	—	1.180, 3.074	—
p 値	—	0.008	—
PA0010 試験単独データ (補助)、N	70	143	36
n (%)	29 (41.4)	72 (50.3)	18 (50.0)
調整した達成率 (%)[a]	34.5	41.9	42.4
95%信頼区間	23.5, 47.5	32.3, 52.1	26.3, 60.3

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: The adalimumab treatment group was only evaluated in PA0010 and was not included in the pooling.
Note: Study participants who had missing LEI data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as not achieving an enthesitis-free state.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, study ID, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.7.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.7.5

2.1.1.2.7　Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合（ベースラインに指趾炎を有する被験者のみ対象）

付着部炎及び指趾炎に関する併合解析

指趾炎が消失した被験者の割合及び付着部炎が消失した被験者の割合に関する PA0010 試験及び PA0011 試験の被験者データの併合の理論的根拠を 2.1.1.2.6 項に示した。

ロジスティック回帰分析による Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合（RS-NRI）を表 2-8 に示した。

PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団でベースラインに指趾炎を有する被験者では、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%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p=0.002）。

PA0010 試験の単独集団でベースラインに指趾炎を有する被験者では、PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団の結果と同様の傾向が認められた。Week 16 の指趾炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（54.5%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（78.6%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p=0.010）。また、BKZ 160mg Q4W 群（78.6%）及びアダリムマブ群（81.8%）では同程度であった。

表 2-8　ロジスティック回帰分析による Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合–PA0010 試験（RS、NRI）

	PBO 群	BKZ 160mg Q4W 群	アダリムマブ群
PA0010/PA0011 試験併合データ (副次)、N	47	90	—
n (%)	24 (51.1)	68 (75.6)	—
調整した達成率 (%)[a]	41.5	71.0	—
95%信頼区間	26.5, 58.4	59.0, 80.6	—
PBO 群に対する差	—	29.406	—
95%信頼区間	—	11.683, 47.129	—
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	3.437	—
95%信頼区間	—	1.559, 7.574	—
p 値	—	0.002	—
PA0010 試験単独データ (補助)、N	33	56	11
n (%)	18 (54.5)	44 (78.6)	9 (81.8)
調整した達成率 (%)[a]	56.8	83.5	80.0
95%信頼区間	33.1, 77.8	64.1, 93.5	41.3, 95.8
PBO 群に対する差	—	26.690	—
95%信頼区間	—	7.539, 45.841	—
PBO 群に対するオッズ比[b]	—	3.849	—
95%信頼区間	—	1.382, 10.725	—
名目上の p 値	—	0.010	—

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: The adalimumab treatment group was only evaluated in PA0010 and was not included in the pooling.

Note: Study participants who had missing LDI data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as not achieving a dactylitis-free state.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.

a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, study ID, and region.

b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.

Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.6.1, PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.6.5

2.1.1.2.8　Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化（全被験者）

ANCOVA による Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化（RAS-Reference-Based MI）を表 2-9 に示した。

RAS の全被験者では、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）では最小限であり、投与群間の差は統計学的に有意（p=0.001）であった。このことから関節構造の破壊抑制が示された。BKZ 160mg Q4W による治療の 4 ヵ月後に悪化を示すエビデンスは認められなかった。

表 2-9　ANCOVA による Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化 −PA0010 試験（RAS、Reference-Based MI）

	PBO 群 N=269	BKZ 160mg Q4W 群 N=420
平均値 (標準誤差) 中央値 (最小値, 最大値)	0.32 (0.09) 0 (−4.5, 10.0)	0.04 (0.04) 0 (−5.5, 4.0)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a] PBO 群に対する差 95%信頼区間 p 値	0.312 (0.082) — — —	0.031 (0.070) −0.281 −0.452, −0.111 0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RAS：X 線解析対象集団
Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on placebo.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS Means, SE, Difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.
Data source: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.8.1

2.1.1.3　その他の副次評価項目

その他の副次評価項目は固定順序法に含めなかった。固定順序法外の検定はいずれも名目上として取り扱い、検出力は設定せず、多重性は調整しなかった。

2.1.1.3.1　Week 4 の PASI90 改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象）

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は、投与開始早期の Week 4 の PASI90 改善率は、PBO 群（4.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（19.8%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）（PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.1.1）。Week 4 の PASI90 改善率は、アダリムマブ群（7.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（19.8%）で数値的に高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった。

2.1.1.3.2　Week 16 の ACR20 改善率

Week 16 の ACR20 改善率は、PBO 群（23.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（62.2%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）（PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.2.1）。Week 16 の ACR20 改善率は、BKZ 160mg Q4W 群（62.2%）及びアダリムマブ群（68.6%）で同程度であった。

2.1.1.3.3 Week 16 の ACR70 改善率

Week 16 の ACR70 改善率は、PBO 群（4.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（24.4%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）（PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.3.1）。Week 16 の ACR70 改善率は、BKZ 160mg Q4W 群（24.4%）及びアダリムマブ群（27.9%）で同程度であった。

2.1.1.3.4 Week 4 及び 16 の IGA 0/1 改善率（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 以上の被験者のみ対象）

IGA 改善は IGA スコアが 0 又は 1、かつベースラインから 2 段階以上の改善と定義した。

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 以上の被験者では、投与開始早期の Week 4 及び Week 16 の IGA 改善率は、PBO 群（Week 4 及び 16 共に 3.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（Week 4 に 28.9%及び Week 16 に 50.5%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（いずれも名目上の p<0.001）（PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.4.1）。

投与開始早期の Week 4 及び Week 16 の IGA 改善率は、アダリムマブ群（Week 4 に 11.3%及び Week 16 に 33.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（Week 4 に 28.9%及び Week 16 に 50.5%）で数値的に高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.4.1）。

治験実施計画書では、被験者のベースライン時の病変 BSA が 3%以上である場合、特定の来院時に IGA を評価することが規定されていたが、データの収集法に問題があり、187 例の被験者で 608 件の IGA の欠測（このうち 53 例は Week 16 の欠測）が生じた。この問題が判明した際、影響があった試験実施医療機関に対して評価の完了方法を指導し、データ収集プログラムを更新した。主要解析方法ではこれらの欠測データはノンレスポンダーとして保守的に補完された。この欠測の影響を評価するため、IGA の補助解析を実施し、ある来院で被験者の病変 BSA が 3%未満の場合、その被験者を当該来院での IGA レスポンダーと仮定した。更に、BSA の解析も実施した。当初はベースライン時の病変 BSA が 3%以上の被験者の BSA データのみを収集していたが、データ収集プログラムを変更し、ベースライン時の病変 BSA が 3%未満の被験者に対しても BSA データを別途収集することとした。このベースライン時の病変 BSA が 3%未満の被験者に対するデータ収集の追加が遅延したため、いくつかの来院時で大量の BSA データの欠測が発生し、いくつかの例では、1 つの来院時に利用可能なデータが約 60%程度であった。予想されたとおり、感度解析ではより高い IGA の改善が認められたが、投与群間の傾向は同様であった（PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.4.2）。

IGA データ収集に関する同様の問題は PA0011 試験でも確認された（2.1.2.3.3 項参照）。

2.1.1.3.5 Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化

Week 16 の PtAAP のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−6.3）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−23.6）で大きかった（名目上の p<0.001）（PA0010 Final CSR Table 8.3.5.1）。

Week 16 の PtAAP のベースラインからの減少の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群（−23.6）及びアダリムマブ群（−25.7）で同程度であった。

2.1.1.3.6 Week 16 の SPARCC 指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者のみ対象）

ベースラインに SPARCC 指数が 0 超の被験者では、Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（35.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（50.0%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p=0.043）（PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.7.1）。

Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群（50.0%）及びアダリムマブ群（52.3%）で同程度であった。

2.1.1.3.7 Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化

Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−0.53）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.83）で大きかった（名目上の p<0.001）（PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.6.1）。

Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの減少の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群（−1.83）及びアダリムマブ群（−2.14）でおおむね同程度であった（PA0010 Final CSR Table 8.3.6.1）。

2.1.1.4 その他の評価項目（Week 52 までのデータを含む）

本試験では、BKZ 160mg Q4W 投与は PBO と比較して経時的な改善を示し、改善はその他の評価項目を通じて速やか（多くの場合、投与開始後最初の評価時点までに）かつ長時間維持された。

その他の評価項目（Week 52 までのデータを含む）の結果を以下に要約した。その他の評価項目の一覧を PA0010 Final CSR Section 4.1.3 に示し、結果を PA0010 Final CSR Section 8.3 に示した。

2.1.1.4.1 各来院時点における ACR 20/50/70 改善率

各来院時点における ACR20 改善率

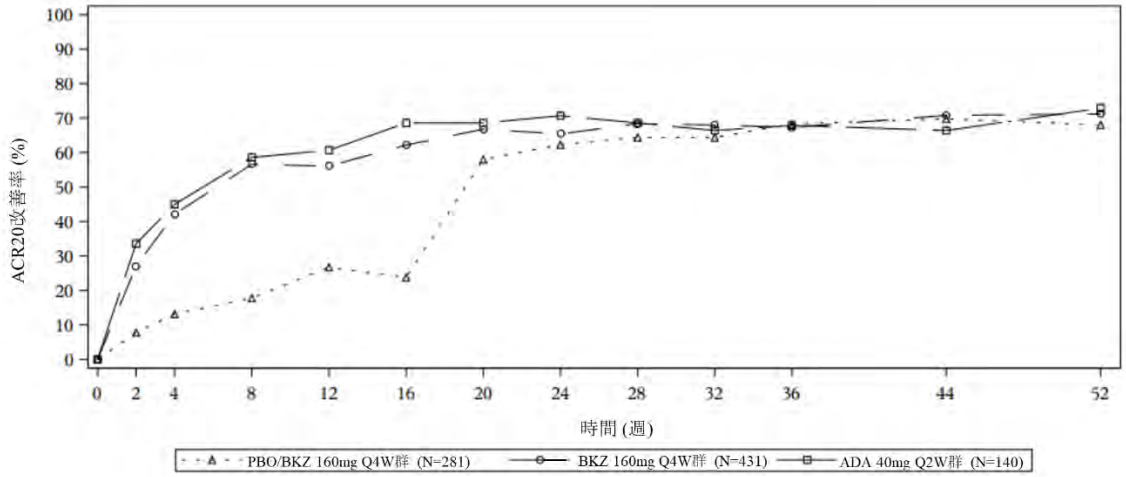
各来院時点における ACR20 改善率（RS-NRI）を図 2-1 に示した。

投与開始早期である Week 2 の ACR20 改善率は、PBO 群（7.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（27.1%）で数値的に高く、その後も Week 4 から Week 16 まで BKZ 160mg Q4W 群（Week 4：42.2%、Week 16：62.2%）と PBO 群（Week 4：13.2%、Week 16：23.8%）との間に臨床的に意義のある差が認められた（Week 2〜16：いずれも名目上の p<0.001）。BKZ 投与による ACR20 の改善は Week 52（BKZ 160mg Q4W 群 71.2%）まで持続した（PA0010 Final CSR Table 8.4.4 及び Table 8.5）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16（23.8%）から Week 20（58.0%）にかけて ACR20 改善率が速やかに上昇し、Week 52（68.0%）までに BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群と同程度になった。

ACR20 改善率の経時的推移は、BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群で同様であった。

図 2-1　各来院時点における ACR20 改善率–PA0010 試験（RS、NRI）



ADA：アダリムマブ、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 Final CSR Figure 1.2.1

各来院時点における ACR50 改善率

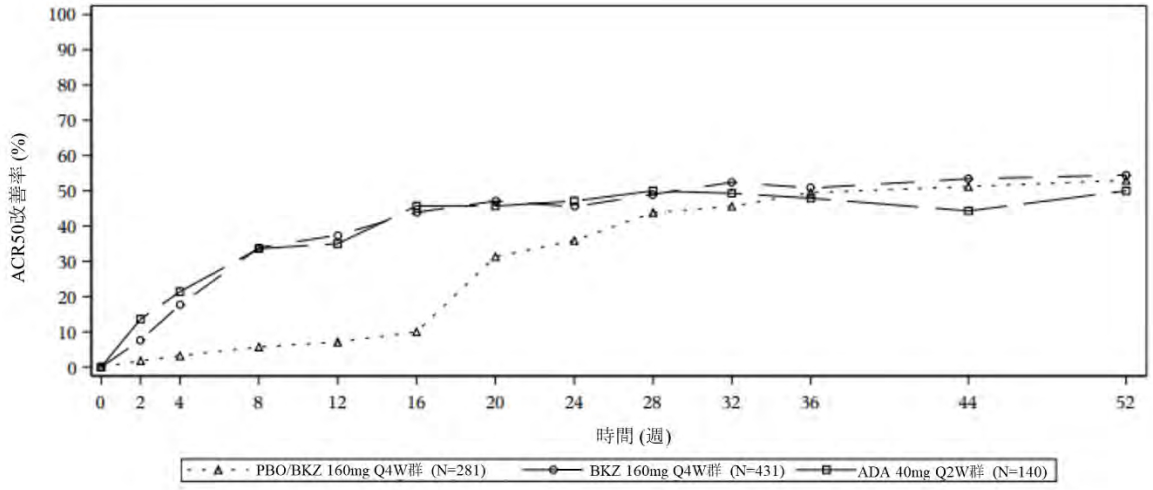
各来院時点における ACR50 改善率（RS-NRI）を図 2-2 に示した。

投与開始早期である Week 2 の ACR50 改善率は、PBO 群（1.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（7.7%）で数値的に高く、その後も Week 4 から Week 16 まで BKZ 160mg Q4W 群（Week 4：17.6%、Week 16：43.9%）と PBO 群（Week 4：3.2%、Week 16：10.0%）との間に臨床的に意義のある差が認められた（Week 2：名目上の p=0.002、Week 4～16：いずれも名目上の p<0.001）。BKZ 投与による ACR50 の改善は Week 52（BKZ 160mg Q4W 群 54.5%）まで更に改善した（PA0010 Final CSR Table 8.4.2.1 及び Table 8.5）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16（10.0%）から Week 20（31.3%）にかけて ACR50 改善率が速やかに上昇し、Week 52（53.0%）までに BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群と同程度になった。

ACR50 改善率の経時的推移は、BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群で同様であった。

図 2-2　各来院時点における ACR50 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）



ADA：アダリムマブ、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 Final CSR Figure 1.1.1

各来院時点における ACR70 改善率

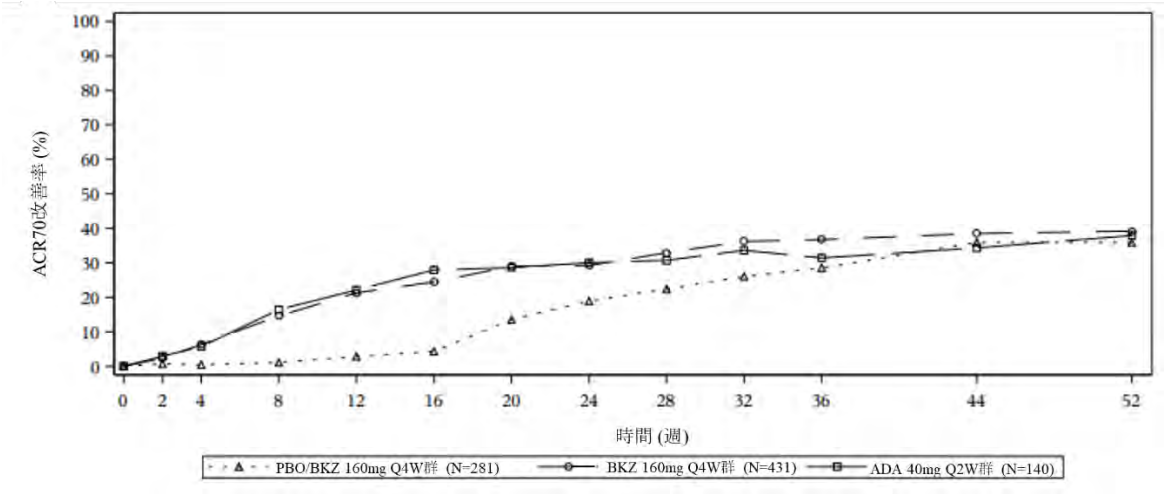
各来院時点における ACR70 改善率（RS-NRI）を図 2-3 に示した。

投与開始早期である Week 4 の ACR70 改善率は、PBO 群（0.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（6.3%）で数値的に高く、その後も Week 8 から Week 16 まで BKZ 160mg Q4W 群（Week 8：14.6%、Week 16：24.4%）と PBO 群（Week 8：1.1%、Week 16：4.3%）との間に臨床的に意義のある差が認められた（Week 4：名目上の p=0.004、Week 8～16：いずれも名目上の p<0.001）。BKZ 投与による ACR70 の改善は Week 52（BKZ 160mg Q4W 群 39.2%）まで更に改善した（PA0010 Final CSR Table 8.4.6 及び Table 8.5）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16（4.3%）から ACR70 改善率が上昇し、Week 52（35.9%）までに BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群と同程度になった。

ACR70 改善率の経時的推移は、BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群で同様であった。

図 2-3　各来院時点における ACR70 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）



ADA：アダリムマブ、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 Final CSR Figure 1.3.1

2.1.1.4.2　各来院時点における HAQ-DI のベースラインからの変化

RS を対象に MI を用いて評価したベースラインの HAQ-DI の平均値は、PBO 群 0.8906、BKZ 160mg Q4W 群 0.8198、アダリムマブ群 0.8589 であった（PA0010 Final CSR Table 8.4.21.1）。

投与開始早期である Week 2 の HAQ-DI のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（0.0371）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.0542）で大きく、この改善は Week 16 まで継続した（BKZ 160mg Q4W 群 −0.2592、PBO 群 −0.0856）。BKZ 投与による HAQ-DI の改善は Week 52（BKZ 160mg Q4W 群 −0.3376）まで持続した（PA0010 Final CSR Table 8.4.21.1）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16（−0.0856）から Week 52（−0.3758）まで HAQ-DI の減少の平均値が改善した。

HAQ-DI の減少の平均値の経時的推移は、BKZ 160mg Q4W 群（範囲：−0.0542～−0.3473）及びアダリムマブ群（範囲：−0.0519～−0.4105）で同様であった。

2.1.1.4.3　各来院時点における PASI75/90/100 改善率

各来院時点における PASI75 改善率

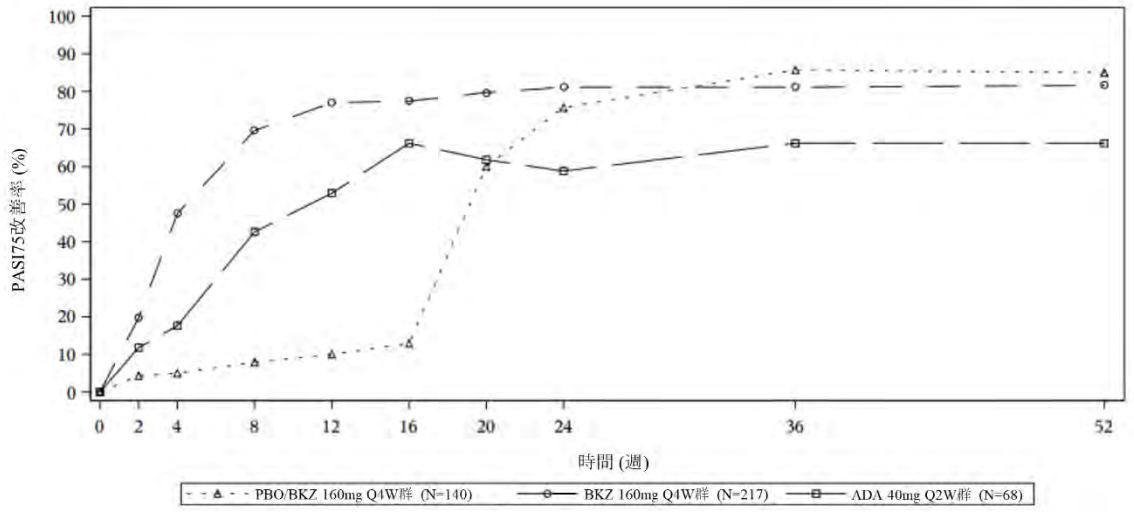
各来院時点における PASI75 改善率（RS-NRI）を図 2-4 に示した。

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は、投与開始早期である Week 2 の PASI75 改善率は、PBO 群（4.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（19.8%）で数値的に高く、その後も Week 4 から Week 16 まで BKZ 160mg Q4W 群（Week 4：47.5%、Week 16：77.4%）と PBO 群（Week 4：5.0%、Week 16：12.9%）との間に臨床的に意義のある差が認められた（Week 2～16：いずれも名目上の $p<0.001$）。BKZ 投与による PASI75 の改善は Week 52（BKZ 160mg Q4W 群 81.6%）まで持続した（PA0010 Final CSR Table 8.4.9 及び Table 8.5）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16（12.9%）から PASI75 改善率が速やかに上昇し、Week 52（85.0%）までに BKZ 160mg Q4W 群と同程度になった。

PASI75 改善率の経時的推移は、アダリムマブ群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で一貫して数値的に高かった。

図 2-4　各来院時点における PASI75 改善率–PA0010 試験（RS、NRI）



ADA：アダリムマブ、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 Final CSR Figure 2.2

各来院時点における PASI90 改善率

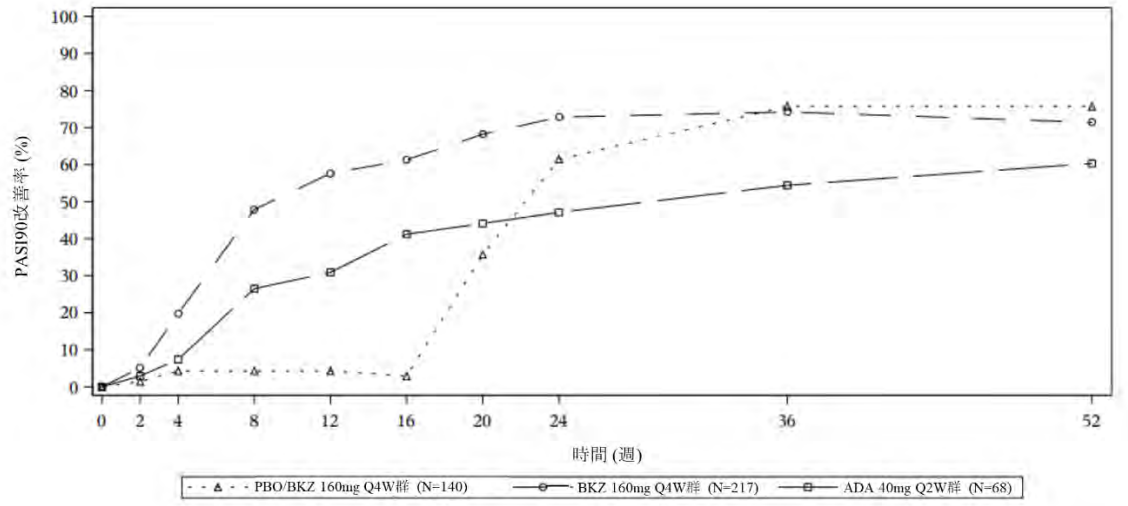
各来院時点における PASI90 改善率（RS-NRI）を図 2-5 に示した。

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は、投与開始早期である Week 4 の PASI90 改善率は、PBO 群（4.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（19.8%）で数値的に高く、その後も Week 16 まで BKZ 160mg Q4W 群（Week 16：61.3%）と PBO 群（Week 16：2.9%）との間に臨床的に意義のある差が認められた（Week 4～16：いずれも名目上の $p<0.001$）。BKZ 投与による PASI90 の改善は Week 52（BKZ 160mg Q4W 群 71.4%）まで更に改善した（PA0010 Final CSR Table 8.4.8.1 及び Table 8.5）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16（2.9%）から PASI90 改善率が速やかに上昇し、Week 52（75.7%）までに BKZ 160mg Q4W 群と同程度になった。

PASI90 改善率の経時的推移は、アダリムマブ群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で一貫して数値的に高かった。

図 2-5　各来院時点における PASI90 改善率–PA0010 試験（RS、NRI）



ADA：アダリムマブ、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 Final CSR Figure 2.1.1

各来院時点における PASI100 改善率

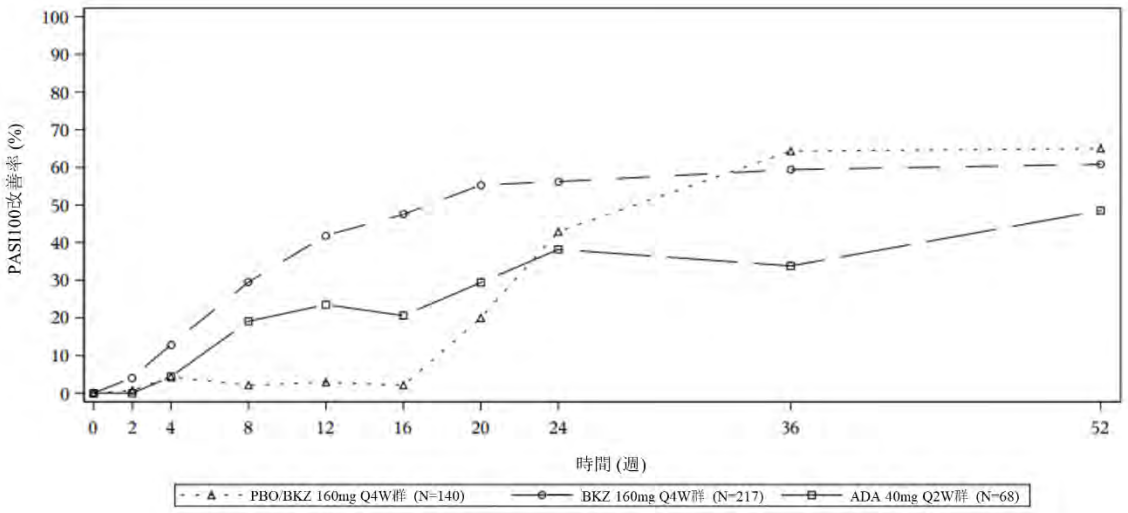
各来院時点における PASI100 改善率（RS-NRI）を図 2-6 に示した。

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は、投与開始早期である Week 4 の PASI100 改善率は、PBO 群（4.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（12.9%）で数値的に高く、その後も Week 16 まで BKZ 160mg Q4W 群（Week 16：47.5%）と PBO 群（Week 16：2.1%）との間に臨床的に意義のある差が認められた（Week 4：名目上の p=0.006、Week 8～16：いずれも名目上の p<0.001）。BKZ 投与による PASI100 の改善は Week 52（BKZ 160mg Q4W 群 60.8%）まで更に改善した（PA0010 Final CSR Table 8.4.10 及び Table 8.5）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16（2.1%）から PASI100 改善率が速やかに上昇し、Week 52（65.0%）までに BKZ 160mg Q4W 群と同程度になった。

PASI100 改善率の経時的推移は、アダリムマブ群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で一貫して数値的に高かった。

図 2-6　各来院時点における PASI100 改善率−PA0010 試験（RS、NRI）



ADA：アダリムマブ、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 Final CSR Figure 2.3

2.1.1.4.4　各来院時点における vdHmTSS のベースラインからの変化

総スコア

RAS のうちベースラインに 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を対象に MI を用いて vdHmTSS のベースラインからの変化を評価した。Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は、PBO 群（0.29）で悪化が認められたのに対し、BKZ 160mg Q4W 群（0.03）では最小限であり、この投与群間の差から BKZ 投与による関節構造の破壊抑制が示された。アダリムマブ群の Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は−0.14 であった（PA0010 Final CSR Table 8.4.34.3）。

Week 52 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群で 0.10 であり、この結果から BKZ 投与による関節構造の破壊抑制の持続が示された。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 52 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は 0.19 であった（PA0010 Final CSR Table 8.4.34.3）。

アダリムマブ群の Week 52 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は−0.17 であった（PA0010 Final CSR Table 8.4.34.3）。

骨びらんサブスコア

各来院時点における vdHmTSS 骨びらんサブスコアのベースラインからの変化（RAS-MI）を表 2-10 に示した。

ベースラインの vdHmTSS 骨びらんサブスコアの平均値は投与群間で同程度であった。なお、骨びらんサブスコアの減少は改善を意味する。

全被験者とベースラインに 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のいずれの結果でも、vdHmTSS 総スコアで認められたのと同様の傾向が認められた。Week 16 の vdHmTSS 骨びらんサブスコアのベースラインからの変化の平均値は、PBO 群で悪化が

認められたのに対し、BKZ 160mg Q4W 群では最小限であり、この投与群間の差から BKZ 投与による関節構造の破壊抑制が示された。BKZ 投与による関節構造の破壊抑制は Week 52 まで持続した。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 52 の vdHmTSS 骨びらんサブスコアは改善し、BKZ 160mg Q4W 群と同程度となった。

全被験者とベースラインに 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のいずれの結果でも、Week 16 の vdHmTSS 骨びらんサブスコアのベースラインからの変化の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群とアダリムマブ群で同程度であった。

表 2-10 各来院時点における vdHmTSS 骨びらんサブスコアのベースラインからの変化 −PA0010 試験（RAS、MI）

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群	BKZ 160mg Q4W 群	アダリムマブ群
全被験者			
ベースライン、n	269	420	135
平均値 (標準誤差)	5.76 (0.68)	5.64 (0.75)	5.70 (0.92)
Week 16、n	269	420	135
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	0.16 (0.05)	0.02 (0.03)	−0.05 (0.06)
Week 52、n	269	420	135
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	0.06 (0.08)	0.06 (0.05)	−0.16 (0.09)
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			
ベースライン、n	227	361	112
平均値 (標準誤差)	6.80 (0.78)	6.52 (0.86)	6.85 (1.08)
Week 16、n	227	361	112
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	0.18 (0.06)	0.02 (0.04)	−0.07 (0.07)
Week 52、n	227	361	112
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	0.06 (0.10)	0.06 (0.06)	−0.21 (0.10)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RAS：X 線解析対象集団
Note: Placebo study participants switched to BKZ 160mg Q4W at/after Week 16.
Note: Baseline mean was defined as the Baseline results for those study participants who were also assessed at the specified visit.
Note: Missing data and nonmissing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using multiple imputation based on Markov-Chain Monte Carle (for missing intermittent data) followed by monotone regression (for monotone missing data).
Note: There may have been multiple assessments available for an x-ray. In such case the assessment from the first reading session was used.
Data source: PA0010 Final CSR Table 8.4.34.7、PA0010 Final CSR Table 8.4.34.9

2.1.1.4.5 各来院時点における FACIT-疲労サブスケール

各来院時点における FACIT-疲労サブスケール改善率

ベースラインに FACIT-疲労サブスケールスコアが 48 以下の被験者では、投与開始早期である Week 4 の FACIT-疲労サブスケール改善率（FACIT-疲労サブスケールスコアの 4 以上の改善）は、PBO 群（34.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（42.8%）で高かった（PA0010 Final CSR Table 8.4.31.3）。BKZ 160mg Q4W 群の FACIT-疲労サブスケール改善率は Week 16 までの各時点で上昇し、PBO 群と比較して高かった。BKZ 投与による FACIT-疲労サブスケール改善率の上昇は Week 52 まで持続した（PA0010 Final CSR Table 8.4.31.3）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16 から FACIT-疲労サブスケール改善率が速やかに上昇し、Week 52 まで持続した。

FACIT-疲労サブスケール改善率の経時的推移は、BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群で同様であった。

各来院時点における FACIT-疲労サブスケールスコアのベースラインからの変化

ベースラインの FACIT-疲労サブスケールスコアの平均値は投与群間でおおむね同様であった（PA0010 Final CSR Table 8.4.31.1）。

投与開始早期である Week 4～16 まで FACIT-疲労サブスケールスコアのベースラインからの増加（すなわち改善）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（いずれも名目上の $p<0.001$）。Week 16 以降、BKZ 投与による FACIT-疲労サブスケールスコアの平均値の改善は Week 52 まで持続した（PA0010 Final CSR Table 8.4.31.1 及び Table 8.5）。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16 から Week 52 まで FACIT-疲労サブスケールスコアの平均値が速やかに改善した。

FACIT-疲労サブスケールスコアの改善は、アダリムマブ群でも経時的に認められた。

Week 52 に、FACIT-疲労サブスケールスコアの変化の平均値が臨床的に意義のある改善の患者内閾値（4 ポイント、Cella et al, 2019）をすべての投与群で上回り、臨床的に意義のある FACIT-疲労サブスケールスコアの改善が認められた。

2.1.1.4.6 各来院時点における SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化

各来院時点における SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化（RS-MI）を表 2-11 に示した。

ベースラインの SF-36 の PCS スコアの平均値は投与群間で同程度であり、米国の健康被験者集団の値（Maruish, 2011）と比較して低かった。この結果は、本試験に組み入れられた被験者がベースライン時に身体機能の不自由さを有していたことを示している。

投与開始早期である Week 4 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（2.049）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（4.126）で大きく、投与群間の差は臨床的に意義のある差（2 ポイント超、Maruish, 2011）であった。BKZ 160mg Q4W 群の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は Week 4～16 にかけて改善し、PBO 群と比較して大きかった（Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群 6.325、PBO 群 2.262）。Week 16 以降、BKZ 投与による SF-36 の PCS スコアの改善は Week 52 まで持続した。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16 から SF-36 の PCS スコアの平均値が速やかに改善し、Week 52 まで更に改善した。

SF-36 の PCS スコアの増加の平均値の経時的推移は、BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群で同様であった。

RS を対象に OC を用いて評価した SF-36 の PCS スコアの各来院時点における絶対値及びベースラインからの変化については、PA0010 Final CSR Table 8.4.30.2 に示した。

表 2-11 各来院時点における SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化 –PA0010 試験（RS、MI）

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=281 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 n (%)	アダリムマブ群 N=140 n (%)
ベースライン、n	281	431	140
平均値 (標準誤差)	36.925 (0.577)	38.068 (0.454)	37.585 (0.748)
Week 4、n	281	431	140
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	2.049 (0.388)	4.126 (0.337)	3.742 (0.624)
Week 16、n	281	431	140
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	2.262 (0.477)	6.325 (0.399)	6.758 (0.761)
Week 24、n	281	431	140
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	6.161 (0.524)	7.335 (0.432)	7.285 (0.822)
Week 36、n	281	431	140
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	7.398 (0.554)	7.763 (0.459)	7.853 (0.892)
Week 52、n	281	431	140
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	8.355 (0.598)	8.071 (0.506)	8.953 (0.895)

BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Placebo study participants switched to BKZ 160mg Q4W at/after Week 16.
Note: Baseline mean was defined as the Baseline results for those study participants who were also assessed at the specified visit.
Note: Missing data and nonmissing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov-Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).
Data source: PA0010 Final CSR Table 8.4.30.1

2.1.1.4.7 各来院時点における PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化

各来院時点における PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化（RS-MI）を表 2-12 に示した。

ベースラインの PsAID-12 総スコアの平均値は投与群間で同程度であった。

投与開始早期である Week 4～16 まで PsAID-12 総スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）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（いずれも名目上の $p<0.001$）（PA0010 Final CSR Table 8.5）。Week 16 以降、BKZ 投与による PsAID-12 総スコアの改善は Week 52 まで持続した。

Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 16 から Week 52 まで PsAID-12 総スコアの減少の平均値が速やかに改善した。

PsAID-12 総スコアの減少の平均値の経時的推移は、BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群でおおむね同様であった。

表 2-12 各来院時点における PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化–PA0010 試験（RS、MI）

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=281 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 n (%)	アダリムマブ群 N=140 n (%)
ベースライン、n	281	431	140
平均値 (標準誤差)	4.11 (0.11)	3.95 (0.09)	4.32 (0.15)
Week 4、n	281	431	140

	PBO/BKZ 160mg Q4W 群 N=281 n (%)	BKZ 160mg Q4W 群 N=431 n (%)	アダリムマブ群 N=140 n (%)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	−0.16 (0.09)	−1.23 (0.08)	−1.15 (0.13)
Week 16、n	281	431	140
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	−0.53 (0.10)	−1.83 (0.09)	−2.14 (0.16)
Week 24、n	281	431	140
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	−1.78 (0.11)	−2.02 (0.10)	−2.17 (0.18)
Week 36、n	281	431	140
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	−1.97 (0.11)	−2.07 (0.10)	−2.30 (0.18)
Week 52、n	281	431	140
ベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差)	−2.21 (0.12)	−2.31 (0.10)	−2.52 (0.17)

BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Placebo study participants switched to BKZ 160mg Q4W at/after Week 16.
Note: Baseline mean was defined as the Baseline results for those study participants who were also assessed at the specified visit.
Note: Missing data and nonmissing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov-Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).
Data source: PA0010 Final CSR Table 8.4.28.1

RS を対象に MI を用いて、PsAID-12 総スコア改善に関連する個々のドメインすべてについて評価をした。各ドメインの結果に総スコアで認められたのとおおむね同様の傾向が認められた（PA0010 Final CSR Table 8.4.28.3）。RS を対象に OC を用いて評価した PsAID-12 の個々のドメインの各来院時点における絶対値及びベースラインからの変化については、PA0010 Final CSR Table 8.4.28.4 に示した。

2.1.1.5 部分集団解析

Week 16 の ACR50 改善率（PA0010 Week 24 CSR Table 8.1.3）、PASI90 改善率（PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.2.4）及び HAQ-DI の改善（PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.21.4）について、以下の部分集団で部分集団解析を行った。

- 年齢（45 歳未満、45 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 罹病期間（1 年未満、1 年以上）
- 地理的地域（北米、西欧、東欧、アジア）
- 人種（白人、その他）
- ベースラインの体重（100kg 以下、100kg 超）
- ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらん（あり、なし）
- ベースラインの hs-CRP（6mg/L 未満、6mg/L 以上）
- 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（あり、なし）
- 過去に使用した cDMARD（なし、1 種類、2 種類以上）

- cDMARD の併用の有無（あり、なし）
- MTX の併用の有無（あり、なし）
- MTX の併用及びベースラインのその他の cDMARD の使用状況（MTX の併用あり、MTX の併用なしでベースラインのその他の cDMARD の使用あり、MTX の併用なしでベースラインのその他の cDMARD の使用なし）
- ベースラインの病変 BSA（3%未満、3%以上 10%以下、10%超）
- ベースラインの BASDAI（4 未満、4 以上）
- 抗 BKZ 抗体発現状況（陽性、陰性）（BKZ 160mg Q4W 群のみ）
- ヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）発現状況（陽性、陰性）

Week 16 の ACR50 改善率、PASI90 改善率及び HAQ-DI の改善について、すべての部分集団で PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で、おおむね臨床的に意義のある改善が認められた。これらの 3 つの評価項目に関して、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、女性の集団と比較して男性の集団で大きな改善が認められたが、PBO 群では同様の差は認められなかった。cDMARD（MTX 又はその他の cDMARD）の併用の有無に関わらず、被験者には有効性の同様の改善が認められた。解析した一部の部分集団カテゴリーでは被験者数が少なかったため、データの解釈には注意が必要である。

結果の詳細を PA0010 Week 24 CSR Section 8.4（部分集団解析）に示した。

2.1.1.6 結論

本試験では主要目的が達成され、bDMARD による治療経験のない PsA を有する被験者を対象に、BKZ 160mg Q4W 投与した結果、Week 16 の ACR50 改善率により評価した疾患活動性の徴候及び症状に対し PBO 投与と比較して顕著で臨床的に意義のある改善かつ統計学的優越性が認められた。

本試験ではすべての順位付けされた副次目的も達成された。BKZ 160mg Q4W 投与は以下に示す疾患の多くの項目を改善した。

関節及び皮膚症状の改善

- BKZ 160mg Q4W 投与により複数の関節及び皮膚ドメインで深い反応が得られ、Week 16 の ACR50 改善率及び PASI90 改善率に PBO 投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。Week 16 の ACR20 改善率、ACR70 改善率、PASI75 改善率、PASI100 改善率及び IGA 改善率にも PBO 投与と比較して BKZ 投与で臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ 投与による改善は Week 52 まで維持された。
- PsA に対する BKZ 160mg Q4W 投与により複数の関節及び皮膚ドメインで PBO 投与と比較して顕著な改善が速やかに認められ、投与開始早期である Week 2（ACR20 改善率、ACR50 改善率、PASI75 改善率、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意義のある評価項目が改善した。

- BKZ 160mg Q4W 投与後、Week 16 の MDA 達成率に PBO 投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。Week 16 の複数の複合有効性評価項目［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、PASDAS、DAS28（CRP）及び PsARC 改善］でも臨床的に意義のある改善が認められた。BKZ 投与による改善は Week 52 まで維持された。
- BKZ 160mg Q4W 投与後、投与開始早期である Week 2（DAPSA 及び PsARC 改善）及び Week 4（MDA 達成率、VLDA 達成率、PASDAS 改善）までに低疾患活動性に関して PBO 投与と比較して顕著な改善が速やかに認められた。
- ACR 改善率（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、PASDAS、PsARC 改善）等の関節関連の評価項目について、BKZ 160mg Q4W 投与の効果はアダリムマブと同様であった。PASI 改善率（PASI75/90/100 改善率）及び IGA 改善率等の皮膚の評価項目について、BKZ 160mg Q4W 投与の効果は Week 52 まで一貫してアダリムマブより数値的に高く、臨床的に意義のある差が認められた。

関節構造の破壊抑制

- 投与開始早期の Week 16 までに BKZ 160mg Q4W 投与により関節構造の破壊抑制が認められ（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 vdHmTSS スコアにより評価）、一方 PBO 群では関節構造の破壊が認められた。
- 高リスク集団及び全体集団共に Week 16 に関節構造の破壊抑制（vdHmTSS のベースラインからの変化が 0.5 以下）が認められた被験者の割合は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で数値的に高かった。
- BKZ 160mg Q4W 群及びアダリムマブ群の被験者では同程度の関節構造の破壊抑制が認められた（vdHmTSS スコアにより評価）。高リスク集団及び全体集団共に関節構造の破壊抑制が認められた被験者の割合は、アダリムマブ群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で数値的に高かった。

その他の複数の疾患ドメインでの改善

- BKZ 投与後に、Week 16 の身体機能（HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコア）に PBO 投与と比較して統計学的に有意な改善が認められた。
- 本試験では、有効性評価項目の順位付けされた検定のうち付着部炎が消失した被験者の割合（LEI に基づく）及び指趾炎が消失した被験者の割合について、本試験及び PA0011 試験の併合データが使用された。本試験及び PA0011 試験の併合集団でベースラインに付着部炎及び指趾炎を有する被験者では、末梢性の疾患徴候［付着部炎が消失した被験者の割合（LEI に基づく）及び指趾炎が消失した被験者の割合］に 16 週間の BKZ 投与後に PBO 投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。本試験では、Week 16 の SPARCC 指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合及び mNAPSI に基づく爪乾癬の消失でも、PBO 投与と比較して BKZ 投与で臨床的に意義のある改善が認められた。
- 16 週間の BKZ 投与後に患者による関節炎の疼痛評価（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 スコア）並びに社会生活及び労働生産性（EQ-5D-3L 及び WPAI-SHP）を含むその他の複数の疾患ドメインで改善が認められた。

- 主要評価項目のすべての補助的な解析結果で主要な有効性の結果が確認された。

長期有効性の結果（Week 52 まで）

- BKZ 160mg Q4W 投与後、様々な主だった有効性評価項目（PsA の疾患徴候、症状及び重症度、並びに身体機能の評価指標）で、Week 16 まで PBO 投与と比較して臨床的に意義のある改善が認められ、Week 52 まで更に改善又は持続した。
  - BKZ 投与により ACR50 改善率及び ACR70 改善率は Week 52 まで上昇し、ACR20 改善率は Week 52 まで持続した
  - BKZ 投与により PASI90 改善率及び PASI100 改善率は Week 52 まで上昇した
  - BKZ 投与により MDA 達成率は Week 52 まで上昇した
  - BKZ 投与により IGA 改善率は Week 52 まで上昇した
  - BKZ 投与により指趾炎及び付着部炎が消失した被験者の割合は Week 52 まで持続した
  - BKZ 投与により HAQ-DI の減少（すなわち改善）は Week 52 まで持続した
  - BKZ 投与により SF-36 の PCS スコア及び SF-36 の個々のドメインのスコアの増加（すなわち改善）は Week 52 まで持続した
- 全被験者とベースラインに 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のいずれでも、Week 16 の vdHmTSS 骨びらんサブスコアのベースラインからの変化の平均値は、PBO 群で悪化が認められたのに対し、BKZ 160mg Q4W 群では最小限であった。BKZ 投与による関節構造の破壊抑制は Week 52 まで持続した。
- Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、様々なその他の有効性評価項目で、切替え後の次の評価時点までに改善が認められ、Week 52 まで効果が持続した。

BKZ 160mg Q4W を継続投与した被験者では、Week 16 に認められた効果が Week 24 まで改善又は持続した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、いずれの有効性評価項目でも次の評価時点までに改善が認められた。

Week 16 の ACR50 改善率、PASI90 改善率及び HAQ-DI の改善について、すべての部分集団で PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で、おおむね臨床的に意義のある改善が認められた。これらの 3 つの評価項目に関して、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、女性の集団と比較して男性の集団で大きな改善が認められたが、PBO 群では同様の差は認められなかった。cDMARD（MTX 又はその他の cDMARD）の併用の有無に関わらず、被験者には有効性の同様の改善が認められた。解析した一部の部分集団カテゴリーでは被験者数が少なかったため、データの解釈には注意が必要である。

2.1.2 PA0011 試験［PA0011 CSR］

本第 III 相多施設共同試験では、被験者は 2 つの盲検投与群（BKZ 160mg を Q4W で皮下投与、PBO）のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割り付けられ（地理的地域及び過去の TNFα 阻害薬への曝露で層別化）、16 週間の二重盲検投与（二重盲検期間）中に併用可能な薬剤は継続した。合計 400 例（BKZ 160mg Q4W 群 267 例、PBO 群 133 例）が無作為化され二重盲検期間を開始した。全被験者のうち 388 例（97.0%）が二重盲検期間を完了し、378 例（94.5%）が非盲検継続投与試験である PA0012 試験に移行した。PA0012 試験に移行しなかった 22 例のうち、6 例が安全性追跡調査期間を完了した（PA0011 CSR Table 1.4）。

人口統計学的特性は、性別、体重及び BMI でわずかに不均衡が見られた以外は全体的に投与群間で均衡していた。ほとんどの被験者が白人（96.0%）で、半数をわずかに上回る被験者が女性（52.5%）であった。全被験者の平均年齢は 50.52 歳、体重の平均値は 85.99kg、BMI の平均値は 29.76kg/m^2 であった。各地理的地域で組み入れられた被験者の割合は投与群間で同程度であった（地理的地域は無作為化の層別因子）（PA0011 CSR Table 3.1.2）。

全体的に本試験のベースラインの疾患特性は、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 患者集団の特性を反映していた。PsA に関する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いた。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 年）であった。多くの被験者は、PsA サブタイプの対称性多関節炎型（63.5%）を有していた（PA0011 CSR Table 4.2）。

全被験者の乾癬の初回診断からの期間の平均値は 17.41 年（範囲：0.0～58.5 年）であった。PASI スコアの平均値は 9.58 であり、病変 BSA が 3%以上の被験者の割合は 66.0%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 60.5%、指趾炎を有していた被験者の割合は 12.0%、付着部炎を有していた被験者の割合は約 40%（SPARCC に基づいた付着部炎 43.3%及び LEI に基づいた付着部炎 35.5%）であった（PA0011 CSR Table 4.2 及び Table 3.3.2）。

多くの被験者が 1 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分（76.5%）であり、残りの被験者は 2 剤の TNFα 阻害薬で効果不十分（11.3%）又は TNFα 阻害薬不耐容（12.3%）であった（PA0011 CSR Table 3.3.2）。

過去及び現在の薬剤使用経験は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で同様であった（PA0011 CSR Table 6.1.1、Table 6.1.2 及び Table 6.2）。過去に 1 種類以上の cDMARD の使用経験があった被験者の割合は 63.0%であった。

50.5%の被験者がベースライン時に cDMARD を使用（このうち 42.5%が MTX を併用）し、49.5%は cDMARD を使用していなかった（PA0011 CSR Table 3.3.2）。

BKZ 投与により、主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）及び統計学的に順位付けされたすべての副次評価項目で、PBO 投与と比較して臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な改善が認められた。

主要評価項目及び主な副次評価項目は、多重性を考慮し固定順序法を用いて評価した。

主要、副次及び一部のその他の評価項目の結果を本項に示した。すべての試験結果を PA0011 CSR に示した。

本試験の日本人集団の被験者背景及び有効性の結果については 3.4.2 項に示した。

2.1.2.1　主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）

ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率（RS-NRI）を表 2-13 に示した。

Week 16 の ACR50 改善率に関して、PBO 群（6.8%）に対する BKZ 160mg Q4W 群（43.4%）の優越性が認められた。投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（PBO 群に対するオッズ比 11.086、p<0.001）。

PBO 群のすべての欠測データをレスポンダー、BKZ 群のすべての欠測データをノンレスポンダーとして取り扱った最悪のシナリオを含むすべての補助解析で主要解析と同様の結果が確認された（PA0011 CSR Section 8.1.2 及び Section 8.1.2.1）。

表 2-13　ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率
−PA0011 試験（RS、NRI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
ACR50 改善率、n (%)	9 (6.8)	116 (43.4)
調整した改善率 (%)[a] 95%信頼区間	4.3 2.0, 8.9	33.3 24.8, 43.1
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	29.028 21.874, 36.183
PBO 群に対するオッズ比[b] 95%信頼区間 p 値	— — —	11.139 5.402, 22.969 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants who had missing ACR50 data at Week 16 or who discontinued IMP before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.

a Adjusted responder rates, CIs by treatment group, difference of adjusted response rates, and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region.

b Odds ratio, CI, and p-value were calculated using the same logistic regression model.

Data source: PA0011 CSR Table 8.1.2

2.1.2.2　順位付けされた副次評価項目

2.1.2.2.1　Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化（RS-Reference-Based MI）を表 2-14 に示した。

HAQ-DI のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−0.0701）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.3751）で大きく、投与群間の差は統計学的に有意（p<0.001）かつ臨床的に意義のある差（閾値である 0.35 をほぼ達成）であった。

表 2-14　ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化
−PA0011 試験（RS、Reference-Based MI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
平均値 (標準誤差) 中央値 (最小値, 最大値)	−0.0701 (0.0432) 0 (−1.520, 1.525)	−0.3751 (0.0286) −0.2521 (−2.250, 0.750)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a] PBO 群に対する差 95%信頼区間 p 値	0.017 (0.050) — — —	−0.310 (0.038) −0.326 −0.420, −0.233 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: The estimand targeted the treatment difference in a hypothetical strategy where an intercurrent event (IMP discontinuation) did not occur, such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16, but on placebo.
Note: Missing data and non missing data preceded by an IMP discontinuation were imputed using MI based on Markov chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS means, SE, difference in LS means, CI, and p-value for the comparison of bimekizumab vs placebo were calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region as fixed effects and Baseline value as a covariate.
Data source: PA0011 CSR Table 8.2.1.1

2.1.2.2.2　Week 16 の PASI90 改善率　（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象）

ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率（RS-NRI）を表 2-15 に示した。

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は、Week 16 の PASI90 改善率は、PBO 群（6.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（68.8%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。

表 2-15　ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率
−PA0011 試験（RS、NRI）

	PBO 群 N=88	BKZ 160mg Q4W 群 N=176
PASI90 改善率、n (%)	6 (6.8)	121 (68.8)
調整した改善率 (%)[a] 95%信頼区間	5.3 2.1, 12.8	62.9 49.5, 74.6
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	57.596 47.567, 67.626
PBO 群に対するオッズ比[b] 95%信頼区間 p 値	— — —	30.237 12.365, 73.940 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: Study participants who had missing PASI90 data at Week 16 or who discontinued IMP before or at Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates, and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, prior TNFα exposure at Baseline, and region.
b Odds ratio, CI and p-value were calculated using the same logistic regression model.
Data source: PA0011 CSR Table 8.2.2.1

2.1.2.2.3　Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化

ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化（RS-Reference-Based MI）を表 2-16 に示した。

Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（1.413）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（7.258）で大きく、投与群間の差は統計学的に有意（p<0.001）かつ臨床的に意義のある差（2 ポイント超、Maruish, 2011）であった。

表 2-16　ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化−PA0011 試験（RS、Reference-Based MI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
平均値 (標準誤差) 中央値 (最小値, 最大値)	1.413 (0.714) 1.226 (−25.53, 33.43)	7.258 (0.531) 6.830 (−13.13, 36.15)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a] PBO 群に対する差 95%信頼区間 p 値	0.134 (0.876) — — —	6.171 (0.675) 6.037 4.386, 7.688 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: The estimand targeted the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (IMP discontinuation) did not occur, such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16, but on placebo.

Note: Missing data and non missing data preceded by an IMP discontinuation were imputed using MI based on Markov chain Monte Carlo (for intermittent missing data), followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.

Note: The scoring software Optum's PRO CoRE (version 1.4) was used to impute partial missing data.

a LS means, SE, difference in LS means, CI, and p-value for the comparison of bimekizumab vs placebo were calculated using ANCOVA, with treatment and prior TNFα inhibitor exposure at Baseline as fixed effects, and Baseline value as a covariate.

Data source: PA0011 CSR Table 8.2.3.1

2.1.2.2.4　Week 16 の MDA 達成率

ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率（RS-NRI）を表 2-17 に示した。

Week 16 の MDA 達成率は、PBO 群（6.0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（44.2%）で高く、投与群間の差は統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差であった（p<0.001）。

表 2-17　ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率−PA0011 試験（RS、NRI）

	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267
MDA 達成率、n (%)	8 (6.0)	118 (44.2)
調整した達成率 (%)[a] 95%信頼区間	4.6 2.1, 9.7	38.8 29.6, 48.8
PBO 群に対する差 95%信頼区間	— —	34.172 26.129, 42.214
PBO 群に対するオッズ比[b] 95%信頼区間 p 値	— — —	13.089 6.119, 27.999 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、IMP：治験薬、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: Study participants who had missing MDA data at Week 16 or who discontinued IMP before Week 16 regardless of whether they had data or not were considered as nonresponders.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.

a Adjusted responder rates, CIs by treatment group, difference of adjusted response rates, and CI were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region.

b Odds ratio, CI, and p-value were calculated using the same logistic regression model.

Data source: PA0011 CSR Table 8.2.4.1

2.1.2.3 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目は固定順序法に含めなかった。固定順序法外の検定はいずれも名目上として取り扱い、検出力は設定せず、多重性は調整しなかった。

2.1.2.3.1 Week 16 の ACR20 改善率

Week 16 の ACR20 改善率は、PBO 群（15.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（67.0%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.3.2.1）。

2.1.2.3.2 Week 16 の ACR70 改善率

Week 16 の ACR70 改善率は、PBO 群（0.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（26.6%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.3.3.1）。

2.1.2.3.3 Week 4 及び 16 の IGA 0/1 改善率（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 以上の被験者のみ対象）

IGA 改善は 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 段階以上の改善と定義した。

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 以上の被験者では、投与開始早期の Week 4 及び Week 16 の IGA 0/1 改善率は、PBO 群（Week 4 に 1.2%及び Week 16 に 3.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（Week 4 に 30.7%及び Week 16 に 60.7%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（いずれも名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.3.4.1）。

PA0011 CSR Section 4.2.8.3 に記載したとおり、データの収集法に問題があり、53 例の被験者で 109 件の IGA の欠測（このうち 27 例は Week 16 の欠測）が生じた。これらの欠測データはノンレスポンダーとして保守的に補完され、この欠測の影響を評価するための補助解析を実施した。予想されたとおり、感度解析ではより高い IGA の改善が認められたが、投与群間の傾向は同様であった（PA0011 CSR Table 8.3.4.2）。IGA データ収集に関する同様の問題は PA0010 試験でも確認された（2.1.1.3.4 項参照）。

2.1.2.3.4 Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化

Week 16 の PtAAP のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−4.5）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−27.7）で大きく、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.3.5.1）。

2.1.2.3.5　Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化

Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−0.32）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.24）で大きかった（名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.3.6.1）。

2.1.2.4　その他の評価項目

本試験では、BKZ 160mg Q4W 投与は PBO と比較して経時的な改善を示し、改善はその他の評価項目を通じて速やか（多くの場合、投与開始後最初の評価時点までに）かつ長期間維持された。

その他の評価項目の結果を以下に要約した。その他の評価項目の一覧を PA0011 CSR Section 4.1.3 に示し、結果を PA0011 CSR Section 8.3 に示した。

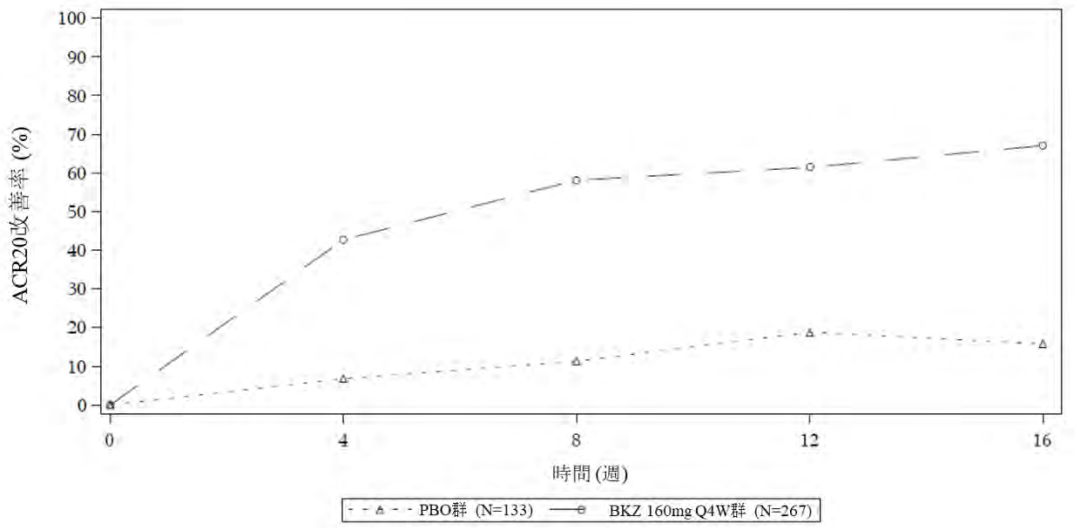
2.1.2.4.1　各来院時点における ACR 20/50/70 改善率

各来院時点における ACR20 改善率

各来院時点における ACR20 改善率（RS-NRI）を図 2-7 に示した。

投与開始早期である Week 4 の ACR20 改善率は、PBO 群（6.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（42.7%）で高く、その後 Week 16 までのいずれの評価時点でもおおむね臨床的に意義のある差であった（Week 4〜16：いずれも名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.4.4 及び Table 8.5）。

図 2-7　各来院時点における ACR20 改善率–PA0011 試験（RS、NRI）



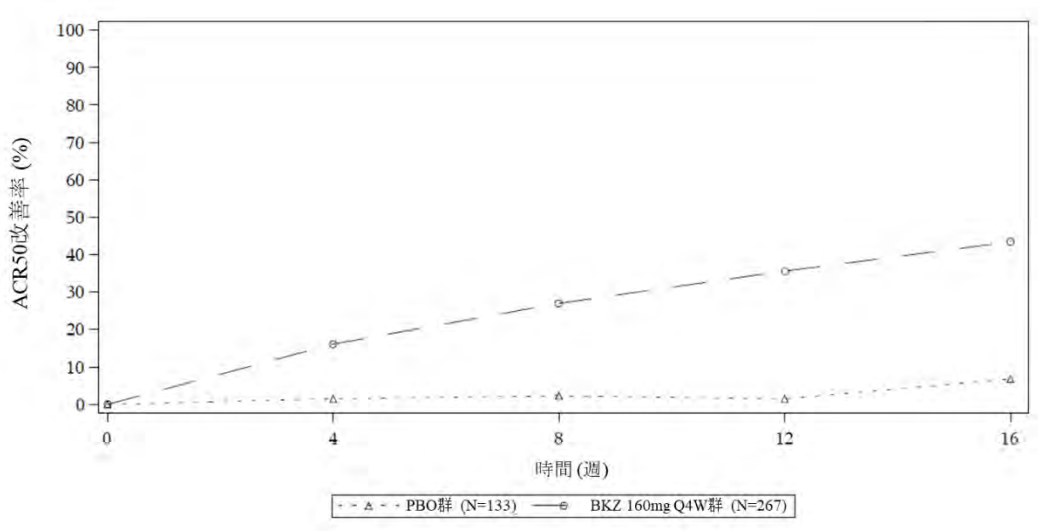
BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Data source: PA0011 CSR Figure 1.2.1

各来院時点における ACR50 改善率

各来院時点における ACR50 改善率（RS-NRI）を図 2-8 に示した。

投与開始早期である Week 4 の ACR50 改善率は、PBO 群（1.5%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（16.1%）で高く、その後 Week 16 までのいずれの評価時点でもおおむね臨床的に意義のある差であった（Week 4～16：いずれも名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.4.2 及び Table 8.5）。

図 2-8　各来院時点における ACR50 改善率−PA0011 試験（RS、NRI）



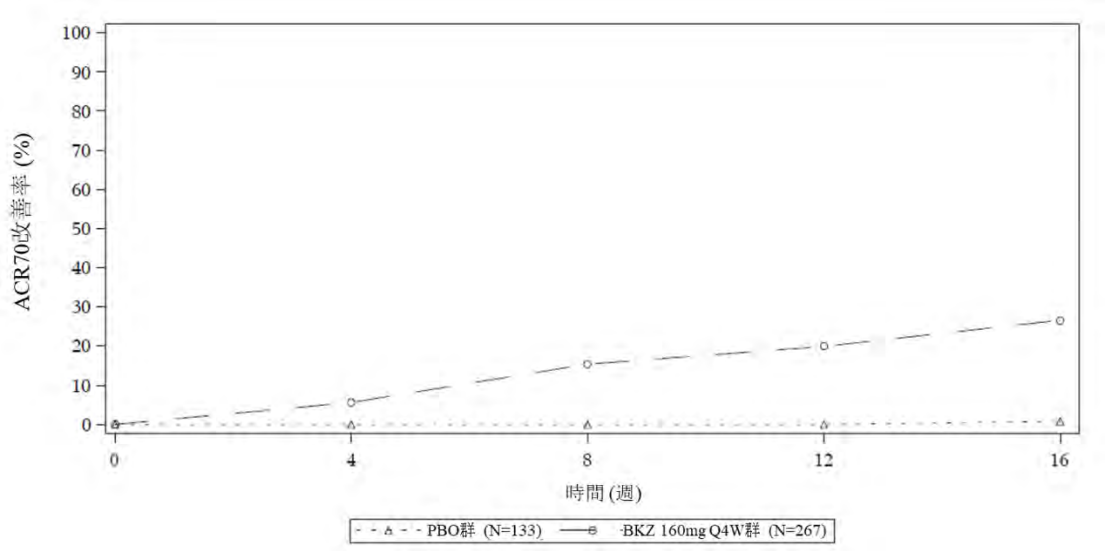
BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Data source: PA0011 CSR Figure 1.1.1

各来院時点における ACR70 改善率

各来院時点における ACR70 改善率（RS-NRI）を図 2-9 に示した。

投与開始早期である Week 4 の ACR70 改善率は、PBO 群（0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（5.6%）で高く、Week 16 の投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（Week 4～12：p 値は評価不能、Week 16：名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.4.6 及び Table 8.5）。BKZ 160mg Q4W 群の ACR70 改善率は Week 16 までの各時点で上昇し、PBO 群と比較して高かった。

図 2-9　各来院時点における ACR70 改善率−PA0011 試験（RS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Data source: PA0011 CSR Figure 1.3.1

2.1.2.4.2　各来院時点における HAQ-DI のベースラインからの変化

RS を対象に MI を用いて評価したベースラインの HAQ-DI の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群 0.9719 及び PBO 群 1.0385 であった（PA0011 CSR Table 8.4.21.1）。投与開始早期である Week 4 の HAQ-DI のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−0.0743）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.2462）で大きく、この改善は Week 16 まで継続した（BKZ 160mg Q4W 群 −0.3765、PBO 群−0.0696）（PA0011 CSR Table 8.4.21.1）。

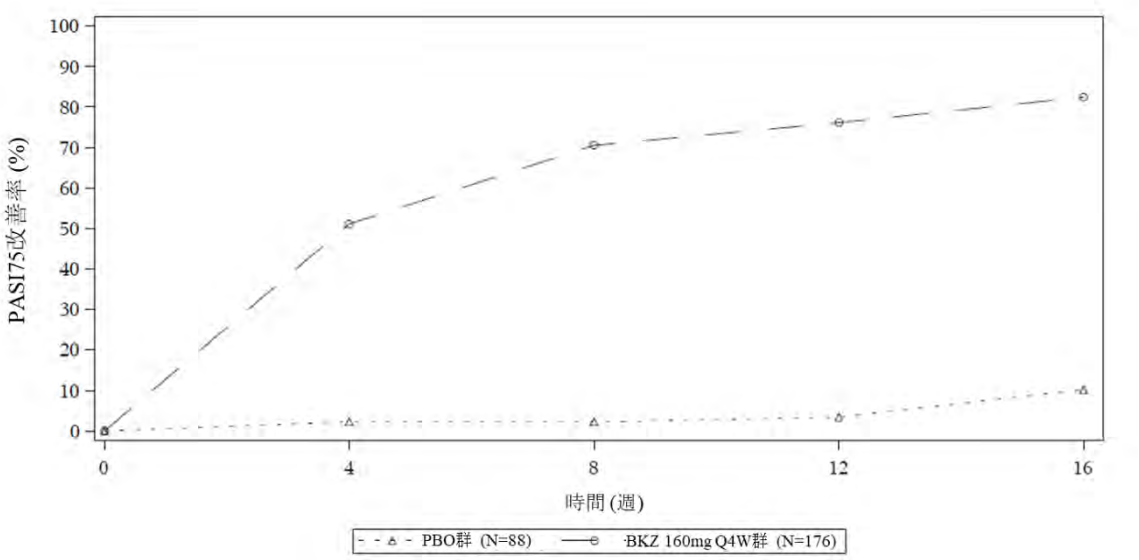
2.1.2.4.3　各来院時点における PASI75/90/100 改善率

各来院時点における PASI75 改善率

各来院時点における PASI75 改善率（RS-NRI）を図 2-10 に示した。

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は、投与開始早期である Week 4 の PASI75 改善率は、PBO 群（2.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（51.1%）で高く、その後 Week 16 までのいずれの評価時点でもおおむね臨床的に意義のある差であった（Week 4〜16：いずれも名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.4.9 及び Table 8.5）。

図 2-10　各来院時点における PASI75 改善率−PA0011 試験（RS、NRI）



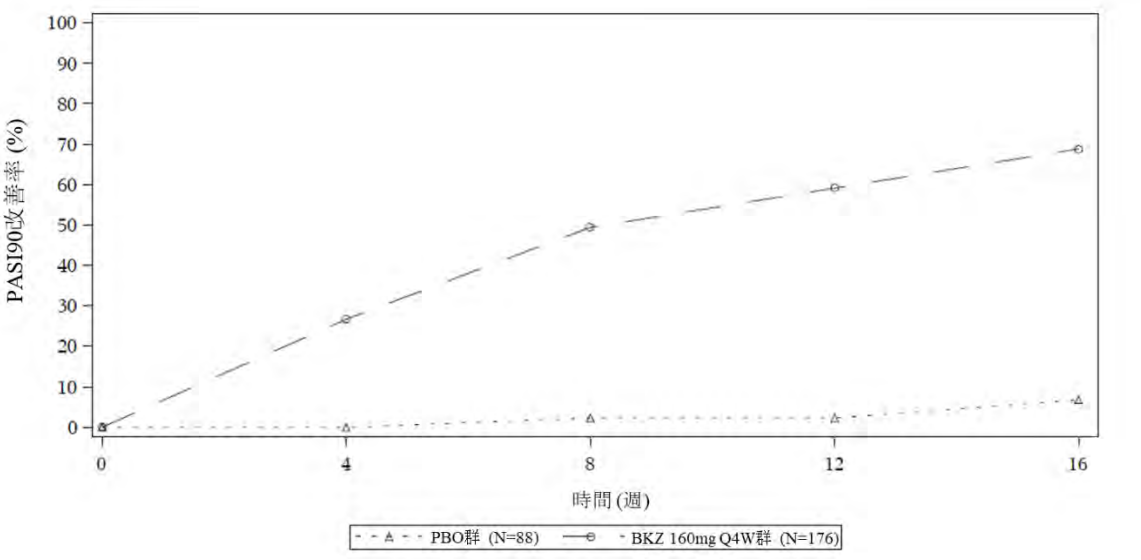
BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Data source: PA0011 CSR Figure 2.2

各来院時点における PASI90 改善率

各来院時点における PASI90 改善率（RS-NRI）を図 2-11 に示した。

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は、投与開始早期である Week 4 の PASI90 改善率は、PBO 群（0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（26.7%）で高く、その後 Week 16 までのいずれの評価時点でも臨床的に意義のある差であった（Week 4：p 値は評価不能、Week 8〜16 まで：いずれも名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.4.8 及び Table 8.5）。

図 2-11　各来院時点における PASI90 改善率−PA0011 試験（RS、NRI）



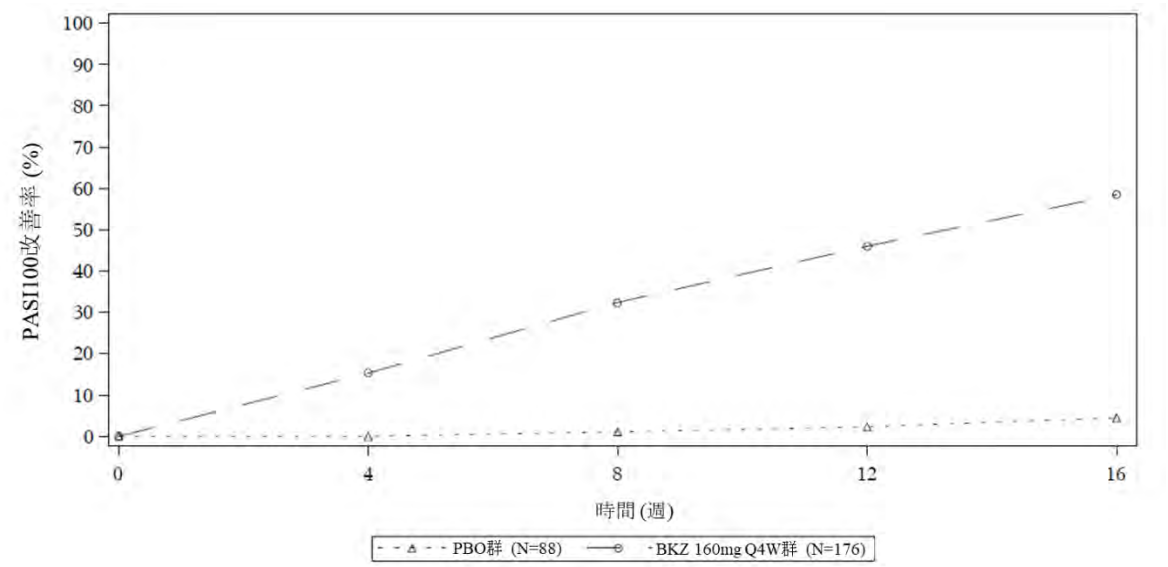
BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Data source: PA0011 CSR Figure 2.1.1

各来院時点における PASI100 改善率

各来院時点における PASI100 改善率（RS-NRI）を図 2-12 に示した。

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は、投与開始早期である Week 4 の PASI100 改善率は、PBO 群（0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（15.3%）で高く、その後 Week 16 までのいずれの評価時点でも臨床的に意義のある差であった（Week 4：p 値は評価不能、Week 8～16 まで：いずれも名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.4.10 及び Table 8.5）。

図 2-12　各来院時点における PASI100 改善率–PA0011 試験（RS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Data source: PA0011 CSR Figure 2.3

2.1.2.4.4　FACIT-疲労サブスケール

各来院時点における FACIT-疲労サブスケール改善率

ベースラインに FACIT-疲労サブスケールスコアが 48 以下の被験者では、投与開始早期である Week 4 の FACIT-疲労サブスケール改善率（FACIT-疲労サブスケールスコアの 4 以上の改善）は、PBO 群（33.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（45.6%）で高かった（PA0011 CSR Table 8.4.31.3）。BKZ 160mg Q4W 群の FACIT-疲労サブスケール改善率は Week 16 までの各時点で上昇し、PBO 群と比較して高かった。

各来院時点における FACIT-疲労サブスケールスコアのベースラインからの変化

ベースラインの FACIT-疲労サブスケールスコアの平均値は BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群の間で同様であった（PA0011 CSR Table 8.4.31.1）。投与開始早期である Week 4 から Week 16 まで FACIT-疲労サブスケールスコアのベースラインからの増加（すなわち改善）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（PA0011 CSR Table 8.4.31.1）（いずれも名目上の p<0.001）（PA0011 CSR Table 8.5）。

Week 12 及び Week 16 に FACIT-疲労サブスケールスコアの変化の平均値が臨床的に意義のある改善の患者内閾値（4 ポイント、Cella et al, 2019）を上回り、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で臨床的に意義のある FACIT-疲労サブスケールスコアの改善が認められた（PA0011 CSR Table 8.4.31.1）。

2.1.2.5 部分集団解析

Week 16 の ACR50 改善率（PA0011 CSR Table 8.1.3）、PASI90 改善率（PA0011 CSR Table 8.2.2.4）及び HAQ-DI の改善（PA0011 CSR Table 8.4.21.4）について、以下の部分集団で部分集団解析を行った。

- 年齢（45 歳未満、45 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 罹病期間（1 年未満、1 年以上）
- 地理的地域（北米、西欧、東欧、アジア）
- 人種
- ベースラインの体重（100kg 以下、100kg 超）
- ベースラインの hs-CRP（6mg/L 未満、6mg/L 以上）
- TNFα 阻害薬による治療経験
- 過去に使用した cDMARD（なし、1 種類、2 種類以上）
- cDMARD の併用の有無（あり、なし）
- MTX の併用の有無（あり、なし）
- MTX の併用及びベースラインのその他の cDMARD の使用状況（MTX の併用あり、MTX の併用なしでベースラインのその他の cDMARD の使用あり、MTX の併用なしでベースラインのその他の cDMARD の使用なし）
- ベースラインの病変 BSA（3%未満、3%以上 10%以下、10%超）
- ベースラインの BASDAI（4 未満、4 以上）
- 抗 BKZ 抗体発現状況（陽性、陰性）（BKZ 160mg Q4W 群のみ）
- HLA-B27 発現状況（陽性、陰性）

すべての部分集団で 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。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 ACR50 改善率、PASI90 改善率、HAQ-DI の改善について、女性の集団と比較して男性の集団で ACR50 改善率及び HAQ-DI の改善について、PBO 群と比較して大きな改善が認められた。cDMARD（MTX 又はその他の cDMARD）の併用の有無に関わらず、被験者には有効性の同様の改善が認められた。解析した一部の部分集団カテゴリーでは被験者数が少なかったため、データの解釈には注意が必要である。

結果の詳細を PA0011 CSR Section 8.4（部分集団解析）に示した。

2.1.2.6 結論

本試験では主要目的が達成され、PsA を有する被験者を対象に、BKZ 160mg Q4W 投与した結果、Week 16 の ACR50 改善率により評価した疾患活動性の徴候及び症状に対し PBO 投与と比較して顕著で臨床的に意義のある改善かつ統計学的優越性があることが示された。

本試験ではすべての順位付けされた副次目的も達成された。BKZ 160mg Q4W 投与は以下に示す疾患の多くの項目を改善した。

関節及び皮膚症状の改善

- BKZ 160mg Q4W 投与により複数の関節及び皮膚ドメインで深い反応が得られ、Week 16 の ACR50 改善率及び PASI90 改善率に PBO と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。Week 16 の ACR20 改善率、ACR70 改善率、PASI75 改善率、PASI100 改善率及び IGA 改善率にも PBO 投与と比較して BKZ 投与で臨床的に意義のある改善が認められた。
- PsA に対する BKZ 160mg Q4W 投与により複数の関節及び皮膚ドメインで PBO 投与と比較して顕著な改善が速やかに認められ、投与開始早期である Week 4 から疾患の臨床的に意義のある評価項目（ACR20/50/70 改善率、PASI75/90/100 改善率及び IGA 改善率）が改善し Week 16 まで維持された。
- BKZ 160mg Q4W 投与後、Week 16 の MDA 達成率に PBO 投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。Week 16 の複数の複合有効性評価項目［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、PASDAS、DAS28（CRP）及び PsARC 改善］でも臨床的に意義のある改善が認められた。
- BKZ 160mg Q4W 投与後、投与開始早期である Week 4 の低疾患活動性（DAPSA、PsARC、MDA 達成率、VLDA 達成率、PASDAS 改善）に PBO 投与と比較して顕著な改善が速やかに認められ、Week 16 まで持続した。

その他の複数の疾患ドメインでの改善

- BKZ 160mg Q4W 投与後に、Week 16 の身体機能（HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコア）に PBO 投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。
- LEI 及び SPARCC に基づく付着部炎が消失した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 まで増加し、いずれの評価時点でも PBO 群と比較して数値的に高く、Week 16 に臨床的に意義のある結果が認められた。
- LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 まで増加し、いずれの評価時点でも PBO 群と比較して数値的に高かった。
- BKZ 160mg Q4W 投与により、Week 16 の患者による関節炎の疼痛評価（PtAAP スコア）、体軸病変（BASDAI スコア）、炎症（hs-CRP 値）、腫脹及び圧痛［DAS28（CRP）］、疲労（FACIT-疲労サブスケールスコア）、健康関連 QOL（PsAID-12 スコア）並びに社会生活及び労働生産性（EQ-5D-3L 及び WPAI-SHP）を含むその他の複数の疾患ドメインで改善が認められた。
- 主要評価項目のすべての補助的な解析結果で主要な有効性の結果が確認された。

すべての部分集団で 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。Week 16 の ACR50 改善率、PASI90 改善率及び HAQ-DI の改善について、すべての部分集団で PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で、おおむね臨床的に意義のある改善が認められた。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 ACR50 改善率、PASI90 改善率、HAQ-DI の改善について、女性の集団と比較して男性の集団で ACR50 改善率及び HAQ-DI の改善について、PBO 群と比較して大きな改善が認められた。cDMARD（MTX 又はその他の cDMARD）の併用の有無に関わらず、被験者には有効性の同様の改善が認められた。解析した一部の部分集団カテゴリーでは被験者数が少なかったため、データの解釈には注意が必要である。

2.2 その他の有効性試験

2.2.1 PA0007 試験

本第 Ib 相臨床試験では、PsA を有する被験者 53 例が BKZ 静脈内投与（80/40mg、160/80mg、240/160mg 又は 560/320mg）若しくは PBO 静脈内投与のいずれかの群に無作為に割り付けられた。

BKZ の 3 つの高用量群の反復投与で ACR 改善率及び乾癬性関節炎奏効基準変法（mPsARC）改善率の上昇、DAS28（CRP）及び DAS28［赤血球沈降速度（ESR）］のベースラインからの改善が認められ、PBO 群と比較して PsA の重症度の減少が認められた。BKZ の 3 つの高用量群では Week 9 及び 21 の ACR20/50/70 改善率は PBO 群と比較して一貫して高い割合であった。BKZ の 3 つの高用量群は DAS28（CRP）及び DAS28（ESR）の減少の平均値も PBO 群と比較してわずかに大きく、mPsARC 改善率の上昇の平均値もわずかに大きかった。すべての投与群で、LEI のベースラインからの変化量の平均値に経時的な減少（すなわち改善）が認められ、これらの減少は BKZ の 3 つの高用量群及び PBO 群で同程度であった。

BKZ の反復投与により、病変重症度スコア（LSS）、PASI 及び乾癬に対する医師の全般的評価（PGAP）で評価した尋常性乾癬の臨床的特徴が改善した。LSS のベースラインからの変化率の平均値は PBO 群と比較して BKZ 群で大きかった。すべてのベースライン後の評価時点で、PBO を投与した被験者と比較して BKZ を投与した被験者で PASI50/75/90 改善率は高く、PGAP の中央値の減少も大きかった。

すべての試験結果を PA0007 CSR に示した。尋常性乾癬を適応症とした初回承認申請時に本報告書は提出した。本試験結果の要約を ISE-PsA Section 3.2.1 に示した。

2.2.2 PA0008 試験［PA0008 CSR］

本第 IIb 相臨床試験では、12 週間の二重盲検期間に PsA を有する被験者 206 例が PBO 群、BKZ 16mg Q4W 群、BKZ 160mg Q4W 群、BKZ 160mg w/LD 群（BKZ 320mg を負荷投与後 160mg Q4W 投与）、及び BKZ 320mg Q4W 群のいずれかの群に 1：1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。36 週間の用量盲検期間に、二重盲検期間に PBO 群又は BKZ 16mg 群であった被験者は、BKZ 160mg Q4W 投与又は BKZ 320mg Q4W 投与に 1：1 の割合で再無作為化され、二重盲検期間に BKZ 160mg 群又は BKZ 160mg w/LD 群であった被験者は、BKZ 160mg Q4W 投与を継続し、二重盲検期間に BKZ 320mg 群であった被験者は、BKZ 320mg Q4W 投与を継続した。

主要評価項目である用量反応関係の主要解析では、検討した用量範囲（16～320mg）で BKZ を Q4W で投与した場合、Week 12 の ACR50 改善率に統計学的に有意な用量反応性が認められた。こ

の用量反応性は 160mg までの BKZ 用量で線形であった。有効性のすべての補助的解析及び感度分析で主要解析と一致する結果が得られた。すべての副次評価項目で主要評価項目と一致する結果が得られ、主要評価項目の結果が支持された。PBO と比較して、いずれの BKZ 用量でも高い改善率が認められた。

本試験のデータは第 III 相臨床試験で用量及び臨床指標を選択する際に指針として使用された。

すべての試験結果を PA0008 CSR に示した。本試験結果の要約を ISE-PsA Section 3.2.2 に示した。

2.3 長期継続投与試験

2.3.1 PA0009 試験［PA0009 CSR］

本第 IIb 相非盲検継続投与試験では、第 IIb 相臨床試験である PA0008 試験を完了した PsA を有する成人被験者 183 例に BKZ を 100 週（約 2 年）まで長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価した。

約 2 年間行われた本試験を通じて、PA0008 試験で達成された有効性の改善が本試験のすべての来院で維持された。この有効性の持続は評価可能なすべての有効性評価項目で一貫して認められ、被験者の PsA 症状の改善が維持された。PA0008 試験終了時に BKZ 160mg Q4W 及び 320mg Q4W の投与を受けていた被験者について、本試験での ACR 改善率、PASI 改善率、BSA、MDA 達成率及び DAS28（CRP）は同様であった。患者報告アウトカムについては、PA0008 試験終了時に認められた Psoriatic Arthritis Impact of Disease-9 総スコア及び SF-36 の PCS スコアの PA0008 試験のベースラインからの改善は本試験の来院を通して維持され、また、PA0008 試験のベースラインで SF-36 の精神的側面サマリースコア並びに不安及びうつのスクリーニング尺度により認められた良好な精神健康状態並びに低い不安及びうつの程度は本試験の来院を通して維持された。

すべての試験結果を PA0009 CSR に示した。本試験結果の要約を ISE-PsA Section 3.3.1 に示した。

2.3.2 PA0012 試験［PA0012 Japan Self-administration CSR］

2.3.2.1 日本人集団の結果

本邦における承認申請のため、PA0012 試験では日本人被験者のみの結果を要約し、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（PA0012 Japan Self-administration CSR）。

本試験は進行中の非盲検継続投与試験であり、先行試験（PA0010 試験又は PA0011 試験）を完了し本試験の組入れ基準を満たした PsA を有する成人被験者を対象に、最長 140 週間（約 2.7 年）に渡り BKZ の長期の安全性、忍容性及び有効性を評価する。本試験では、すべての被験者が BKZ 160mg Q4W を皮下投与した。Week 16 以降、被験者は BKZ 自己注射を選択可能とした。

本試験に組み入れられた日本人被験者に関して、データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 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の解析（自己投与及び非自己投与）を行った。

2.3.2.1.1 被験者の内訳及びベースライン特性

データカットオフ時点で日本人被験者 28 例から文書同意が得られ、本試験を開始しており、中間解析の対象となった。このうち 12 例は Week 16 以降に自己注射をし、16 例は自己注射をしなかった（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 7-1）。

ベースラインの人口統計学的特性は、いずれの投与方法も均衡していた（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 7-3）。

日本人被験者全体のベースラインの疾患特性は、活動性 PsA 患者集団の特性を反映していた。投与方法別のベースライン疾患特性及び PsA に関連するベースライン疾患特性はおおむね均衡していた（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 7-4）。投与方法別で顕著な差が認められたベースラインの疾患特性については、PA0012 Japan Self-administration CSR Section 7.4.2 に示した。

2.3.2.1.2 有効性の結果

有効性は 3 つの評価時点（組入れ来院時、Week 12 及び Week 24）について解析した。なお、Week 16 は自己注射した被験者の初回自己注射前、Week 24 は初回自己注射後の評価時点である。

投与方法別の有効性の結果の要約を以下に示す。各投与方法の被験者数が少ないため、投与方法間の差の解釈には注意が必要である。

- 自己注射した被験者及び自己注射しなかった被験者共に、ACR20/50/70 改善率は Week 12～24 までおおむね維持された。自己注射した被験者の ACR20 改善率は Week 12 に 72.7%（8/11 例）及び Week 24 に 70.0%（7/10 例）（以下同順）、ACR50 改善率は 72.7%（8/11 例）及び 50.0%（5/10 例）、ACR70 改善率は 54.5%（6/11 例）及び 50.0%（5/10 例）であった。自己注射しなかった被験者の ACR20 改善率は 63.6%（7/11 例）及び 71.4%（5/7 例）、ACR50 改善率は 54.5%（6/11 例）及び 71.4%（5/7 例）、ACR70 改善率は 27.3%（3/11 例）及び 14.3%（1/7 例）であった（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9-1、Table 9-2、Table 9-3）。
- 自己注射した被験者では PASI75/90/100 改善率は Week 12～24 までおおむね維持された。自己注射した被験者の PASI75 改善率は Week 12 に 100%（5/5 例）及び Week 24 に 100%（4/4 例）（以下同順）、PASI90 改善率は 80.0%（4/5 例）及び 100%（4/4 例）、PASI100 改善率は 80.0%（4/5 例）及び 75.0%（3/4 例）であった。自己注射しなかった被験者でも PASI75 改善率は Week 12～24 まで維持された［Week 12 に 100%（6/6 例）及び Week 24 に 100%（3/3 例）］。自己注射しなかった被験者では PASI90 改善率及び PASI100 改善率は Week 12～24 で維持されなかった。自己注射しなかった被験者の PASI90 改善率は Week 12 に 100%（6/6 例）及び Week 24 に 33.3%（1/3 例）（以下同順）、PASI100 改善率は 50.0%（3/6 例）及び 0%（0/3 例）であった（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9-4、Table 9-5、Table 9-6）。自己注射しなかった被験者における Week 12～24 の改善率の低下について意味のある解釈をすることは、症例数が少なく困難であった。
- 自己注射した被験者及び自己注射しなかった被験者共に、IGA 改善率は Week 12～24 までおおむね維持された。自己注射した被験者では Week 12 に 75.0%（3/4 例）及び Week 24 に 100%（4/4 例）（以下同順）であり、自己注射しなかった被験者では 75.0%（3/4 例）及び 66.7%（2/3 例）であった（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9-7）。
- 自己注射した被験者及び自己注射しなかった被験者共に、各 ACR コンポーネント（腫脹関節数、圧痛関節数、PGA-PsA、PhGA-PsA、PtAAP、HAQ-DI 及び hs-CRP）は Week 12～24 まで

おおむね維持された（PA0012 Japan Self-administration CSR Table 9-8、Table 9-9、Table 9-10、Table 9-11、Table 9-12、Table 9-13、Table 9-14）。

- 前述の投与方法別の結果から、自己注射した被験者及び自己注射しなかった被験者共に、Week 12～24 まで有効性は維持されることが示された。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。

本試験の結果の詳細は PA0012 Japan Self-administration CSR に示し、本承認申請資料に含めた。

2.4　自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのサブスタディ

2.4.1　DV0004 試験［DV0004 CSR］

第 III 相非盲検継続投与試験の PA0012 試験のサブスタディである本試験では、107 例が BKZ-SS-1mL に、107 例が BKZ-AI-1mL に無作為に割り付けられた。

本試験では、主要目的及び副次目的の両方を達成した。PsA を有する被験者を対象に、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて、自己注射方法のトレーニング 4 週間後に安全かつ効果的に BKZ を自己注射することが可能なことが示された。

評価可能なすべての被験者が、本試験のベースライン及び Week 4 に、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて安全かつ効果的に BKZ を自己注射することが可能であった（DV0004 CSR Table 4.1a 及び Table 4.1b）。

全体的に、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL での自己注射に対する被験者の評価は肯定的であった。ベースライン及び Week 4 の注射部位疼痛評価である VAS スコアは BKZ-SS-1mL 及び BKZ-AI-1mL のいずれでも低かった。

すべての試験結果を DV0004 CSR に示した。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

Pool E1 並びに主要な第 III 相臨床試験の PA0010 試験（Week 16 まで）及び PA0011 試験からのデータについて本項に示した。

3.1　試験対象集団

3.1.1　人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

3.1.1.1　人口統計学的特性

Pool E1 の人口統計学的特性を表 3-1 に示した。

Pool E1 の人口統計学的特性は、性別でわずかに不均衡が見られた以外は全体的に投与群間で均衡していた。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。

各地理的地域で組み入れられた被験者の割合は、投与群間で同様であった（地理的地域は無作為化の層別因子）。

Pool E1 の人口統計学的特性は個々の第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）で報告された人口統計学的特性と同様であった。

表 3-1 人口統計学的特性（Pool E1）

人口統計学的特性の値 統計量	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698	全被験者 N=1112
年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	49.5 (12.2)	49.1 (12.5)	49.3 (12.4)
中央値	50.0	49.0	50.0
最小値, 最大値	22, 85	20, 81	20, 85
年齢カテゴリー, n (%)			
45 歳未満	153 (37.0)	251 (36.0)	404 (36.3)
45～65 歳未満	213 (51.4)	361 (51.7)	574 (51.6)
65 歳以上	48 (11.6)	86 (12.3)	134 (12.1)
性別, n (%)			
男性	187 (45.2)	331 (47.4)	518 (46.6)
女性	227 (54.8)	367 (52.6)	594 (53.4)
体重 (kg)			
平均値 (標準偏差)	84.54 (18.51)	85.80 (20.19)	85.33 (19.58)
中央値	83.0	83.65	83.40
最小値, 最大値	47.6, 160.0	40.0, 169.7	40.0, 169.7
体重カテゴリー, n (%)			
100kg 未満	330 (79.7)	556 (79.7)	886 (79.7)
100kg 以上	84 (20.3)	142 (20.3)	226 (20.3)
体重カテゴリー, n (%)			
120kg 未満	397 (95.9)	657 (94.1)	1054 (94.8)
120kg 以上	17 (4.1)	41 (5.9)	58 (5.2)
身長 (cm)			
平均値 (標準偏差)	169.48 (9.81)	170.33 (9.64)	170.01 (9.71)
中央値	170.0	170.0	170.00
最小値, 最大値	137.4, 198.0	131.0, 196.0	131.0, 198.0
BMI (kg/m^2)			
平均値 (標準偏差)	29.40 (5.87)	29.56 (6.68)	29.50 (6.39)
中央値	29.0	28.60	28.70
最小値, 最大値	16.5, 54.0	16.3, 76.8	16.3, 76.8
BMI カテゴリー, n (%)			
$25kg/m^2$ 未満	102 (24.6)	172 (24.6)	274 (24.6)
$25～30kg/m^2$ 未満	138 (33.3)	232 (33.2)	370 (33.3)
$30～35kg/m^2$ 未満	114 (27.5)	176 (25.2)	290 (26.1)
$35kg/m^2$ 以上	60 (14.5)	118 (16.9)	178 (16.0)
人種, n (%)			
白人	398 (96.1)	666 (95.4)	1064 (95.7)
アジア人	11 (2.7)	26 (3.7)	37 (3.3)
その他	5 (1.2)	4 (0.6)	9 (0.8)
黒人	0	1 (0.1)	1 (0.1)
不明	0	1 (0.1)	1 (0.1)
民族, n (%)			
ヒスパニック又はラテン系	8 (1.9)	5 (0.7)	13 (1.2)
非ヒスパニック又は非ラテン系	406 (98.1)	692 (99.1)	1098 (98.7)
不明	0	1 (0.1)	1 (0.1)

人口統計学的特性の値 統計量	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698	全被験者 N=1112
地理的地域, n (%)			
東欧	263 (63.5)	432 (61.9)	695 (62.5)
北米	69 (16.7)	127 (18.2)	196 (17.6)
西欧	50 (12.1)	85 (12.2)	135 (12.1)
アジア	32 (7.7)	54 (7.7)	86 (7.7)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Data source: ISE Table 2.1.1

3.1.1.2 ベースライン疾患特性

Pool E1 の PsA 及び乾癬の既往歴並びにその他のベースライン疾患特性を表 3-2 に示した。

Pool E1 の PsA に関する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、活動性の PsA 患者集団の特性を反映していた。

全被験者の 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。多くの被験者は、PsA サブタイプの対称性多関節炎型（63.5%）を有していた。

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%及び LEI に基づく付着部炎 31.9%）であった。

ベースラインに 1 ヵ所以上の骨びらんが認められた被験者（PA0010 試験のみで評価）は約 79%、hs-CRP が 6mg/L 以上の被験者は 41.0%であった。

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%であり、cDMARD の使用経験があった被験者の割合は 62.5%（うち 52.5%が MTX を併用）であった。

全被験者の圧痛関節数総スコアの平均値は 17.55（範囲：3.0～67.0）、腫脹関節数総スコアの平均値は 9.42（範囲：3.0～56.0）であった（スコアが高いほど重症度が高いことを示す）。全被験者の圧痛関節数総スコアの中央値は 14.00、腫脹関節数総スコアの中央値は 7.00 であった。hs-CRP 濃度の幾何平均値は 4.242mg/L であった。

投与群間で目立った差が認められたベースラインの疾患特性を以下に示す。

- HAQ-DI スコアのベースラインの平均値は PBO 群（0.9381）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.8775）で低かった
- SPARCC 又は LEI のいずれかで確認された付着部炎が認められた被験者の割合のベースラインの平均値は PBO 群（それぞれ 34.1%及び 25.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（それぞれ 41.3%及び 35.7%）で高かった

Pool E1 のベースラインの疾患特性は個々の第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）で報告されたベースラインの疾患特性と同様であった。

表 3-2 乾癬性関節炎及び乾癬の既往歴並びにその他のベースライン疾患特性（Pool E1）

ベースラインの値 統計量	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698	全被験者 N=1112
乾癬性関節炎の初回診断からの期間 (年)			
n	411	689	1100
平均値 (標準偏差)	6.77 (7.26)	7.38 (8.57)	7.15 (8.11)
中央値	4.40	4.70	4.60
最小値, 最大値	0.4, 43.2	0.0, 56.0	0.0, 56.0
乾癬性関節炎の初回診断年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	43.19 (12.36)	42.35 (13.34)	42.67 (12.98)
中央値	43.10	41.90	42.70
最小値, 最大値	13.9, 75.4	7.4, 78.1	7.4, 78.1
乾癬性関節炎サブタイプ、n (%)			
対称性多関節炎型	267 (64.5)	439 (62.9)	706 (63.5)
非対称性少関節炎型	108 (26.1)	180 (25.8)	288 (25.9)
遠位関節炎型	19 (4.6)	30 (4.3)	49 (4.4)
脊椎炎型	17 (4.1)	30 (4.3)	47 (4.2)
ムチランス型関節炎	1 (0.2)	16 (2.3)	17 (1.5)
不明	2 (0.5)	3 (0.4)	5 (0.4)
乾癬の初回診断からの期間 (年)			
n	410	696	1106
平均値 (標準偏差)	16.20 (12.69)	15.78 (13.42)	15.94 (13.15)
中央値	13.30	11.90	12.55
最小値，最大値	0.0, 51.9	0.0, 58.5	0.0, 58.5
骨びらん、n (%) [a]			
なし	64 (22.8)	87 (20.2)	151 (21.2)
1 ヵ所以上	217 (77.2)	344 (79.8)	561 (78.8)
PASI スコア [b]			
平均値 (標準偏差)	8.11 (6.02)	9.05 (7.97)	8.71 (7.32)
中央値	6.50	6.40	6.40
最小値，最大値	0.9, 36.0	0.3, 49.0	0.3, 49.0
中等度/重度の乾癬、n (%) [c]			
あり	37 (8.9)	79 (11.3)	116 (10.4)
なし	377 (91.1)	619 (88.7)	996 (89.6)
BASDAI スコアカテゴリー、n (%)			
4 未満	105 (25.4)	182 (26.1)	287 (25.8)
4 以上	309 (74.6)	515 (73.8)	824 (74.1)
不明	0	1 (0.1)	1 (0.1)
リウマトイド因子、n (%)			
陽性	1 (0.2)	0	1 (0.1)
陰性	413 (99.8)	697 (99.9)	1110 (99.8)
不明	0	1 (0.1)	1 (0.1)
圧痛関節数			
n	414	698	1112
平均値 (標準偏差)	17.79 (13.11)	17.41 (12.49)	17.55 (12.72)
中央値	14.00	14.00	14.00
最小値，最大値	3.0, 65.0	3.0, 67.0	3.0, 67.0
腫脹関節数			
n	414	698	1112
平均値 (標準偏差)	9.72 (7.56)	9.24 (6.73)	9.42 (7.05)
中央値	7.00	7.00	7.00
最小値，最大値	3.0, 56.0	3.0, 48.0	3.0, 56.0
hs-CRP (mg/L)			
幾何平均値 (変動係数%)	4.506 (248.066)	4.093 (264.451)	4.242 (258.313)
中央値	4.630	4.120	4.395
最小値，最大値	0.12, 204.12	0.05, 126.65	0.05, 204.12

ベースラインの値 統計量	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698	全被験者 N=1112
hs-CRP カテゴリー、n (%)			
6mg/L 未満	234 (56.5)	422 (60.5)	656 (59.0)
6mg/L 以上	180 (43.5)	276 (39.5)	456 (41.0)
PGA-PsA スコア			
n	414	697	1111
平均値 (標準偏差)	60.0 (23.1)	56.8 (23.3)	58.0 (23.2)
中央値	65.0	60.0	62.0
最小値，最大値	0, 100	0, 100	0, 100
PhGA-PsA スコア			
n	412	693	1105
平均値 (標準偏差)	57.4 (16.3)	58.0 (16.7)	57.8 (16.5)
中央値	59.0	60.0	60.0
最小値，最大値	4, 100	7, 96	4, 100
PtAAP スコア			
n	414	697	1111
平均値 (標準偏差)	58.4 (23.8)	55.4 (24.3)	56.5 (24.2)
中央値	64.0	61.0	62.0
最小値，最大値	1, 100	0, 100	0, 100
HAQ-DI スコア			
n	414	697	1111
平均値 (標準偏差)	0.9381 (0.6371)	0.8775 (0.5904)	0.9001 (0.6086)
中央値	0.8750	0.8750	0.8750
最小値，最大値	0, 2.75	0, 2.625	0, 2.750
抗環状シトルリン化ペプチド抗体、n (%)			
陽性	2 (0.5)	0	2 (0.2)
陰性	411 (99.3)	698 (100)	1109 (99.7)
不明	1 (0.2)	0	1 (0.1)
爪乾癬の有無、n (%)			
あり	239 (57.7)	403 (57.7)	642 (57.7)
なし	174 (42.0)	288 (41.3)	462 (41.5)
不明	1 (0.2)	7 (1.0)	8 (0.7)
指趾炎の有無、n (%)			
あり	47 (11.4)	90 (12.9)	137 (12.3)
なし	365 (88.2)	601 (86.1)	966 (86.9)
不明	2 (0.5)	7 (1.0)	9 (0.8)
付着部炎の有無 (SPARCC に基づく)、n (%)			
あり	141 (34.1)	288 (41.3)	429 (38.6)
なし	272 (65.7)	404 (57.9)	676 (60.8)
不明	1 (0.2)	6 (0.9)	7 (0.6)
付着部炎の有無 (LEI に基づく)、n (%)			
あり	106 (25.6)	249 (35.7)	355 (31.9)
なし	307 (74.2)	443 (63.5)	750 (67.4)
不明	1 (0.2)	6 (0.9)	7 (0.6)
ベースラインの NSAID の使用、n (%)			
あり	245 (59.2)	398 (57.0)	643 (57.8)
なし	169 (40.8)	300 (43.0)	469 (42.2)
過去に使用した cDMARD、n (%) [d]			
0	111 (26.8)	190 (27.2)	301 (27.1)
1	253 (61.1)	420 (60.2)	673 (60.5)
2 以上	50 (12.1)	88 (12.6)	138 (12.4)
ベースラインの cDMARD の使用、n (%)			
あり	255 (61.6)	440 (63.0)	695 (62.5)
なし	159 (38.4)	258 (37.0)	417 (37.5)
ベースラインの MTX の使用、n (%)			
あり	213 (51.4)	371 (53.2)	584 (52.5)
なし	201 (48.6)	327 (46.8)	528 (47.5)

ベースラインの値 統計量	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698	全被験者 N=1112
ベースラインの経口副腎皮質ステロイドの使用、n (%)			
あり	69 (16.7)	97 (13.9)	166 (14.9)
なし	345 (83.3)	601 (86.1)	946 (85.1)
過去の TNFα 阻害薬の使用 e			
1 剤の TNFα 阻害薬使用で効果不十分	103 (77.4)	204 (76.4)	307 (76.8)
2 剤の TNFα 阻害薬使用で効果不十分	15 (11.3)	29 (10.9)	44 (11.0)
TNFα 阻害薬に不耐容	15 (11.3)	34 (12.7)	49 (12.3)
HLA-B27、n (%)			
陽性	78 (18.8)	125 (17.9)	203 (18.3)
陰性	317 (76.6)	555 (79.5)	872 (78.4)
不明	19 (4.6)	18 (2.6)	37 (3.3)

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ
Note: Prior medications are medications that started prior to the start date of study medication.
Note: Medications taken at Baseline are medications taken on the start date of study medication.
a For study participants from PA0010.
b For study participants with BSA≥3% at Baseline.
c Defined as BSA>10, IGA=3, and PASI=12.
d Prior cDMARDs were defined as those medications that were ongoing or stopped before Baseline.
e For study participants from PA0011.
Data sources: ISE Table 2.2.1, ISE Table 3.1

3.2　全試験の有効性の比較

本項では Pool E1 並びに主要な第 III 相臨床試験である PA0010 試験及び PA0011 試験からの有効性データについて考察した。

Pool E1 の主要評価項目及び副次評価項目の概要を表 3-3 に示した。

主要な第 III 相臨床試験では、bDMARD の治療経験がない患者集団（PA0010 試験）及び TNFα-IR の患者集団（PA0011 試験）の両方について BKZ 投与により同程度の改善が示された。第 III 相の両試験では、主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）及びすべての順位付けされた副次評価項目に関して、BKZ 投与により臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な改善が認められた（主要評価項目の $p<0.001$、すべての統計学的に順位付けされた副次評価項目の $p\leq0.008$）。BKZ 投与により投与後最初の評価時点までに速やかな改善が認められ、Week 16（PA0011 試験）又は Week 24（PA0010 試験）まで改善が継続した。

ISAP-PsA に規定したとおり、Pool E1［PA0010 試験及び PA0011 試験（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群のみ）の 16 週の PBO 対照二重盲検期間の有効性併合データ］に基づく併合解析が実施された。Pool E1 では、Week 16 の主要評価項目（Week 16 の ACR50 改善率）及びすべての順位付けされた副次評価項目に関して、PBO に対する BKZ 160mg Q4W 投与の優越性が認められた。

表 3-3　主要評価項目及び副次評価項目の概要（Pool E1）

評価項目	評価時点	欠測値の補完方法	点推定値	BKZ 160mg 群 vs PBO 群 95%信頼区間	p 値 [a]	評価項目区分
ACR50 改善率	Week 16	NRI	8.037	(5.548, 11.643)	<0.001	主要評価項目
HAQ-DI のベースラインからの変化	Week 16	RBMI	−0.236	(−2.87, −0.185)	<0.001	副次評価項目
PASI90 改善率 [b]	Week 16	NRI	42.441	(21.648, 83.203)	<0.001	副次評価項目
SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化	Week 16	RBMI	4.890	(3.979, 5.802)	<0.001	副次評価項目
MDA 達成率	Week 16	NRI	6.792	(4.808, 9.594)	<0.001	副次評価項目
LEI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合 [c]	Week 16	NRI	3.437	(1.559, 7.574)	0.002	副次評価項目
LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合 [d]	Week 16	NRI	1.904	(1.180, 3.074)	0.008	副次評価項目
ACR20 改善率	Week 16	NRI	6.794	(5.109, 9.034)	<0.001	副次評価項目
ACR70 改善率	Week 16	NRI	10.526	(5.899, 18.783)	<0.001	副次評価項目
IGA 改善率 (消失/ほぼ消失) [e]	Week 16	NRI	31.377	(14.990, 65.676)	<0.001	副次評価項目
PtAAP のベースラインからの変化	Week 16	RBMI	−20.776	(−23.716, −17.835)	<0.001	副次評価項目
PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化	Week 16	RBMI	−1.526	(−1.729, −1.324)	<0.001	副次評価項目
SPARCC に基づく付着部炎が消失した被験者の割合 [f]	Week 16	NRI	2.095	(1.363, 3.222)	<0.001	副次評価項目

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RBMI：reference-based 多重代入

Note: Point estimates, p-values, and CIs are based on the following:

-For binary variables, odds ratio, CI, and p-value were obtained from logistic regression with treatment, feeder study, and region as factors.

-For continuous variables, differences in least-square means, CIs, and p-values were obtained from an ANCOVA with treatment, feeder study, and region as fixed effects and the Baseline value as covariate.

a For Pool E1, p-values are nominal and not multiplicity-controlled; all tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05. For PA0010 only, pooled data from PA0010 and PA0011were included in the sequential testing hierarchy for the efficacy variables of enthesitis-free state and dactylitis-free state (based on LEI).

b Performed on participants with BSA ≥3% at Baseline.

c Performed on participants with LDI >0 at Baseline.

d Performed on participants with LEI >0 at Baseline.

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

f Performed on participants with SPARCC >0 at Baseline.

Data source: ISE Table 7.1.1

3.2.1 主要評価項目

Week 16 の ACR50 改善率は、PsA の 2 つの第 III 相臨床試験の主要評価項目及び Pool E1 の注目すべき主要評価項目であった。

3.2.1.1 Week 16 の ACR50 改善率

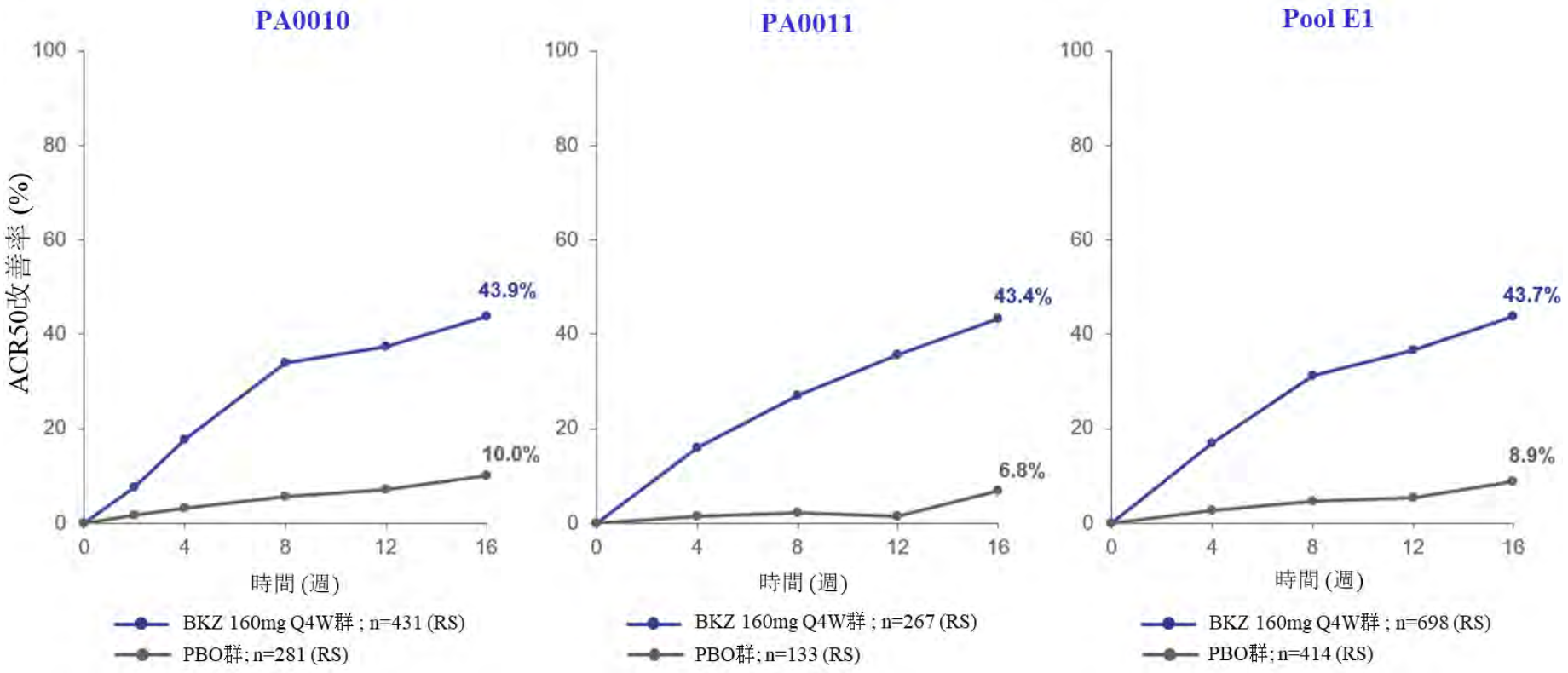
PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 のロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率（NRI）を図 3-1 及び表 3-4 に示した。

Pool E1 を構成する 2 つの第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）では、Week 16 の ACR50 改善率に関して、PBO 投与に対する BKZ 160mg Q4W 投与の優越性が認められ、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（各試験で $p<0.001$）。

Pool E1 でも、Week 16 の ACR50 改善率は PBO 群（8.9%）に対して BKZ 160mg Q4W 群（43.7%）で大きく、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の $p<0.001$）。

更に、Pool E1 では、投与開始早期である Week 4 の ACR50 改善率は、PBO 群（2.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（17.0%）で高く（名目上の $p<0.001$）、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（ISE-PsA Table 7.3.1）。BKZ 160mg Q4W 群の ACR50 改善率は Week 16 までの各時点で上昇し、PBO 群より高かった（すべての名目上の $p<0.001$）。

図 3-1　ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（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 sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.4.2.1, PA0011 CSR Table 8.4.2, ISE Table 7.3.1

表 3-4 ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR50 改善率−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698
ACR50 改善率、n (%)	28 (10.0)	189 (43.9)	9 (6.8)	116 (43.4)	37 (8.9)	305 (43.7)
調整した改善率 (%) [a]	8.5	39.7	4.3	33.3	8.0	41.1
95%信頼区間	5.7, 12.5	33.9, 45.9	2.0, 8.9	24.8, 43.1	5.64, 11.15	36.31, 45.96
PBO 群に対する差 [a]	—	31.226	—	29.028	—	33.078
95%信頼区間	—	25.174, 37.278	—	21.874, 36.183	—	28.051, 38.104
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	7.082	—	11.139	—	8.037
95%信頼区間	—	4.583, 10.943	—	5.402, 22.969	—	5.548, 11.643
p 値 [b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: Study participants who had missing ACR50 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data were considered as nonresponders.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.

Note: For Pool E1, NRI uses the composite estimand where participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to non-response.

Note: For Pool E1, the conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ACR50 response and not discontinuing treatment.

a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CIs, and odds ratio, CIs, and p-values were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region for PA0010; factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region for PA0011; and factors for treatment, feeder study, and region for Pool E1.

b For Pool E1 only, p-values are nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.

Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.1.2, PA0011 CSR Table 8.1.2, ISE Table 7.1.2.1

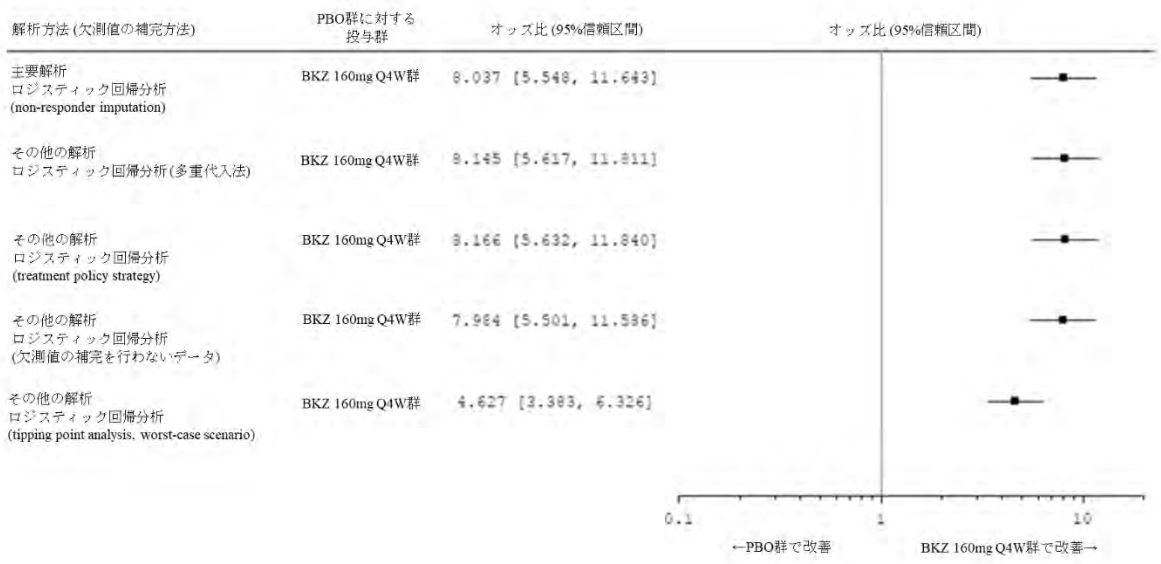
3.2.1.1.1　主要評価項目の補助解析

Pool E1 のフォレストプロットによる Week 16 の ACR50 改善率の主要解析及び補助解析の比較（NRI）を図 3-2 に示した。

PBO 群のすべての欠測データをレスポンダー、BKZ 群のすべての欠測データをノンレスポンダーとして取り扱った最悪のシナリオを含むすべての補助解析で主要解析と同様の結果が確認された。

Week 16 の個々の ACR 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）に関する補助解析も実施された。全体的に BKZ で認められた PBO に対する ACR50 改善率の傾向は、reference-based MI 法（ISE-PsA Table 7.1.2.2）、MI 法（ISE-PsA Table 7.1.2.3）、ANCOVA を含む reference-based MI 法（ISE-PsA Table 7.1.2.4）及び ANCOVA を含む MI 法を使用した個々の各コンポーネントの結果によって支持された（すべての名目上の p<0.001、ISE-PsA Table 7.1.2.5）。

図 3-2　フォレストプロットによる Week 16 の ACR50 改善率の主要解析及び補助解析の比較 − Pool E1（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Data source: ISE Figure 1

3.2.2　副次評価項目

Pool E1 では、BKZ 投与により、すべての副次評価項目で PBO 投与と比較しておおむね臨床的に意義のある改善が認められた。評価されたすべての副次評価項目に関して、PBO 投与に対する BKZ 160mg Q4W 投与の優越性（すなわち複数の疾患の特徴での改善）が一貫して認められた。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）及び Pool E1 に共通する副次評価項目の結果の要約を表 3-5 に示す。

表 3-5 共通する Week 16 の副次評価項目の結果の要約– PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1

評価項目	PA0010 試験			PA0011 試験			Pool E1		
	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]
レスポンダー, n (%)									
ACR20 改善率	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	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
IGA 0/1 改善率 [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) [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
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

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RBMI：reference-based 多重代入

Note: PA0010 is a 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. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.

b Performed on participants with BSA ≥3% at Baseline.

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 (ie, same data as for Pool E1).

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).

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 8.2.7.5, 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, PA0011 CSR Table 8.2.1.1, PA0011 CSR Table 8.2.2.1,

評価項目	PA0010 試験			PA0011 試験			Pool E1		
	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]

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 8.4.24.3, 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 7.2.9.1, ISE Table 7.2.10.1, ISE Table 7.2.11.1, ISE Table 7.2.7.1, ISE Table 7.2.12.1

3.2.2.1 Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化

PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 の ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化（Reference-Based MI）を表 3-6 に示した。

Pool E1 では、Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は、PBO 群（−0.0809）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.3014）で大きかった（名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められ、投与群間の差は統計学的に有意であった（各試験での p<0.001）。

更に、Pool E1 では、投与開始早期である Week 4 の HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は、PBO 群（−0.075）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.203）で大きかった（ISE-PsA Table 7.3.7.1）。BKZ 160mg Q4W 群の被験者の HAQ-DI のベースラインからの変化は Week 16 までの各時点で PBO 群と比較してより減少した。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの HAQ-DI のベースラインからの変化は ISE-PsA Section 5.2.3.6.1 に要約した。

表 3-6　ANCOVA による Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの変化
−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（Reference-Based MI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698
n	281	431	133	267	414	698
平均値 (標準誤差)	−0.0880 (0.0273)	−0.2567 (0.0208)	−0.0701 (0.0432)	−0.3751 (0.0286)	−0.0809 (0.0226)	−0.3014 (0.0170)
中央値 (最小値, 最大値)	0 (−1.625, 1.625)	−0.1310 (−2.125, 1.063)	0 (−1.520, 1.525)	−0.2521 (−2.250, 0.750)	0 (−1.630, 1.625)	−0.2500 (−2.250, 1.050)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−0.068 (0.030)	−0.255 (0.026)	0.017 (0.050)	−0.310 (0.038)	−0.0685 (0.0243)	−0.3049 (0.0197)
PBO 群に対する差[a]	—	−0.187	—	−0.326	—	−0.2364
95%信頼区間	—	−0.249, −0.125	—	−0.420, −0.233	—	−0.2873, −0.1854
p 値[b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ
Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on placebo.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a The LS Means, SE, difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate for PA0010; using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate for PA0011; and using ANCOVA with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline HAQ-DI value as covariate for Pool E1.
b For Pool E1 only, the p-value is nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.
Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.1.1, PA0011 CSR Table 8.2.1.1; ISE Table 7.2.4.1

3.2.2.2 Week 16 の PASI90 改善率（ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者のみ対象）

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 PASI90 改善率（NRI）を表 3-7 に示した。

Pool E1 では、ベースラインに病変 BSA が 3%以上の乾癬を有する被験者での Week 16 の PASI90 改善率は、PBO 群（4.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（64.6%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められ、投与群間の差は統計学的に有意であった（各試験での p<0.001）。

更に、Pool E1 では、投与開始早期である Week 4 の PASI90 改善率は、PBO 群（2.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（22.9%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）（ISE-PsA Table 7.3.4）。BKZ 160mg Q4W 群の被験者の PASI90 改善率は Week 16 までの各時点で上昇し PBO 群より高かった（すべての名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの PASI90 改善率は ISE-PsA Section 5.2.3.2.2 に要約した。

表 3-7　ロジスティック回帰分析による Week 16 の PASI90 改善率
−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=140	BKZ 160mg Q4W 群 N=217	PBO 群 N=88	BKZ 160mg Q4W 群 N=176	PBO 群 N=228	BKZ 160mg Q4W 群 N=393
PASI90 改善率、n (%)	4 (2.9)	133 (61.3)	6 (6.8)	121 (68.8)	10 (4.4)	254 (64.6)
調整した改善率 (%)[a]	2.2	58.7	5.3	62.9	3.0	57.1
95%信頼区間	0.8, 6.0	48.7, 67.9	2.1, 12.8	49.5, 74.6	1.53, 5.92	49.27, 64.53
PBO 群に対する差 [a]	—	56.453	—	57.596	—	54.030
95%信頼区間	—	48.588, 64.317	—	47.567, 67.626	—	48.048, 60.012
PBO 群に対するオッズ比 [b]	—	63.039	—	30.237	—	42.441
95%信頼区間	—	22.211, 178.918	—	12.365, 73.940	—	21.648, 83.203
p 値 [b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants who had missing PASI90 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
Note: For Pool E1, NRI uses the composite estimand where participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to non-response.
Note: For Pool E1, the conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in PASI90 response and not discontinuing treatment.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CIs, and odds ratio, CIs, and p-values were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region for PA0010; factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region for PA0011; and factors for treatment, feeder study, and region for Pool E1.
b For Pool E1 only, p-values are nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.
Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.2.1, PA0011 CSR Table 8.2.2.1; ISE Table 7.2.3.1

3.2.2.3　Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化

PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 の ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化（Reference-Based MI）を表 3-8 に示した。

Pool E1 では、Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は、PBO 群（2.053）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（6.615）で大きく、投与群間の差は臨床的に意義のある差（2 ポイント超）であった（名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められ、投与群間の差は統計学的に有意であった（各試験での p<0.001）。

更に、Pool E1 では、投与開始早期である Week 4 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は、PBO 群（1.943）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（4.310）で大きかった（ISE-PsA Table 7.3.9.1）。BKZ 160mg Q4W 群の被験者の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化は Week 16 までの各時点で PBO 群と比較してより増加した。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化は ISE-PsA Section 5.2.3.4 に要約した。

表 3-8　ANCOVA による Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（Reference-Based MI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698
平均値 (標準誤差)	2.326 (0.478)	6.219 (0.402)	1.413 (0.714)	7.258 (0.531)	2.053 (0.390)	6.615 (0.321)
中央値 (最小値, 最大値)	2.012 (−20.70, 28.46)	5.257 (−23.63, 31.88)	1.226 (−25.53, 33.43)	6.830 (−13.13, 36.15)	1.731 (−25.47, 33.43)	5.769 (−23.55, 36.15)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	1.946 (0.531)	6.282 (0.464)	0.134 (0.876)	6.171 (0.675)	1.696	6.586 (0.354)
PBO 群に対する差[a]	—	4.337	—	6.026	0.434	4.890
95%信頼区間	—	3.229, 5.444	—	4.374, 7.678	—	3.979, 5.802
p 値[b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on placebo.

Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.

a The LS Means, SE, Difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate for PA0010; using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate for PA0011; and using ANCOVA with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline SF-36 PCS value as covariate for Pool E1.

b For Pool E1 only, p-values are nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.

Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.3.1, PA0011 CSR Table 8.2.3.1, ISE Table 7.2.5.1

3.2.2.4　Week 16 の MDA 達成率

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 MDA 達成率（NRI）を表 3-9 に示した。

Pool E1 では、Week 16 の MDA 達成率は、PBO 群（10.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（44.7%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められ、投与群間の差は統計学的に有意であった（各試験での p<0.001）。

更に、Pool E1 では、投与開始早期である Week 4 の MDA 達成率は、PBO 群（6.0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（21.1%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）（ISE-PsA Table 7.3.10）。BKZ 160mg Q4W 群の被験者の MDA 達成率は Week 16 までの各時点で上昇し PBO 群より高かった（すべての名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの MDA 達成率は ISE-PsA Section 5.2.3.5 に要約した。

表 3-9　ロジスティック回帰分析による Week 16 の MDA 達成率 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698
MDA 達成率、n (%)	37 (13.2)	194 (45.0)	8 (6.0)	118 (44.2)	45 (10.9)	312 (44.7)
調整した改善率 (%)[a]	12.3	43.3	4.6	38.8	10.1	43.2
95%信頼区間	8.7, 17.1	37.4, 49.4	2.1, 9.7	29.6, 48.8	7.38, 13.63	38.49, 48.12
PBO 群に対する差[a]	—	31.013	—	34.172	—	33.155
95%信頼区間	—	24.502, 37.524	—	26.129, 42.214	—	27.929, 38.38

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	5.447	—	13.089	—	6.792
95%信頼区間	—	3.668, 8.088	—	6.119, 27.999	—	4.808, 9.594
p 値 [b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants who had missing MDA data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
Note: For Pool E1, NRI uses the composite estimand where participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to non-response.
Note: For Pool E1, the conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in MDA response and not discontinuing treatment.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CIs, and odds ratio, CIs, and p-values were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region for PA0010; factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region for PA0011; and factors for treatment, feeder study, and region for Pool E1.
b For Pool E1 only, p-values are nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.
Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.4.1, PA0011 CSR Table 8.2.4.1, ISE Table 7.2.6.1

3.2.2.5　Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合（ベースラインに指趾炎を有する被験者のみ対象）

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 LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合（NRI）を表 3-10 に示した。

Pool E1 では、ベースラインに LDI に基づく指趾炎を有する被験者での Week 16 の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%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p=0.002）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。

更に、Pool E1 では、ベースラインに LDI に基づく指趾炎を有する被験者での投与開始早期である Week 4 の指趾炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（42.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（65.6%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p=0.006）（ISE-PsA Table 7.3.14）。指趾炎が消失した被験者の割合は Week 16 までの各時点で上昇し PBO 群より高かった。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの指趾炎の消失に関する結果は ISE-PsA Section 5.2.3.7 に要約した。

表 3-10　ロジスティック回帰分析による Week 16 の LDI に基づく指趾炎が消失した被験者の割合–PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=33	BKZ 160mg Q4W 群 N=56	PBO 群 N=14	BKZ 160mg Q4W 群 N=34	PBO 群 N=47	BKZ 160mg Q4W 群 N=90
レスポンダー、n (%)	18 (54.5)	44 (78.6)	6 (42.9)	24 (70.6)	24 (51.1)	68 (75.6)
調整した達成率 (%) [a]	56.8	83.5	35.8	69.1	41.5	71.0
95%信頼区間	33.1, 77.8	64.1, 93.5	11.0, 71.5	40.9, 87.9	26.45, 58.41	58.96, 80.59
PBO 群に対する差 [a]	—	26.690	—	33.328	—	29.406
95%信頼区間	—	7.539, 45.841	—	2.791, 63.866	—	11.683, 47.129
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	3.849	—	4.016	—	3.473
95%信頼区間	—	1.382, 10.725	—	1.013, 15.916	—	1.559, 7.574
p 値 [b]	—	0.010	—	0.048	—	0.002

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants who had missing dactylitis-free state based on LDI data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data were considered as nonresponders.

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=33	BKZ 160mg Q4W 群 N=56	PBO 群 N=14	BKZ 160mg Q4W 群 N=34	PBO 群 N=47	BKZ 160mg Q4W 群 N=90

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
Note: For Pool E1, NRI uses the composite estimand where participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to non-response.
Note: For Pool E1, the conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in dactylitis-free state based on LDI and not discontinuing treatment.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CIs, and odds ratio, CIs, and p-values were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region for PA0010; factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region for PA0011; and factors for treatment, feeder study, and region for Pool E1.
b Pooled PA0010/PA0011 data were pre-specified in the PA0010 study hierarchy. 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.
Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.6.5, PA0011 CSR Table 8.4.25.3, ISE Table 7.2.10.1

3.2.2.6　Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者のみ対象）

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 LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（NRI）を表 3-11 に示した。

Pool E1 では、ベースラインに LEI に基づく付着部炎を有する被験者での Week 16 の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%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p=0.008）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。

更に、Pool E1 では、ベースラインに LEI に基づく付着部炎を有する被験者での投与開始早期である Week 4 の付着部炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（29.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（38.6%）で高かった（名目上の p=0.093）（ISE-PsA Table 7.3.15）。付着部炎が消失した被験者の割合は Week 16 までの各時点で上昇し PBO 群より高かった。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの付着部炎の消失に関する結果は ISE-PsA Section 5.2.3.8 に要約した。

表 3-11　ロジスティック回帰分析による Week 16 の LEI に基づく付着部炎が消失した被験者の割合–PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=70	BKZ 160mg Q4W 群 N=143	PBO 群 N=36	BKZ 160mg Q4W 群 N=106	PBO 群 N=106	BKZ 160mg Q4W 群 N=249
レスポンダー、n (%)	29 (41.4)	72 (50.3)	8 (22.2)	52 (49.1)	37 (34.9)	124 (49.8)
調整した達成率 (%)[a]	34.5	41.9	21.3	47.9	30.0	45.0
95%信頼区間	23.5, 47.5	32.3, 52.1	10.0, 39.7	35.3, 60.7	21.63, 40.02	37.93, 52.23
PBO 群に対する差 [a]	—	7.365	—	26.592	—	14.944
95%信頼区間	—	−6.525, 21.254	—	8.435, 44.750	—	4.038, 25.851
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	1.367	—	3.398	—	1.904
95%信頼区間	—	0.756, 2.472	—	1.399, 8.255	—	1.180, 3.074
p 値 [b]	—	0.301	—	0.007	—	0.008

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants who had missing enthesitis-free state based on LEI data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
Note: For Pool E1, NRI uses the composite estimand where participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to nonresponse.
Note: For Pool E1, the conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in enthesitis-free state based on LEI and not discontinuing treatment.

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=70	BKZ 160mg Q4W 群 N=143	PBO 群 N=36	BKZ 160mg Q4W 群 N=106	PBO 群 N=106	BKZ 160mg Q4W 群 N=249

a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CIs, and odds ratio, CIs, and p-values were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region for PA0010; factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region for PA0011; and factors for treatment, feeder study, and region for Pool E1.

b Pooled PA0010/PA0011 data were pre-specified in the PA0010 study hierarchy. 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.

Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.2.7.5, PA0011 CSR Table 8.4.23.3, ISE Table 7.2.11.1

3.2.2.7　Week 16 の SPARCC 指数に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（ベースラインに付着部炎を有する被験者のみ対象）

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 SPARCC に基づく付着部炎が消失した被験者の割合（NRI）を表 3-12 に示した。

Pool E1 では、ベースラインに付着部炎を有する被験者（SPARCC 指数が 0 超）での Week 16 の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、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。

更に、Pool E1 では、ベースラインに付着部炎を有する被験者（SPARCC 指数が 0 超）での付着部炎が消失した被験者の割合は、投与開始早期である Week 8 に PBO 群（24.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（42.7%）で高かった（名目上の p<0.001）（ISE-PsA Table 7.3.16）。付着部炎が消失した被験者の割合は Week 16 までの各時点で上昇し PBO 群より高かった。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの SPARCC に基づく付着部炎の消失に関する結果は ISE-PsA Section 5.2.3.9 に要約した。

表 3-12　ロジスティック回帰分析による Week 16 の SPARCC に基づく付着部炎が消失した被験者の割合–PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=90	BKZ 160mg Q4W 群 N=166	PBO 群 N=51	BKZ 160mg Q4W 群 N=122	PBO 群 N=141	BKZ 160mg Q4W 群 N=288
レスポンダー、n (%)	32 (35.6)	83 (50.0)	12 (23.5)	56 (45.9)	44 (31.2)	139 (48.3)
調整した達成率 (%)[a]	28.9	41.6	—	—	28.8	45.9
95%信頼区間	19.9, 40.0	32.7, 51.1	—	—	21.62, 37.33	39.36, 52.64
PBO 群に対する差 [a]	—	12.688	—	—	—	17.084
95%信頼区間	—	0.557, 24.818	—	—	—	7.377, 26.791
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	1.751	—	—	—	2.095
95%信頼区間	—	1.018, 3.013	—	—	—	1.363, 3.222
p 値 [b]	—	0.043	—	—	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: Study participants who had missing enthesitis-free state based on SPARCC data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data were considered as nonresponders.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.

Note: For Pool E1, NRI uses the composite estimand where participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to non-response.

Note: For Pool E1, the conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in enthesitis-free state based on SPARCC and not discontinuing treatment.

a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CIs, and odds ratio, CIs, and p-values were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region for PA0010; factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region for PA0011; and factors for treatment, feeder study, and region for Pool E1.

b 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. The comparable analysis was not performed in PA0011.

Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.7.1, PA0011 CSR Table 8.4.24.3, ISE Table 7.2.12.1

3.2.2.8　Week 16 の ACR20 改善率

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 ACR20 改善率（NRI）を表 3-13 に示した。

Pool E1 では、Week 16 の ACR20 改善率は、PBO 群（21.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（64.0%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められ、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（各試験での p<0.001）。

更に、Pool E1 では、投与開始早期である Week 4 の ACR20 改善率は、PBO 群（11.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（42.4%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）［ISE-PsA Table 7.3.2（NRI）］。BKZ 160mg Q4W 群の被験者の ACR20 改善率は Week 16 までの各時点で上昇し PBO 群より高かった（すべての名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの ACR20 改善率は ISE-PsA Section 5.2.3.1.1 に要約した。

表 3-13　ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR20 改善率
−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698
ACR20 改善率、n (%)	67 (23.8)	268 (62.2)	21 (15.8)	179 (67.0)	88 (21.3)	447 (64.0)
調整した改善率 (%)[a]	20.0	57.2	14.4	67.2	19.3	61.8
95%信頼区間	15.3, 25.6	51.2, 63.1	8.8, 22.8	57.9, 75.3	15.34, 23.90	57.10, 66.36
PBO 群に対する差 [a]	—	37.226	—	52.770	—	42.579
95%信頼区間	—	30.490, 43.963	—	43.639, 61.902	—	37.102, 48.056
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	5.351	—	12.151	—	6.794
95%信頼区間	—	3.813, 7.510	—	7.010, 21.061	—	5.109, 9.034
p 値 [b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants who had missing ACR20 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
Note: For Pool E1, NRI uses the composite estimand where participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to nonresponse.
Note: For Pool E1, the conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ACR20 response and not discontinuing treatment.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CIs, and odds ratio, CIs, and p-values were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region for PA0010; factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region for PA0011; and factors for treatment, feeder study, and region for Pool E1.
b For Pool E1, PA0010, and PA0011, p-values are nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.
Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.2.1, PA0011 CSR Table 8.3.2.1, ISE Table 7.2.1.1

3.2.2.9　Week 16 の ACR70 改善率

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 ACR70 改善率（NRI）を表 3-14 に示した。

Pool E1 では、Week 16 の ACR70 改善率は、PBO 群（3.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（25.2%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。

更に、Pool E1 では、投与開始早期である Week 4 の ACR70 改善率は、PBO 群（0.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（6.0%）で高かった（名目上の p=0.001）（ISE-PsA Table 7.3.3）。BKZ 160mg Q4W 群の被験者の ACR70 改善率は Week 16 までの各時点で上昇し PBO 群より高かった（すべての名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの ACR70 改善率は ISE-PsA Section 5.2.3.1.3 に要約した。

表 3-14　ロジスティック回帰分析による Week 16 の ACR70 改善率
−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698
ACR70 改善率、n (%)	12 (4.3)	105 (24.4)	1 (0.8)	71 (26.6)	13 (3.1)	176 (25.2)
調整した改善率 (%)[a]	4.1	23.8	0.4	17.6	2.7	22.8
95%信頼区間	2.3, 7.3	19.0, 29.5	0.1, 3.2	11.1, 26.9	1.54, 4.78	18.82, 27.28
PBO 群に対する差 [a]	—	19.716	—	17.195	—	20.052
95%信頼区間	—	14.399, 25.032	—	12.166, 22.224	—	16.039, 24.065
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	7.266	—	50.640	—	10.256
95%信頼区間	—	3.912, 13.495	—	6.932, 369.958	—	5.899, 18.783
p 値 [b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Study participants who had missing ACR70 data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
Note: For Pool E1, NRI uses the composite estimand where participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to nonresponse.
Note: For Pool E1, the conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in ACR70 response and not discontinuing treatment.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CIs, and odds ratio, CIs, and p-values were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region for PA0010; factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region for PA0011; and factors for treatment, feeder study, and region for Pool E1.
b For Pool E1, PA0010, and PA0011, p-values are nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.
Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.3.1, PA0011 CSR Table 8.3.3.1, ISE Table 7.2.2.1

3.2.2.10　Week 16 の IGA 0/1 改善率（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 以上の被験者のみ対象）

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 IGA 0/1 改善率（NRI）を表 3-15 に示した。

Pool E1 では、Week 16 の IGA 0/1 改善率は、PBO 群（3.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（55.0%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。

更に、Pool E1 では、投与開始早期である Week 4 の IGA 0/1 改善率は、PBO 群（2.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（29.7%）で高く、投与群間の差は臨床的に意義のある差であった（名目上の p<0.001）（ISE-PsA Table 7.3.11.1）。BKZ 160mg Q4W 群の被験者の IGA 0/1 改善率は Week 16 までの各時点で上昇し PBO 群より高かった（すべての名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの IGA 0/1 改善率は ISE-PsA Section 5.2.3.3 に要約した。

表 3-15　ロジスティック回帰分析による Week 16 の IGA 0/1 改善率
−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（NRI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=129	BKZ 160mg Q4W 群 N=204	PBO 群 N=82	BKZ 160mg Q4W 群 N=163	PBO 群 N=211	BKZ 160mg Q4W 群 N=367
IGA 改善率、n (%)	5 (3.9)	103 (50.5)	3 (3.7)	99 (60.7)	8 (3.8)	202 (55.0)
調整した改善率 (%)[a]	3.5	49.5	3.9	62.1	4.0	56.5
95%信頼区間	1.4, 8.6	39.4, 59.7	1.2, 12.0	48.3, 74.2	1.93, 7.99	48.56, 64.03
PBO 群に対する差 [a]	—	46.041	—	58.236	—	52.485
95%信頼区間	—	37.070, 55.012	—	46.680, 69.792	—	45.126, 59.844
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	27.095	—	40.851	—	31.377
95%信頼区間	—	10.565, 69.488	—	12.311, 135.555	—	14.990, 65.676
p 値 [b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、PSO：乾癬
Note: IGA responders are study participants with psoriatic skin lesions at Baseline (IGA score ≥2) and PSO involving ≥3% BSA at Baseline.
Note: Study participants who had missing IGA data at Week 16 or who discontinued study treatment before Week 16 regardless of whether they had data were considered as nonresponders.
Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population.
Note: For Pool E1, NRI uses the composite estimand where participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to non-response.
Note: For Pool E1, the conditional odds ratio evaluated the composite estimand combining the clinically meaningful improvement from Baseline in IGA response and not discontinuing treatment.
a Adjusted responder rates and CIs by treatment group, difference of adjusted response rates and CIs, and odds ratio, CIs, and p-values were calculated using a logistic regression model with factors for treatment, bone erosion at Baseline, and region for PA0010; factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region for PA0011; and factors for treatment, feeder study, and region for Pool E1.
b For Pool E1, PA0010, and PA0011, p-values are nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.
Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.4.1, PA0011 CSR Table 8.4.14.1, ISE Table 7.2.7.1

3.2.2.11　Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化

PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 の ANCOVA による Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化（Reference-Based MI）を表 3-16 に示した。

Pool E1 では、Week 16 の PtAAP のベースラインからの減少の平均値は、PBO 群（−5.8）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−24.9）で大きかった（名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。

更に、Pool E1 では、投与開始早期である Week 4 の PtAAP のベースラインからの減少の平均値は、PBO 群（−3.6）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−16.0）で大きかった（ISE-PsA Table 7.3.12.1）。BKZ 160mg Q4W 群の被験者の PtAAP のベースラインからの変化は Week 16 までの各時点で PBO 群と比較してより減少した。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの PtAAP のベースラインからの変化は ISE-PsA Section 5.2.3.10 に要約した。

表 3-16　ANCOVA による Week 16 の PtAAP のベースラインからの変化
−PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（Reference-Based MI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698
n	281	431	133	267	414	698
平均値 (標準誤差)	−6.2 (1.5)	−23.6 (1.3)	−4.5 (2.1)	−27.7 (1.7)	−5.8 (1.3)	−24.9 (1.1)
中央値 (最小値, 最大値)	−4.7 (−78, 59)	−20.4 (−90, 65)	−1.3 (−80, 71)	−23.2 (−97, 44)	−3.4 (−80, 71)	−21.7 (−97, 65)

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−4.627 (1.669)	−23.774 (1.442)	−1.613 (2.559)	−26.567 (2.050)	−4.590 (1.397)	−25.366 (1.133)
PBO 群に対する差[a]	—	−19.147	—	−24.954	—	−20.776
95%信頼区間	—	−22.746, −15.549	—	−29.915, −19.993	—	−23.716, −17.835
p 値[b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on placebo.

Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.

a The LS Means, SE, difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate for PA0010; using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate for PA0011; and using ANCOVA with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline PtAAP value as covariate for Pool E1.

b For Pool E1, PA0010, and PA0011, p-values are nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.

Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.5.1, PA0011 CSR Table 8.3.5.1, ISE Table 7.2.8.1

3.2.2.12　Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化

PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1 の ANCOVA による Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化（Reference-Based MI）を表 3-17 に示した。

Pool E1 では、Week 16 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（−0.48）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.97）で大きかった（名目上の p<0.001）。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。

更に、Pool E1 では、投与開始早期である 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（ISE-PsA Table 7.3.13.1）。BKZ 160mg Q4W 群の被験者の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化は Week 16 までの各時点で PBO 群と比較してより減少した。個々の第 III 相臨床試験で同様の結果が認められた。Pool E1 の来院ごとの PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化は ISE-PsA Section 5.2.3.11 に要約した。

表 3-17　ANCOVA による Week 16 の PsAID-12 総スコアのベースラインからの変化 −PA0010 試験、PA0011 試験及び Pool E1（Reference-Based MI）

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698
n	281	431	133	267	414	698
平均値 (標準誤差)	−0.53 (0.10)	−1.83 (0.09)	−0.32 (0.16)	−2.24 (0.13)	−0.48 (0.09)	−1.97 (0.08)
中央値 (最小値, 最大値)	−0.43 (−5.6, 6.1)	−1.57 (−7.5, 4.1)	−0.50 (−4.8, 5.7)	−2.05 (−9.3, 4.7)	−0.47 (−5.6, 6.1)	−1.75 (−9.3, 4.7)
最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	−0.408 (0.114)	−1.779 (0.098)	−0.005 (0.186)	−1.905 (0.147)	−0.418 (0.097)	−1.945 (0.079)
PBO 群に対する差[a]	—	−1.370	—	−1.899	—	−1.526
95%信頼区間	—	−1.615, −1.126	—	−2.257, −1.541	—	−1.729, −1.324
p 値[b]	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ

	PA0010 試験		PA0011 試験		Pool E1	
	PBO 群 N=281	BKZ 160mg Q4W 群 N=431	PBO 群 N=133	BKZ 160mg Q4W 群 N=267	PBO 群 N=414	BKZ 160mg Q4W 群 N=698

Note: The estimand targets the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event (study medication discontinuation) did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed treatment through Week 16 but on placebo.
Note: Missing data and non-missing data preceded by a study treatment discontinuation were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). Monotone missing data were imputed using a referenced-based MI, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a The LS Means, SE, difference in LS Means, CI and p-value for the comparison of bimekizumab vs. placebo were calculated using ANCOVA with treatment, bone erosion at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate for PA0010; using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate for PA0011; and using ANCOVA with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline PsAID-12 value as covariate for Pool E1.
b For Pool E1, PA0010, and PA0011, p-values are nominal and not multiplicity-controlled. All tests were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.
Data sources: PA0010 Week 24 CSR Table 8.3.6.1, PA0011 CSR Table 8.3.6.1, ISE Table 7.2.9.1

3.2.2.13 副次評価項目の補助解析

副次評価項目のすべての補助解析で主要解析と同様の結果が確認された（ISE-PsA Section 5.2.2.13 参照）。

3.2.3 その他の評価項目

Pool E1 では、BKZ 160mg Q4W 投与は PBO 投与と比較して経時的な改善を示し、改善は以下の測定したその他の評価項目を通じて速やか（多くの場合、投与開始後最初の評価時点までに）かつ Week 16 まで持続した：

- ACR 改善率（ACR20/50/70 改善率）及び PtAAP スコアで評価した疾患活動性の徴候及び症状
- MDA 達成率により評価した最小疾患活動性
- PASI 改善率（PASI75/90/100 改善率）及び IGA 改善率で評価した全般的な乾癬領域及び疾患重症度
- HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコアで評価した身体機能
- 末梢性の疾患徴候（付着部炎が消失した被験者の割合、指趾炎が消失した被験者の割合）
- 体軸病変（BASDAI スコア）
- 疲労に関する患者報告アウトカム（FACIT-疲労サブスケールスコア）及び健康関連 QOL（PsAID-12 総スコア）

Pool E1 で評価したその他の評価項目のすべての結果を ISE-PsA Section 5.2.3 に示した。

3.3 部分集団における結果の比較

Pool E1 では、Week 16 の主要評価項目［Week 16 の ACR50 改善率（ISE-PsA Table 7.1.4.1）］及び選択された副次評価項目及びその他の評価項目［Week 16 の HAQ-DI、PASI90 改善率、MDA 達成率、ACR20 改善率、ACR70 改善率及び PASI100 改善率（それぞれ ISE-PsA Table 7.3.8.2、ISE-PsA Table 7.2.3.4.1、ISE-PsA Table 7.2.6.4、ISE-PsA Table 7.2.1.4、ISE-PsA Table 7.2.2.4 及び ISE-PsA Table 7.3.6.2）］について、すべての部分集団で PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で、臨床的に意義のある改善が一貫して認められた。

年齢、性別、hs-CRP 及び病変 BSA を除き、いずれの部分集団でも治療への相互作用のエビデンスは認められなかった（部分集団の相互作用の p 値が 0.10 未満の場合、部分集団による治療への差と解釈した）。Week 16 の ACR50 改善率での p 値が 0.10 未満であった部分集団の相互作用の解析を ISE-PsA Appendix 1 に示した。

一部の評価項目では、一部の部分集団の BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 の改善率の大きさの違いが認められた。

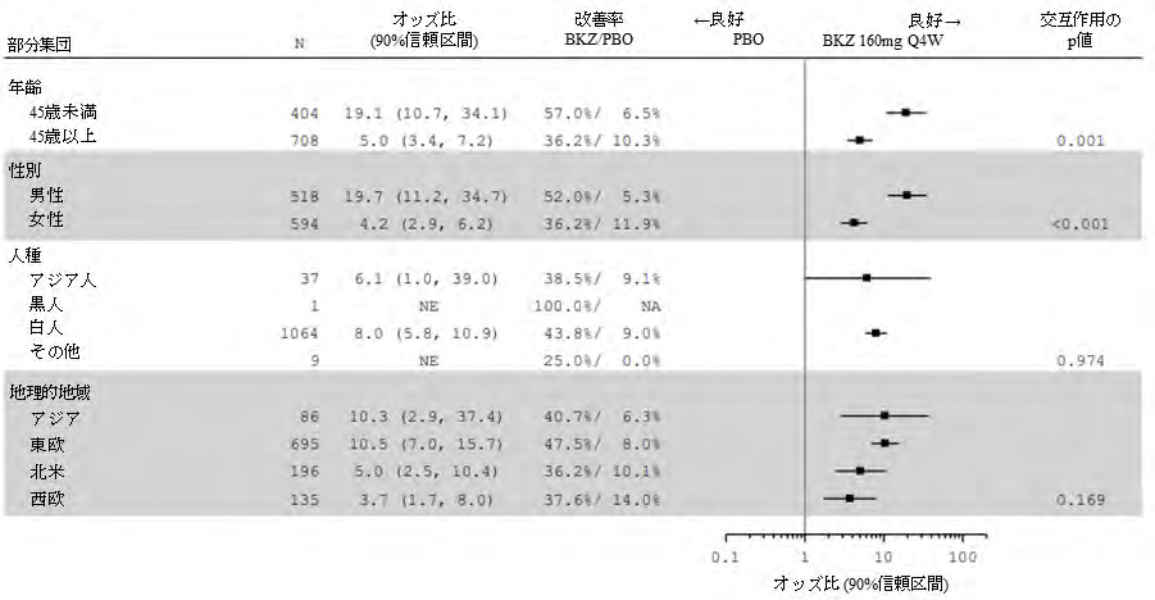
- BKZ 160mg Q4W 群では 45 歳以上の被験者と比較して 45 歳未満の被験者で改善率が高かった（HAQ-DI、PASI90 改善率、MDA 達成率及び ACR20/50/70 改善率）
- BKZ 160mg Q4W 群では女性の被験者と比較して男性の被験者で改善率が高かった（HAQ-DI、MDA 達成率及び ACR20/50/70 改善率）
- BKZ 160mg Q4W 群では東欧以外の地域の被験者と比較して東欧の被験者で改善率が高かった（HAQ-DI、PASI90 改善率、PASI100 改善率、MDA 達成率及び ACR20/50/70 改善率）

Pool E1 での Week 16 の ACR50 改善率の部分集団解析の要約を図 3-3（年齢、性別、人種及び地理的地域）、図 3-4（罹病期間、ベースラインの体重及び BMI）、図 3-5（hs-CRP、過去の cDMARD の使用の有無、ベースラインの cDMARD の使用の有無及びベースラインの MTX の使用の有無）、図 3-6（ベースラインの MTX 及びその他の cDMARD、病変 BSA、中等度／重度の乾癬の有無及び BASDAI カテゴリー）に図で示し、ISE-PsA Table 7.1.4.1 に示した。

残りの評価項目（Week 16 の HAQ-DI、PASI90 改善率、MDA 達成率、ACR20 改善率、ACR70 改善率及び PASI100 改善率）の部分集団解析のすべての結果を ISE-PsA Section 5.3 に示した。

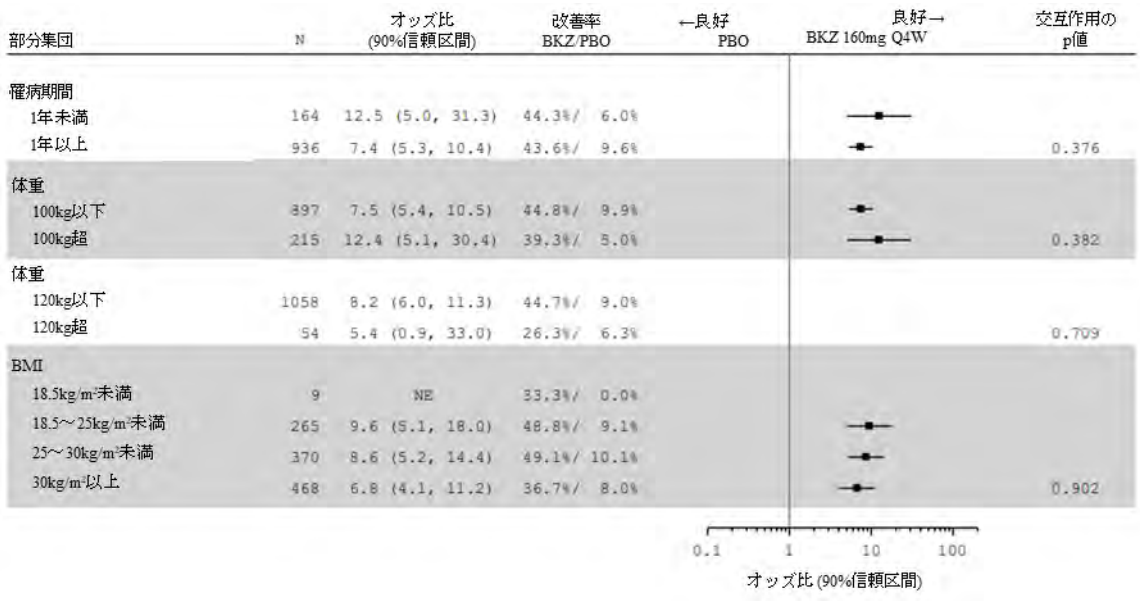
併合解析での抗 BKZ 抗体及び中和抗体の全体の結果の要約を免疫原性に関する統合概要（ISI Section 6.3.2.1）に示した。

図 3-3　年齢、性別、人種及び地理的地域別の Week 16 の ACR50 改善率− Pool E1（NRI）



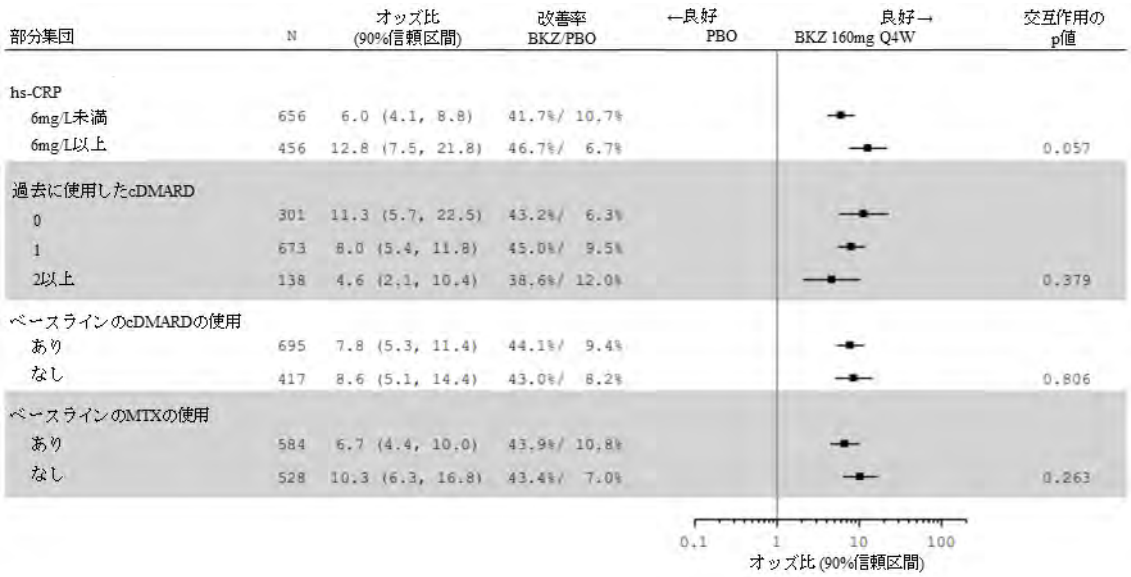
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NA：該当せず、NE：評価せず、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: Odds ratio, CI, and treatment by subgroup interaction p-value were calculated using logistic regression with factors for treatment, feeder study, region, subgroup and treatment*subgroup.
Note: Participants who had missing 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 3-4　罹病期間、ベースラインの体重及び BMI 別の Week 16 の ACR50 改善率 − Pool E1（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NE：評価せず、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 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 3-5　hs-CRP、過去の cDMARD の使用の有無、ベースラインの cDMARD の使用の有無及びベースラインの MTX の使用の有無別の Week 16 の ACR50 改善率– Pool E1（NRI）



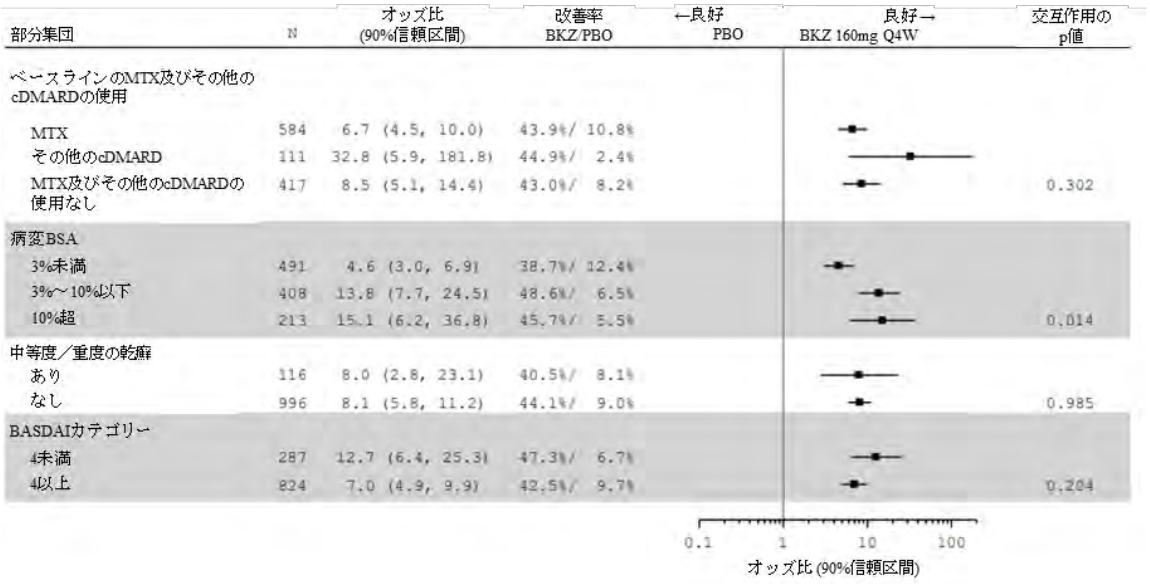
BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

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 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 3-6　ベースラインの MTX 及びその他の cDMARD、病変 BSA、中等度／重度の乾癬の有無及び BASDAI カテゴリー別の Week 16 の ACR50 改善率– Pool E1（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、PSO：乾癬

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 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 was defined as BSA>10 and IGA≥3 and PASI≥12.

Data source: ISE Figure 2.1

3.4 日本人集団の有効性

本項では、2 つの主要な第 III 相臨床試験（PA0010 試験及び PA0011 試験）から入手した日本人被験者のデータを要約した。また、長期試験である PA0012 試験における日本人被験者の中間解析結果（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に関しては、2.3.2.1 項に要約した。

3.4.1 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療経験のない乾癬性関節炎を有する日本人被験者（PA0010 試験）

PA0010 試験の bDMARD による治療経験のない PsA を有する日本人被験者の結果を以下の項に要約した。詳細な結果については、M2.7.6-PsA 並びに PA0010 Final CSR Section 7.6（被験者背景）及び Section 8.5（有効性）に示した。

3.4.1.1 被験者の内訳及びベースライン特性

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）。

日本人集団は全体集団の結果に含まれており、全体集団の約 3%と被験者数が少なかった（PA0010 Final CSR Table 7-6）。そのため、日本人集団と全体集団の比較の解釈には注意が必要なものの、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。

bDMARD による治療経験のない PsA を有する日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間でおおむね均衡していた。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被験者の結果は、全体集団の結果とおおむね同様であった。日本人集団及び全体集団間で認められた違いは以下のとおりであった。

- 男性被験者の割合は全体集団（46.8%）と比較して日本人集団（60.9%、14/23 例）でわずかに高く、特にアダリムマブ群では日本人 4 例中 3 例が男性であった（PA0010 Final CSR Table 3.1.2.J、Table 7-6）。
- 体重及び BMI の平均値は全体集団（84.63kg 及び 29.20kg/m^2）と比較して日本人集団（70.80kg 及び 24.97kg/m^2）で低かった（PA0010 Final CSR Table 3.1.2.J、Table 7-6）。体重 100kg 以下の被験者の割合は全体集団では 81.2%であったのに対し、日本人集団では 95.7%であった。
- 圧痛関節数の平均値は全体集団（17.01）と比較して日本人集団（13.83）で低かった。日本人集団の投与群別の比較では、PBO 群（8.80）及びアダリムマブ群（9.00）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（17.00）で高かった（PA0010 Final CSR Table 3.2.2.J、Table 7-7）。

3.4.1.2 有効性の結果

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が認められた。

3.4.1.2.1 主要評価指標

主要評価指標である Week 16 の ACR50 改善率の主要解析（RS-NRI）では、BKZ 160mg Q4W 群の 7 例（50.0%）が ACR50 改善を達成したのに対し、PBO 群では 0 例及びアダリムマブ群では 3 例（75.0%）であった（PA0010 Final CSR Table 8.1.2.J）。PBO 群が 0 例であったため統計学的比較はできなかった。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群の ACR50 改善率は Week 52（50.0%）まで持続した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ACR50 改善率が Week 16 の 0%から Week 52 に 40.0%まで改善した（PA0010 Final CSR Table 8.4.2.1.J）。

3.4.1.2.2 副次評価指標及びその他の評価指標

主な副次評価指標及びその他の評価指標について、以下に結果を要約した。

- Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、RS を対象に Reference-Based MI を用いて実施した解析で、PBO 群（−0.1500）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.4339）で大きかった（PA0010 Final CSR Table 8.2.1.1.J）。RS を対象に OC を用いて実施した解析の結果は Reference-Based MI を用いて実施した解析の結果と同様であり、アダリムマブ群の HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は−0.2813 であった（PA0010 Final CSR Table 8.2.1.3.J）。MI を用いて実施した解析で HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は、一貫して PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きく、投与開始早期の Week 2 に BKZ 160mg Q4W 群で−0.2054 及び PBO 群で−0.0250 であり、この減少は Week 16 まで継続した（BKZ 160mg Q4W 群で−0.4391 及び PBO 群で−0.1500）。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群で認められた HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値は Week 52（−0.3421）まで持続した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、HAQ-DI のベースラインからの減少の平均値が、Week 16 の−0.1500 から Week 52 に−0.3480 まで改善した（PA0010 Final CSR Table 8.4.21.1.J）。
- Week 16 の PASI90 改善率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 7 例中 4 例（57.1%）が PASI90 改善を達成したのに対し、PBO 群は 0 例及びアダリムマブ群は 3 例中 2 例（66.7%）であった（PA0010 Final CSR Table 8.2.2.1.J）。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群の PASI90 改善率は Week 52（85.7%）まで改善した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、PASI90 改善率が、Week 16 の 0%から Week 52 に 50.0%まで上昇した（PA0010 Final CSR Table 8.4.8.1.J）。
- Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加（すなわち改善）の平均値は、RS を対象に Reference-Based MI を用いて実施した解析で、PBO 群（0.688）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（6.285）で大きかった（PA0010 Final CSR Table 8.2.3.1.J）。RS を対象に OC を用いて実施した解析の結果は Reference-Based MI を用いて実施した解析の結果と同様であり、アダリムマブ群の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は 7.943 であった（PA0010 Final CSR Table 8.2.3.3.J）。RS を対象に MI を用いて実施した解析で SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きく、投与開始早期の Week 4 に BKZ 160mg Q4W 群で 3.909 及び PBO 群で−1.932 であり、この差は臨床的に意義のある（2 ポイント超の差、Maruish, 2011）ものであった。BKZ 160mg Q4W 群の SF-36 の PCS スコアの平均値は Week 4 から Week 16 まで増加し、いずれの評価時点でも PBO 群と比較して増加は大きかった。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群で認められた SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値は Week 52（5.830）まで持続し

た。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加の平均値が、Week 16 の 0.688 から Week 52 に 2.779 まで改善した（PA0010 Final CSR Table 8.4.30.1.J）。

- Week 16 の MDA 達成率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 14 例中 7 例（50.0%）が MDA を達成したのに対し、PBO 群は 0 例及びアダリムマブ群は 4 例中 3 例（75.0%）であった（PA0010 Final CSR Table 8.2.4.1.J）。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群の MDA 達成率は Week 52（50.0%）まで持続した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、MDA 達成率が、Week 16 の 0%から Week 52 に 60.0%まで上昇した（PA0010 Final CSR Table 8.4.12.J）。
- Week 16 の ACR20 改善率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 14 例中 8 例（57.1%）が ACR20 改善を達成したのに対し、PBO 群は 0 例及びアダリムマブ群は 4 例中 3 例（75.0%）であった（PA0010 Final CSR Table 8.3.2.1.J）。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群の ACR20 改善率は Week 52（64.3%）まで持続した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ACR20 改善率が、Week 16 の 0%から Week 52 に 60.0%まで上昇した（PA0010 Final CSR Table 8.4.4.J）。
- Week 16 の ACR70 改善率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 14 例中 5 例（35.7%）が ACR70 改善を達成したのに対し、PBO 群は 0 例及びアダリムマブ群は 4 例中 2 例（50.0%）であった（PA0010 Final CSR Table 8.3.3.1.J）。Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群の ACR70 改善率は Week 52（42.9%）まで持続した。Week 16 に PBO 投与から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ACR70 改善率が、Week 16 の 0%から Week 52 に 20.0%まで上昇した（PA0010 Final CSR Table 8.4.6.J）。

ACR50 改善率、PASI90 改善率、MDA 達成率、ACR20 改善率及び ACR70 改善率、並びに HAQ-DI 及び SF-36 の PCS スコアは、最初の評価時点から Week 52 までを通して、BKZ 160mg Q4W 群とアダリムマブ群でおおむね同程度であった。

日本人集団では、RAS のうちベースラインに 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（BKZ 160mg Q4W 群：13 例、PBO 群：5 例）及び RAS の全被験者（BKZ 160mg Q4W 群：14 例、PBO 群：5 例）の Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化について、全体集団と異なる結果が認められた。RAS の全被験者を対象に Reference-based MI を用いて評価した Week 16 の vdHmTSS のベースラインからの変化に BKZ 160mg Q4W 群で悪化は認められなかったが、ベースラインからの変化の平均値は BKZ 160mg Q4W 群（0.34、n=14）と PBO 群（0.30、n=5）で同程度であった（PA0010 Final CSR Table 8.2.8.1.J）。RAS の全被験者を対象に MI を用いて評価した Week 52 の vdHmTSS のベースラインからの変化の平均値は BKZ 160mg Q4W 群で 0.31（n=14）、PBO/BKZ 160mg Q4W 群で−0.25（n=5）、アダリムマブ群で−1.88（n=4）であった（PA0010 Final CSR Table 8.4.34.1.J）。日本人集団の被験者数が少なかったため、これらの結果の解釈には注意が必要である。

PA0010 試験及び PA0011 試験の併合集団における日本人集団の指趾炎及び付着部炎の傾向（付着部炎／指趾炎が消失した被験者の割合、及びベースラインからの LEI／LDI の変化の平均値）は、全体集団の傾向と一致していた［PA0010 Final CSR Table 8.2.6.1.J（Week 16 の指趾炎が消失した被験者の割合）、PA0010 Final CSR Table 8.2.7.1.J（Week 16 の付着部炎が消失した被験者の割合）、PA0010 Final CSR Table 8.4.23.3.J（付着部炎が消失した被験者の割合の経時的推移）、PA0010 Final CSR Table 8.4.23.1.J（LEI の経時的推移）、PA0010 Final CSR Table 8.4.25.1.J（LDI の

経時的推移）、PA0010 Final CSR Table 8.4.25.3.J（指趾炎が消失した被験者の割合の経時的推移）］。

3.4.2 1～2 剤の腫瘍壊死因子 α 阻害薬を用いた治療で効果不十分又は不耐容の乾癬性関節炎を有する日本人被験者（PA0011 試験）

PA0011 試験の 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（承認用量で 3 ヵ月以上治療を行った後の効果が不十分）又は不耐容の PsA を有する日本人被験者の結果を以下の項に要約した。詳細な結果については、M2.7.6-PsA 並びに PA0011 CSR Section 7.6（被験者背景）及び Section 8.5（有効性）に示した。

3.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

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）。

日本人集団は全体集団の結果に含まれており、全体集団の約 3%と被験者数が少なかった（PA0011 CSR Table 7-4）。そのため、日本人集団と全体集団の比較の解釈には注意が必要なものの、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。

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に関する違いは以下のとおりであった（PA0011 CSR Table 3.1.2.J、Table 7-4）。

- 平均年齢は、全体集団［50.52 歳（範囲：20.0～85.0 歳）］と比較して日本人集団［60.42 歳（44.0～78.0 歳）］で高かった。
- 男性被験者の割合は、全体集団（47.5%）と比較して日本人集団（41.7%、5/12 例）で数値的に低かった。
- 体重 100kg 以下の被験者の割合は、全体集団では 79.3%であったのに対し、日本人集団では 100%であった。
- 体重及び BMI の平均値は、全体集団（85.99kg 及び 29.76kg/m^2）と比較して日本人集団（64.88kg 及び 25.91kg/m^2）で低かった。
- 身長の平均値は、全体集団（169.88cm）と比較して日本人集団（157.98cm）で低かった。

全体的に、主要有効性評価項目のコンポーネントのベースライン値をみる限り、日本人集団の疾患重症度はわずかに低かった。日本人集団及び全体集団間で認められたベースラインの疾患特性に関する違いは以下のとおりであった（PA0011 CSR Table 3.2.2.J、Table 7-5）。

- 圧痛関節数の平均値は、全体集団（18.69）と比較して日本人集団（15.51）で数値的に低かった。日本人集団の投与群別の結果では、PBO 群（21.52）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（12.51）で低かった。

- HAQ-DI スコアの平均値は、全体集団（0.9936）と比較して日本人集団（0.5729）で数値的に低かった。日本人集団の投与群別の結果では、PBO 群（1.2188）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.2500）で低かった。

3.4.2.2 有効性の結果

日本人集団の被験者数は 12/400 例と少ないため、結果の解釈に注意が必要なものの、日本人集団の有効性の結果は全体集団の結果とおおむね同様の傾向が認められた。

3.4.2.2.1 主要評価指標

主要評価指標である Week 16 の ACR50 改善率の主要解析（RS-NRI）では、BKZ 160mg Q4W 群の 2 例（25.0%）及び PBO 群の 1 例（25.0%）が ACR50 改善を達成した（PA0011 CSR Table 8.1.2.J）。ACR50 改善率は、Week 8 及び 12 では PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きな改善が認められたが、Week 16 では BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で同じであった（PA0011 CSR Table 8.4.2.J）。

3.4.2.2.2 副次評価指標及びその他の評価指標

主な副次評価指標及びその他の評価指標について、以下に結果を要約した。

- ACR50 改善の個々のコンポーネントの解析のほとんど（HAQ-DI のベースラインからの変化を除く）で、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で改善が認められた。
- Week 16 の HAQ-DI のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、RS を対象に Reference-Based MI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群が−0.0156 及び PBO 群が −0.0938 であった（PA0011 CSR Table 8.2.1.1.J）。
- Week 16 の PASI90 改善率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、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ため、いずれの投与群も被験者数が非常に少なく、結果の解釈には注意が必要である。BKZ 160mg Q4W 群の 3 例中 2 例（66.7%）が Week 16 に PASI90 改善を達成したのに対し、PBO 群は 2 例中 0 例（0%）であった（PA0011 CSR Table 8.2.2.1.J）。
- Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの増加（すなわち改善）の平均値は、RS を対象に Reference-Based MI を用いて実施した解析で、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群と比較すると改善は小さかったが、日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群で 1.304 であった。PBO 群ではベースラインからの減少（すなわち悪化）が認められ、Week 16 の SF-36 の PCS スコアのベースラインからの変化の平均値は−1.720 であった（PA0011 CSR Table 8.2.3.1.J）。
- Week 16 の MDA 達成率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 8 例中 5 例（62.5%）が MDA を達成したのに対し、PBO 群は 4 例中 1 例（25.0%）であった（PA0011 CSR Table 8.2.4.1.J）。
- Week 16 の ACR20 改善率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 8 例中 6 例（75.0%）が ACR20 改善を達成したのに対し、PBO 群は 4 例中 1 例（25.0%）であった（PA0011 CSR Table 8.3.2.1.J）。

- Week 16 の ACR70 改善率は、RS を対象に NRI を用いて実施した解析で、BKZ 160mg Q4W 群の 8 例中 1 例（12.5%）が ACR70 改善を達成したのに対し、PBO 群は 4 例中 0 例（0%）であった（PA0011 CSR Table 8.3.3.1.J）。

副次評価指標及びその他の評価指標の結果の詳細については PA0011 CSR に示した。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・用量に関する主な臨床情報は以下のとおりである。

- 主要な第 III 相臨床試験である PA0010 試験の二重盲検投与期間及び PA0011 試験の二重盲検期間（いずれも Week 0～16）に BKZ を 160mg Q4W の用法・用量で投与した結果、BKZ の有益な有効性プロファイルが示された
- 完了した PA0010 試験の 36 週間の実薬投与盲検期間を通じて収集した追加の有効性データから、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
- PA0009 試験（約 2 年間）のすべての来院で、BKZ の有効性プロファイルは維持された

PsA 患者に対する用量の選択では、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、臨床的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・用量とな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

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。

推奨用法・用量の設定根拠の詳細を M2.7.2-PsA 3.7 項に示した。

4.1 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]。

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～

[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。

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。

5. 効果の持続、耐薬性

完了した第 IIb 相臨床試験である PA0009 試験では PsA 患者に対する BKZ の有効性の評価を支持する長期データが得られた（1.3.3.1 項参照）。PA0009 試験での BKZ 160mg Q4W 長期非盲検投与では、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が、すべての来院（約 2 年間）で一貫して維持された。すべての試験結果を PA0009 CSR に示した。本試験結果の要約を ISE-PsA Section 3.3.1 に示した。

完了した第 III 相臨床試験である PA0010 試験（2.1.1 項）及び PA0011 試験（2.1.2 項）の解析ではそれぞれ 52 週及び 16 週までの PsA 患者に対する BKZ の有効性の評価を支持するデータが得られた。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）及び安全性追跡調査期間では、52 週まで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）を評価することができる。

PA0010 試験の Week 52 の有効性の結果は、PA0009 試験［PA0008 試験を完了し本試験の組入れ基準を満たした PsA を有する被験者を対象に、非盲検下で 100 週間（約 2 年間）までの BKZ 投与を評価する第 IIb 相試験］で報告された結果と一致していた。

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。

PsA 患者に対する BKZ の追加の長期試験（140 週まで）が実施中である（PA0012 試験、1.3.3.2 項参照）。

6. 付録

表 6-1 乾癬性関節炎を有する被験者における BKZ 治療の有効性を支持する臨床試験の概要

Study number / Country or region(s) / Status	Study design	Dose regimen	Efficacy results/Conclusions
Phase 1			
PA0007/ Bulgaria, Republic of Moldova, UK Completed	Randomized, participant-blind, Investigator-blind, PBO-controlled, iv infusion, dose-escalating safety, PK, and PD study in study participants with PsA	BKZ (LD plus 2 maintenance doses at 3-week intervals) or PBO Cohort 1: BKZ 240mg/160mg/160mg Cohort 2: BKZ 80mg/40mg/40mg Cohort 3: BKZ 160mg/80mg/80mg Cohort 4: BKZ 560mg/320mg/320mg iv infusion	Multidose administrations of the top 3 doses of bimekizumab decreased the severity of PsA, as measured by increased responder rates for ACR and mPsARC and improvements from Baseline in DAS28(CRP), and DAS28(ESR) compared with placebo. The bimekizumab top 3 dose group had consistently larger percentages of participants that achieved ACR20, ACR50, and ACR70 responses compared with the placebo group at Week 9 and Week 21. The bimekizumab top 3 dose group also had a slightly greater mean decrease in DAS28(CRP) and DAS28(ESR) compared with the placebo group and a slightly greater mean increase in mPsARC response rate. Mean decreases from Baseline in LEI (ie, improvement) were observed over time for all treatment groups; these decreases were similar for the bimekizumab top 3 dose group and the placebo group. Multidose administrations of bimekizumab improved the clinical features of plaque psoriasis, as measured by LSS, PASI, and PGAP. The mean percent change from Baseline in the LSS was greater for the bimekizumab treatment groups compared with the placebo group. There were also greater percentages of PASI50, PASI75, and PASI90 responders and a greater reduction in median PGAP in participants treated with bimekizumab compared with those treated with placebo at all post-Baseline assessments.
Phase 2			
PA0008/ Czech Republic, Germany, Hungary, Poland, Russia, and US/ Completed	Randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of BKZ in study participants with active PsA	<u>Double-blind Period (12 weeks):</u> BKZ 16mg, 160mg, or 320mg Q4W, or BKZ 320mg LD at Baseline, then 160mg Q4W, or PBO Q4W/ sc injection <u>Dose-blind Period (36 weeks):</u> BKZ 160mg Q4W BKZ 320mg Q4W sc injection	Treatment with bimekizumab across a range of doses administered Q4W resulted in a statistically significant dose response in ACR50 responder rates at Week 12. Plasma bimekizumab concentrations increased with increasing dose from 16mg to 320mg in a dose proportional fashion. Steady state plasma bimekizumab concentrations were achieved in the 3 highest dose groups (160mg, 160mg with 320mg LD, and 320mg) between Week 16 and Week 20. The results of all secondary endpoints were consistent and supported the findings of the primary endpoint. All bimekizumab doses were associated with a greater response compared with placebo. The data from PA0008 was used to guide the selection of doses and clinical indices in the Phase 3 development program.
PA0009/ Czech Republic, Germany, Hungary, Poland, Russia, and US/ Completed	OLE to evaluate long-term safety, tolerability, and efficacy of BKZ in study participants with PsA who completed PA0008	BKZ/ BKZ 160mg Q4W/ sc injection	Over the course of ~2 years in the study, participants maintained the substantial improvements in efficacy outcomes achieved during PA0008 through all PA0009 visits. This durability of efficacy was consistent across all efficacy variables that were assessed, indicating a sustained improvement in PsA symptoms in study participants.

Study number / Country or region(s) / Status	Study design	Dose regimen	Efficacy results/Conclusions
Phase 3			
PA0010/ Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Germany, France, Hungary, Italy, Japan, Poland, Russia, Spain, UK, US/ Completed	Randomized, double-blind, PBO-controlled, active reference study to evaluate the efficacy and safety of BKZ in study participants with active PsA who are bDMARD naïve	BKZ or ADA/ Double-blind Period (16 weeks): BKZ 160mg Q4W or PBO or ADA 40mg/0.8mL or 40mg/0.4mL (depending on region availability) Q2W/ sc injection Active Treatment-Blind Period (36 weeks): BKZ 160mg Q4W or ADA 40mg/0.8mL or 40mg/0.4mL (depending on region availability) Q2W/ sc injection	Treatment with bimekizumab 160mg Q4W demonstrated statistically superior improvements for the primary efficacy variable (ACR50 responder rate at Week 16) and all ranked secondary efficacy variables in the statistical hierarchy compared with placebo in study participants with active PsA who were bDMARD naïve; these results were generally considered clinically meaningful. After treatment with bimekizumab 160mg Q4W for 16 weeks, study participants either improved or sustained their efficacy response up to Week 52. Study participants who switched from placebo to bimekizumab 160mg Q4W at Week 16 showed improvement as early as the next assessment across the spectrum of efficacy variables.
PA0011/ Australia, Canada, Czech Republic, Germany, Hungary, Italy, Japan, Poland, Russia, UK, US/ Completed	Randomized, double-blind, PBO-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BKZ in study participants with active PsA who are inadequate responders to 1 or 2 prior TNFα inhibitors	BKZ or PBO/ BKZ 160mg Q4W or PBO Q4W/ sc injection	Treatment with bimekizumab 160mg Q4W demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvements for the primary efficacy variable (ACR50 responder rate at Week 16), and all ranked secondary efficacy variables in the statistical hierarchy, compared with placebo in study participants with active PsA who were inadequate responders to 1 or 2 prior TNFα inhibitors (TNFα-IR).
PA0012/ Australia, Belgium, Canada, Czech Republic, Germany, France, Hungary, Italy, Japan, Poland, Russia, Spain, UK, US/ Ongoing	OLE study to evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of BKZ in eligible adult participants with PsA who completed the Phase 3 studies, PA0010 and PA0011. PA0012 includes substudy DV0004, which is completed.	BKZ/ BKZ 160mg Q4W/ sc injection	PA0012 is an ongoing OLE study. Results in Japanese participants: A total of 28 Japanese study participants with PsA had safety and efficacy data available as of the data cut-off date of [redacted] 20[redacted] for the PA0012 Japan Self administration CSR. As of the data cut-off date for this interim CSR ([redacted] 20[redacted]), efficacy was maintained between Week 12 and Week 24 for Self administration participants as well as Non self administration participants. No impact was observed of treatment administration type (ie, Self-, Non self-administration) on bimekizumab efficacy in Japanese study participants with active PsA.

ACR50=American College of Rheumatology 50% improvement criteria; ADA=adalimumab; bDMARD=biologic disease modifying antirheumatic drug; BKZ=bimekizumab; CRP=C-reactive protein; DAS28=Disease Activity Score-28 joint count; ESR=erythrocyte sedimentation rate; LDI=Leeds Dactylitis Index; LEI=Leeds Enthesitis Index; LD=loading dose; LSS=lesion severity score; mPsARC=Modified Psoriatic Arthritis Response Criteria; OLE=open-label extension; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; PBO=placebo; PD=pharmacodynamics; PGAP=Physician's Global Assessment of Psoriasis; PK=pharmacokinetics; PsA=psoriatic arthritis; PSO=psoriasis; Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; TNFα=tumor necrosis factor alpha; W=week

Data sources: PA0007 CSR Amendment 1; PA0008 CSR Amendment 1; PA0009 CSR; PA0010 Final CSR; PA0011 CSR; PA0012 Japan Self-administration CSR

目次

1. 背景及び概観 12
1.1 緒言 12
1.2 第 III 相臨床試験の用量選択 16
1.3 有効性評価に用いた臨床試験の概要 16
1.3.1 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対象とした主要な有効性試験 20
1.3.1.1 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした AS0010 試験 20
1.3.1.2 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0011 試験 21
1.3.2 強直性脊椎炎を有する被験者を対象としたその他の有効性試験 22
1.3.2.1 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0008 試験 22
1.3.3 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する被験者及び強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした長期継続投与試験 23
1.3.3.1 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0009 試験 23
1.3.3.2 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する被験者及び強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0014 試験 24
1.3.4 強直性脊椎炎を有する被験者を対象としたその他の探索的試験 25
1.3.4.1 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0013 試験 25
1.3.5 自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのサブスタディ 26
1.3.5.1 DV0004 試験 26
1.3.6 有効性評価項目及び解析 27
1.4 有効性データの併合及び解析方法の概要 27
1.4.1 臨床試験の併合：Pool EA1 及び Pool EA2 27
1.4.2 Pool EA1 28
1.4.2.1 Pool EA1 の有効性評価項目 28
1.4.2.2 有効性併合データ（Pool EA1）の解析 29
1.4.2.3 Pool EA1 の部分集団の有効性解析 30
1.4.3 Pool EA2 31
1.4.3.1 Pool EA2 の有効性評価項目 31
1.4.3.2 有効性併合データ（Pool EA2）の解析 31
1.4.3.3 Pool EA2 の部分集団の有効性解析 31
2. 個々の試験結果の要約 32
2.1 主要な有効性試験 32
2.1.1 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした AS0010 試験［AS0010 Week 24 CSR 及び AS0010 Final CSR］ 33
2.1.1.1 有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率） 34
2.1.1.2 有効性副次評価項目 35
2.1.1.3 その他の有効性評価項目（Week 52 までの結果を含む） 38
2.1.1.4 部分集団解析 48
2.1.1.5 結論 49
2.1.2 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0011 試験［AS0011 Week 24 CSR 及び AS0011 Final CSR］ 51

2.1.2.1 有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率） 52
2.1.2.2 有効性副次評価項目 53
2.1.2.3 その他の有効性評価項目（Week 52 までの結果を含む） 55
2.1.2.4 部分集団解析 64
2.1.2.5 結論 65
2.2 強直性脊椎炎を有する被験者を対象としたその他の有効性試験 67
2.2.1 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0008 試験［AS0008 CSR］ 67
2.3 長期継続投与試験 68
2.3.1 AS0009 試験［AS0009 Interim CSR］ 68
2.3.2 AS0014 試験［AS0014 Week 16 Japan CSR］ 69
2.3.2.1 日本人集団の結果 69
2.4 その他の探索的試験 71
2.4.1 AS0013 試験［AS0013 CSR］ 71
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 72
3.1 試験対象集団 72
3.1.1 人口統計学的特性 72
3.1.2 ベースラインの疾患特性 73
3.1.3 併用薬 77
3.2 全試験の有効性の比較 77
3.2.1 有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率） 78
3.2.1.1 有効性主要評価項目の補助解析 81
3.2.1.2 有効性主要評価項目の個々のコンポーネントについてのその他の補助解析 82
3.2.2 有効性副次評価項目 84
3.2.2.1 腫瘍壊死因子 α 阻害薬による治療経験がない被験者における ASAS40 改善率 87
3.2.2.2 ASAS20 改善率 87
3.2.2.3 BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量 88
3.2.2.4 ASAS-PR 改善率 89
3.2.2.5 ASDAS-MI 改善率 90
3.2.2.6 ASAS5/6 改善率 91
3.2.2.7 BASFI スコアのベースラインからの変化量 92
3.2.2.8 NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量 93
3.2.2.9 ASQoL スコアのベースラインからの変化量 94
3.2.2.10 SF-36 の PCS のベースラインからの変化量 94
3.2.2.11 BASMI スコアのベースラインからの変化量 95
3.2.2.12 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 96
3.2.2.13 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） 97
3.2.2.14 有効性副次評価項目の補助解析 98
3.2.3 Week 52 までのその他の有効性評価項目 98
3.2.3.1 ASAS40 改善率の経時的推移 98
3.2.3.2 腫瘍壊死因子 α 阻害薬による治療経験がない被験者における ASAS40 改善率の経時的推移 99
3.2.3.3 ASAS20 改善率の経時的推移 99

3.2.3.4 BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の経時的推移.....100
3.2.3.5 ASAS-PR 改善率の経時的推移.....101
3.2.3.6 ASDAS-MI 改善率の経時的推移.....102
3.2.3.7 ASAS5/6 改善率の経時的推移.....103
3.2.3.8 BASFI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移.....104
3.2.3.9 NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の経時的推移.....105
3.2.3.10 ASQoL スコアのベースラインからの変化量の経時的推移.....106
3.2.3.11 SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の経時的推移.....107
3.2.3.12 BASMI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移.....108
3.2.3.13 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の経時的推移.....109
3.2.3.14 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）の経時的推移.....110
3.2.3.15 ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の経時的推移.....111
3.2.3.16 ASDAS 疾患活動性分類の経時的推移.....111
3.3 部分集団における結果の比較.....116
3.3.1 Week 16 の ASAS40 改善率の部分集団解析.....116
3.3.2 Week 16 の ASDAS-MI 改善率の部分集団解析.....119
3.3.3 Week 52 の ASAS40 改善率の部分集団解析.....119
3.4 日本人集団の有効性.....120
3.4.1 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する日本人被験者（AS0010 試験）.....121
3.4.1.1 被験者の内訳及びベースライン特性.....121
3.4.1.2 有効性の結果.....121
3.4.2 強直性脊椎炎を有する日本人被験者（AS0011 試験）.....123
3.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性.....123
3.4.2.2 有効性の結果.....124
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....126
5. 効果の持続、耐薬性.....126
6. 付録.....128

表

表 1-1 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）を有する成人被験者を対象とした BKZ の有効性評価に用いた臨床試験..... 18
表 1-2 有効性併合解析の概要..... 28
表 1-3 Pool EA1 の有効性主要評価項目及び副次評価項目..... 29
表 1-4 Pool EA1 の部分集団解析に用いたすべてのカテゴリー..... 30
表 1-5 Pool EA2 の部分集団解析に用いたすべてのカテゴリー..... 31
表 2-1 Week 16 の ASAS40 改善率−AS0010 試験（RS、NRI）..... 35
表 2-2 有効性副次評価項目の概要−AS0010 試験（RS）..... 36
表 2-3 Week 16 の ASAS40 改善率−AS0011 試験（RS、NRI）..... 52
表 2-4 有効性副次評価項目の概要−AS0011 試験（RS）..... 54
表 3-1 主要な人口統計学的特性−Pool EA1..... 72
表 3-2 主要なベースラインの疾患特性−Pool EA1..... 75

表 3-3 Week 16 の ASAS40 改善率−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI） 80
表 3-4 Week 16 の ASAS40 改善率の各コンポーネントのベースラインからの変化量（有効性主要評価項目の補助解析） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI） 83
表 3-5 Week 16 の有効性副次評価項目−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 85
表 3-6 TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 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 EA1（NRI） 87
表 3-7 Week 16 の ASAS20 改善率（ロジスティック回帰モデル） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI） 88
表 3-8 Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI） 89
表 3-9 Week 16 の ASAS-PR 改善率（ロジスティック回帰モデル） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI） 90
表 3-10 Week 16 の ASDAS-MI 改善率（ロジスティック回帰モデル） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI） 91
表 3-11 Week 16 の ASAS5/6 改善率（ロジスティック回帰モデル） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI） 92
表 3-12 Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI） 93
表 3-13 Week 16 の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI） 93
表 3-14 Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI） 94
表 3-15 Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量（ANCOVA） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI） 95
表 3-16 Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 95
表 3-17 ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の MASES のベースラインからの変化量（ANCOVA）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（MI） 96
表 3-18 ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 4〜16 に付着部炎が消失した被験者の割合（MASES）（ロジスティック回帰モデル） −AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI） 97
表 6-1 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を有する被験者を含む BKZ の第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要 128

図

図 1-1 試験デザインの概要−AS0010 試験 21
図 1-2 試験デザインの概要−AS0011 試験 22
図 1-3 試験デザインの概要−AS0008 試験 23
図 1-4 試験デザインの概要−AS0009 試験 24
図 1-5 試験デザインの概要−AS0014 試験 25
図 1-6 試験デザインの概要−AS0013 試験 26
図 2-1 ASAS40 改善率の経時的推移−AS0010 試験（RS、NRI） 39
図 2-2 ASAS20 改善率の経時的推移−AS0010 試験（RS、NRI） 40

図 2-3 ASAS40 改善率の経時的推移−AS0011 試験（RS、NRI） 56
図 2-4 ASAS20 改善率の経時的推移−AS0011 試験（RS、NRI） 57
図 2-5 ASAS40 改善率の経時的推移−AS0009 試験（FAS、NRI） 68
図 3-1 ASAS40 改善率の経時的推移（導入期間）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI） 81
図 3-2 Week 16 の ASAS40 改善率についての主要解析と補助解析の結果の比較−Pool EA1 82
図 3-3 導入期間の ASAS20 改善率の経時的推移−Pool EA1（NRI） 88
図 3-4 導入期間の ASAS-PR 改善率の経時的推移−Pool EA1（NRI） 90
図 3-5 導入期間の ASDAS-MI 改善率の経時的推移−Pool EA1（NRI） 91
図 3-6 Week 52 までの ASAS40 改善率の経時的推移（NRI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 98
図 3-7 Week 52 までの ASAS20 改善率の経時的推移（NRI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 100
図 3-8 Week 52 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 101
図 3-9 Week 52 までの ASAS-PR 改善率の経時的推移（NRI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 102
図 3-10 Week 52 までの ASDAS-MI 改善率の経時的推移（NRI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 103
図 3-11 Week 52 までの ASAS5/6 改善率の経時的推移（NRI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 104
図 3-12 Week 52 までの BASFI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 105
図 3-13 Week 52 までの夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 106
図 3-14 Week 52 までの ASQoL スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 107
図 3-15 Week 52 までの SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 108
図 3-16 Week 52 までの BASMI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 109
図 3-17 ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 52 までの MASES のベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 110
図 3-18 ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 52 までの付着部炎が消失した被験者の割合の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 111
図 3-19 Week 0、16、24 及び 52 の ASDAS 疾患活動性分類別の被験者の割合−Pool EA2（MI） 113
図 3-20 Week 0、16、24 及び 52 の ASDAS 疾患活動性分類別の被験者の割合−AS0010 試験（MI） 114
図 3-21 Week 0、16、24 及び 52 の ASDAS 疾患活動性分類別の被験者の割合−AS0011 試験（MI） 115
図 3-22 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） 117

図 3-23 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） 118
図 3-24 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） 118

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ADAb	anti-drug (bimekizumab) antibodies	抗 BKZ 抗体
AI	auto-injector	オートインジェクター
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
AS0010 FS	—	AS0010 試験から移行した被験者集団
AS0011 FS	—	AS0011 試験から移行した被験者集団
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-CII	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-clinically important improvement	—
ASDAS-CRP	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein	—
ASDAS-ID	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Inactive Disease	—
ASDAS-MI	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement	—
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life	—
ASspiMRI-a	Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging-activity	—
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	—
BKZ	bimekizumab	ビメキズマブ
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
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 anti-rheumatic 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
CZP	certolizumab pegol	セルトリズマブ ペゴル
ES	Enrolled Set	登録解析対象集団
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
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
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白

略語（略称）	内容	
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
LS	least squares	最小二乗
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index	—
MCS	mental component score	精神的側面サマリースコア
MI	multiple imputation	多重代入
MOS	Medical Outcomes Study	—
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
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
nr-axSpA	nonradiographic axSpA	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
OC	observed case	欠測値の補完を行わないデータ
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology	—
PA	primary analysis	主要解析
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
PhGADA	Physician’s Global Assessment of Disease Activity	医師による疾患活動性の全般的評価
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
Q2W	every 2 weeks	2 週間隔
Q4W	every 4 weeks	4 週間隔
QOL	quality of life	生活の質
RS	Randomized Set	無作為化解析対象集団
SA	secondary analysis	副次解析
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SE	standard error	標準誤差
SF-36	Short Form 36-item Health Survey	簡易型 36 項目健康調査票
SFU	Safety Follow-up	安全性追跡調査
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
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TPA-WC	tipping point analysis, worst-case scenario	—
TPS	treatment policy strategy	治療方針ストラテジー

略語（略称）	内容	
ULN	upper limit of normal	基準範囲上限値
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）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-CII	強直性脊椎炎疾患活動性スコア（ASDAS）がベースラインから 1.1 以上減少（改善）
ASDAS-MI	ASDAS がベースラインから 2.0 以上減少（改善）
ASDAS-ID	ASDAS が 1.3 未満
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
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

用語	内容
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. 背景及び概観

1.1 緒言

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 に関わる臨床的有効性の概要であり、2 つの主要な第 III 相有効性試験である AS0010 試験及び AS0011 試験（いずれの試験も Week 24 まで）のデータを含む。また、AS0010 試験及び AS0011 試験について Week 52 までの有効性データ、AS0014 試験（AS0010 試験及び AS0011 試験の非盲検継続投与試験）について Week 28 までの有効性データに基づき本文書を更新した。なお、PsA に関わる概要については、M2.7.3-PsA として別途取り纏めた。

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

ビメキズマブ（BKZ）は、インターロイキン（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 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。IL-17A 抗体薬では、axSpA、乾癬及び PsA に対する有効性が示されている。*in vitro* の免疫介在性疾患モデルを用いた検討で示したとおり、BKZ 投与による IL-17A 及び IL-17F 両方の中和が、IL-17A 単独の中和よりも有効であることが示唆されている（Shah et al, 2020; Glatt et al, 2018）。

BKZ は中等度～重度の尋常性乾癬治療薬として欧州連合を含む多くの国及び地域で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、その他の国及び地域でも、中等度～重度の尋常性乾癬を適応症とする BKZ の承認審査が行われている。

UCB は活動性の AS 及び炎症の客観的徴候を伴う活動性の nr-axSpA 成人患者に対する治療薬としても BKZ を開発中である。これと並行して、PsA 及び化膿性汗腺炎を対象とした臨床開発プログラムも同時に実施している。化膿性汗腺炎を対象とした臨床試験は、本承認申請時点で進行中である。

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では、2 つの主要な第 III 相プラセボ（PBO）対照有効性試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）で、axSpA の治療薬として BKZ 160mg を 4 週間隔（Q4W）で投与した時の有効性を評価する。AS0010 試験は nr-axSpA を有する成人被験者、AS0011 試験は AS を有する成人被験者を対象として実施されている。AS0014 試験は第 III 相非盲検継続投与試験であり、AS0010 試験又は AS0011 試験のいずれかを完了した axSpA を有する成人被験者を対象に、BKZ を 112 週間（実施国によっては最長 164 週間）投与した時の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する。

承認申請のため、主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の臨床データを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日でカットオフした。承認申請時に提出した概要には、両試験の Week 24 までの有効性データの解析及び Week 16 までの有効性併合解析（Pool EA1）を示した。また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日で再度データカットオフし、両試験の Week 52 までの有効性併合解析（Pool EA2）を示した。各試験においては Final CSR 作成のためデータベースロック（AS0010 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、AS0011 試験：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施し、最終解析に基づく Week 52 までの有効性データを示した。

個々の主要な第 III 相臨床試験の有効性結果

個々の主要な第 III 相有効性試験（nr-axSpA を対象とした AS0010 試験及び AS を対象とした AS0011 試験）は、いずれも有効性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を達成した。これらの臨床試験から、以下に示す結果が一貫して認められた。

- axSpA（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（有効性主要評価項目である Week 16 の ASAS40 改善率で評価）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。ASAS40 の 4 つのコンポーネント［全般の脊椎痛スコア、朝のこわばり（炎症の臨床的指標）、身体機能及び PGADA］は、いずれも BKZ 投与後に改善し、全体的な ASAS40 改善率に寄与した。BKZ 投与後の ASAS40 改善率は、腫瘍壊死因子（TNF）α 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。
- BKZ 投与の結果、以下に示すすべての順位付けされた副次評価項目について、Week 16 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。
  - ASAS20 改善率
  - Assessment of SpondyloArthritis International Society partial remission（ASAS-PR）改善率
  - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score major improvement（ASDAS-MI）改善率
  - ASAS5/6 改善率
  - BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量
  - BASFI スコアのベースラインからの変化量
  - 夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量
  - Ankylosing Spondylitis Quality of Life（ASQoL）スコアのベースラインからの変化量
  - 簡易型 36 項目健康調査票（SF-36）の身体的側面サマリースコア（PCS）のベースラインからの変化量
  - Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index（BASMI）スコアのベースラインからの変化量
  - TNFα 阻害薬による治療経験のない被験者における ASAS40 改善率（AS0011 試験のみで評価）
- 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副次評価項目［慢性疾患療法の機能評価（FACIT）-疲労等］にも、BKZ 投与後の Week 16 に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（nr-axSpA 及び AS）の中核的な症状に対する BKZ の効果は、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 axSpA の徴候及び症状に対する PBO を上回る改善は、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。
- ベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者は、Week 16 で改善を達成し、Week 52 まで更なる改善又は同程度の改善を示した。Week 16 に PBO から BKZ 投与に切り替えた被験者では、Week 24 から 52 まで様々な有効性評価項目について顕著な改善が示され、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。
- ASAS40 改善率及びその他の厳格な評価項目（Week 16 の ASAS-PR 及び ASDAS-MI 改善率等）による評価から、BKZ 投与により、axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する被験者が頑健な臨床的改善を達成したことが示された。半数以上の被験者が、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」／「疾患活動性なし」を示す ASDAS 2.1 未満を達成した。
- 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、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［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）］を改善したことが認められた。
- BKZ 投与により、axSpA の炎症（疾患の活動性及び構造的進行の要因として知られる）が顕著に低下した。全身性炎症の客観的指標である hs-CRP は、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、BKZ 投与後に Week 52 まで炎症の抑制が持続した。疾患特異的な領域の炎症を核磁気共鳴画像法（MRI）で評価した結果、Week 16 及び 52 の脊椎［Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imaging-activity（ASspiMRI-a）（Berlin 改訂）スコア］及び仙腸関節［カナダ脊椎関節炎研究協議会（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、Week 52 まで持続］からも支持された。
- 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。axSpA（nr-axSpA 及び 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［Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index（MASES）>0］の約半数で、疼痛を伴う当該徴候が完全に消失した。

Pool EA1［AS0010 試験及び AS0011 試験の最初の 16 週間（二重盲検プラセボ対照期間）の有効性併合データ］の有効性結果

- 有効性併合データは、個々の臨床試験の結果と一致した。すなわち、BKZ 160mg を Q4W で投与した結果、有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）及びすべての Week 16 の有効性副次評価項目に、PBO と比較して大幅な改善が認められた。

- BKZ 投与では、様々な有効性評価項目について PBO と比較して大幅な改善が経時的に認められた。これらの改善は速やか（BKZ の初回投与後、多くは最初の評価時点）に認められ、Week 16 まで持続した。
- 有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）及び有効性副次評価項目（Week 16 の ASDAS-MI 改善率）の評価から、年齢、性別、人種、罹病期間、ヒト白血球抗原-B27（HLA-B27）発現状況、ベースライン時の従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）及び副腎皮質ステロイド薬の併用並びに TNFα 阻害薬による治療経験に関わらず、BKZ の有効性が認められた。ASAS40 改善率の BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群の差は、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く、10%未満であった。
- 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。
- Week 16 の ASAS40 改善率の評価から、抗 BKZ 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かった。中和抗体陽性被験者の ASAS40 改善率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して低かったが、PBO と比較した場合は依然として高かった。

Pool EA2［AS0010 試験及び AS0011 試験の Week 52 までの有効性併合データ］の有効性結果

- BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16 から 52 まで臨床反応が改善又は維持された。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。

個々の臨床試験及び有効性併合解析のすべての結果から、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 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。

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）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。

日本人集団に関する結論

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 を有する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（AS0010 試験及び AS0011 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。

AS0010 試験及び AS0011 試験、並びに両試験の非盲検継続投与試験である AS0014 試験で BKZ を投与した結果、axSpA を有する日本人被験者に BKZ を 1 年間投与した時の ASAS 改善率及びその他の有効性評価項目に、長期有効性（AS0014 試験の Week 28 まで）が認められた。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。

1.2 第 III 相臨床試験の用量選択

第 III 相臨床試験で検討された推奨用法・用量は、AS を有する被験者を対象とした第 IIb 相用量設定試験（AS0008 試験）の安全性、有効性及び PK データ［axSpA における有効性に関する統合概要（ISE-axSpA）Section 3.2.1］並びに当該試験から得られた PK/PD モデルデータ（M2.7.2-axSpA 2.2.4 項）に基づき選択された。

全体的なデータに基づき、2 つの主要な第 III 相有効性試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の二重盲検期間（Week 16 まで）及び維持期間（Week 52 まで）並びに第 III 相非盲検継続投与試験（AS0014 試験）の用法・用量として、BKZ 160mg Q4W 投与を選択した。

1.3 有効性評価に用いた臨床試験の概要

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は包括的であり、axSpA に含まれるすべての疾患を網羅している。当該臨床開発プログラムは、AS を対象とした 2 つの完了した第 II 相臨床試験（AS0008 試験及び AS0013 試験）、AS を対象とした 1 つの進行中の第 II 相継続投与試験（AS0009 試験）、完了した 2 つの第 III 相臨床試験（nr-axSpA を対象とした AS0010 試験及び AS を対象とした AS0011 試験）及び 1 つの進行中の第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験の継続投与試験である AS0014 試験）から構成される。

並行する 2 つの第 III 相臨床試験である AS0010 試験及び AS0011 試験については、axSpA のすべての患者集団［nr-axSpA 及び AS（X 線基準を満たす axSpA）（1.1 項）の両方の患者集団を含む］を対象に、BKZ を 52 週間投与した時の有効性及び安全性を評価する目的でデザインした。AS0010 試験では nr-axSpA を有する被験者を、AS0011 試験では AS を有する被験者を組み入れた。両試験共に、TNFα 阻害薬による治療経験の有無は問わなかった。

これら 2 つの適切にデザインされた比較対照試験で、標準治療を受けているにも関わらず axSpA を有する成人患者に対する BKZ の使用を支持する第 III 相データが示された。両試験を対象に、16 週間の導入期間（PBO 対照二重盲検期間）の有効性を評価した。二重盲検期間完了以降、ベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者は BKZ 160mg Q4W 投与を継続し、ベースラインで PBO 投与に割り付けられた被験者は BKZ 160mg Q4W 投与に切替え、維持期間（Week 16～52）の投与を受けた。

PBO 対照の導入期間の有効性データからは、速やかかつ臨床的に意義のある BKZ の治療効果を頑健に示すことが可能であると考えられる。維持期間の有効性データからは、52 週までの治療効果の維持の評価（慢性疾患に対する治療の観点から非常に重要）及び 16 週間の PBO 投与後に BKZ 投与を開始した被験者の 36 週までの有効性の評価を示すことが可能となる。

導入期間（Week 0～16）の主要な有効性併合要約データ（Pool EA1）及び維持期間を含む全投与期間（Week 0～52）の有効性併合要約データ（Pool EA2）は、AS0010 試験及び AS0011 試験のデータによって構成される（1.4.1 項）。

両試験共に、炎症、axSpA の中核的な臨床症状、末梢部位の徴候、身体機能、脊椎の可動性及び睡眠、仕事を含めた日常的な活動を行うための被験者の能力に対する広範な影響並びに健康関連 QOL を含むあらゆる疾患側面に対する BKZ の効果を検討する。

承認申請のため、両試験共に、最後の被験者の Week 24 の規定来院後に臨床データカットオフを行い、Week 24 中間報告書を作成した。これらの報告書には、Week 24 来院までの有効性、PK 及び免疫原性データの解析（16 週間の PBO 対照二重盲検期間後に実施した有効性主要解析を含む）並びに 24 週の解析のため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（一部の被験者については Week 24 以降の安全性データも含まれる）を示した。承認申請時に提出した概要には、両試験の Week 24 来院までの有効性データを示した。Week 52 来院を完了又は試験中止した被験者が既定の人数に達した時点で 2 回目の中間解析（Week 52 解析）を実施した。Week 52 解析の目的は、入手可能なすべての試験データの包括的評価を行い、特定の地域における承認申請資料の作成支援をするためであった。その後、安全性追跡調査期間までに収集した有効性、PK、免疫原性（一部の中国人被験者を除く）及び安全性データを評価するため、最終解析を実施した。

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。また、AS0014 試験に参加しない被験者に対しては、両試験共に 20 週間の安全性追跡調査期間を実施し、BKZ の半減期の 5 倍に相当する期間の安全性をモニタリングした。

2 つの非盲検継続投与試験である AS0009 試験及び AS0014 試験は進行中である。AS0009 試験については、過去の中間解析（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から得られた長期有効性データ（AS0009 試験で約 2 年間、AS0008 試験及び AS0009 試験を通じて約 3 年間 BKZ を投与した時の有効性データ）を本概要に含めた（AS0009 Interim CSR）。

本邦での承認申請のため、AS0014 試験では axSpA を有する日本人被験者を対象に、BKZ を 1 年以上投与した時の安全性及び有効性、並びに自己投与の裏付けとして、日本人被験者のみの結果を要約した（AS0014 Week 16 Japan CSR）。

BKZ の有効性は、AS を有する被験者を対象に BKZ 4 用量の Q4W 投与を評価した第 II 相用量設定試験（AS0008 試験）からも支持された。

axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する被験者を対象とした BKZ の臨床開発プログラムを構成するすべての臨床試験を表 1-1 に示した。

表 1-1 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）を有する成人被験者を対象とした BKZ の有効性評価に用いた臨床試験

試験番号/開発相/試験デザイン	試験期間	無作為化された被験者数			最長治療期間
		BKZ	PBO	実薬対照	
主要な有効性試験					
AS0010 試験/第 III 相/ nr-axSpA を有する被験者を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験	二重盲検期間 [a]	160mg Q4W：128 (日本人被験者：6)	126 [b] (日本人被験者：6)	NA	16 週間
	維持期間	160mg Q4W：242 [c]	NA	NA	36 週間
AS0011 試験/第 III 相/ AS を有する被験者を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験	二重盲検期間 [a]	160mg Q4W：221 (日本人被験者：9)	111 [b] (日本人被験者：3)	NA	16 週間
	維持期間	160mg Q4W：319 [c]	NA	NA	36 週間
主要な有効性試験の無作為化例数の合計		160mg Q4W：349 (日本人被験者：15)	237 (日本人被験者：9)	NA	—
その他の有効性試験					
AS0008 試験/第 IIb 相/ AS を有する被験者を対象とした多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定試験	二重盲検期間 [a]	16mg Q4W：61 [d] 64mg Q4W：61 [d] 160mg Q4W：60 320mg Q4W：61	60 [d]	NA	12 週間
	用量盲検期間	160mg Q4W：147 [e] 320mg Q4W：149 [e]	NA	NA	36 週間
長期投与試験					
AS0009 試験/第 IIb 相/ AS を有する被験者を対象とした多施設共同、非盲検、継続投与試験 (AS0008 試験を完了した被験者が対象)	治療期間	160mg Q4W：256 [f] (進行中)	NA	NA	204 週間
AS0014 試験/第 III 相/ axSpA（nr-axSpA 又は AS）を有する被験者を対象とした多施設共同、非盲検、継続投与試験 (AS0010 試験又は AS0011 試験を完了した被験者が対象)	治療期間	160mg Q4W：351 [g] (進行中) (日本人被験者：21)	NA	NA	112 週間 [h]

試験番号/開発相/試験デザイン	試験期間	無作為化された被験者数			最長治療期間
		BKZ	PBO	実薬対照	
その他の探索的試験					
AS0013 試験/第 IIa 相/ AS を有する被験者を対象とした多施設共同、被験者/医師盲検、無作為化、並行群間試験	治療期間	160mg Q2W：51 [i]	NA	CZP 400mg 皮下投与 (初回用量) [h] /200mg Q2W：25	12 週間
	治療継続期間	320mg Q4W：49	NA	CZP 400mg Q4W：24	36 週間

AS：強直性脊椎炎、axSpA：体軸性脊椎関節炎、BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、ES：登録解析対象集団、IMP：治験薬、NA：該当せず、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、SFU：安全性追跡調査

a Initial Treatment Period refers to the 16-week Double-Blind Treatment Period of the study.

b Study participants initially randomized to PBO received BKZ 160mg Q4W in the Maintenance Period of the study (Week 16 onwards).

c Represents the number of study participants who entered the Maintenance Period of the study.

d Study participants initially randomized to PBO or a BKZ dose <160mg Q4W were rerandomized at Week 12 in a 1:1 ratio to either 160mg Q4W or 320mg Q4W.

e Represents the number of study participants who entered the Dose-Blind Treatment Period of the study.

f Represents the number of study participants from the feeder study AS0008 who gave consent for AS0009 (ES).

g A clinical data cut was performed on [redacted] 20[redacted] to provide only safety data for inclusion in the pooled safety data for the ISS. This number represents the number of participants in AS0014 at the clinical data cut-off date.

h A Treatment Extension (Weeks 112 to 164) applies for China, France, US, Germany, and Japan. Study participants will receive their final dose of IMP on Week 108 (Week 160 in China, France, US, Germany, and Japan) and the SFU Visit will be conducted 20 weeks after the final dose of IMP.

i Study participants received 1 PBO injection at Weeks 0, 2, and 4 to maintain the blind for the CZP loading dose (400mg sc at Weeks 0, 2, and 4).

Data sources: AS0010 Final CSR Table 1.4.1, AS0011 Final CSR Table 1.4.1, AS0008 CSR Table 1.3.1, AS0008 CSR Table 1.3.2, AS0009 Interim CSR Table 1.1.2, ISS Table 4.2.2.1, AS0013 CSR Table 1.4.1, AS0014 Week 16 Japan CSR Section 3, AS0014 Week 16 Japan CSR Table 7-1

1.3.1 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対象とした主要な有効性試験

axSpA 患者に対する BKZ を用いた治療の主要な有効性評価のため、適切にデザインされた比較対照試験である、2 つの臨床試験［nr-axSpA を有する被験者を対象とした AS0010 試験及び AS（X 線基準を満たす axSpA）を有する被験者を対象とした AS0011 試験］を実施した（表 1-1）。

これらの主要な有効性試験の被験者集団は、生物学的製剤の治療対象となる axSpA 患者集団の特性を反映していた。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。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、2 種類の非ステロイド性抗炎症薬（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並びに標準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［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］を有する者であった。また、1 種類の TNFα 阻害薬による治療経験がある被験者又は TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者を組み入れた。

主要な有効性試験間の共通点について、詳細な概要は ISE-axSpA Section 2.1 に示した。

1.3.1.1 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした AS0010 試験

AS0010 試験は、nr-axSpA を有する成人被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価する第 III 相多施設共同試験であり、16 週間の二重盲検、無作為化、PBO 対照期間及び 36 週間の維持期間から構成された。

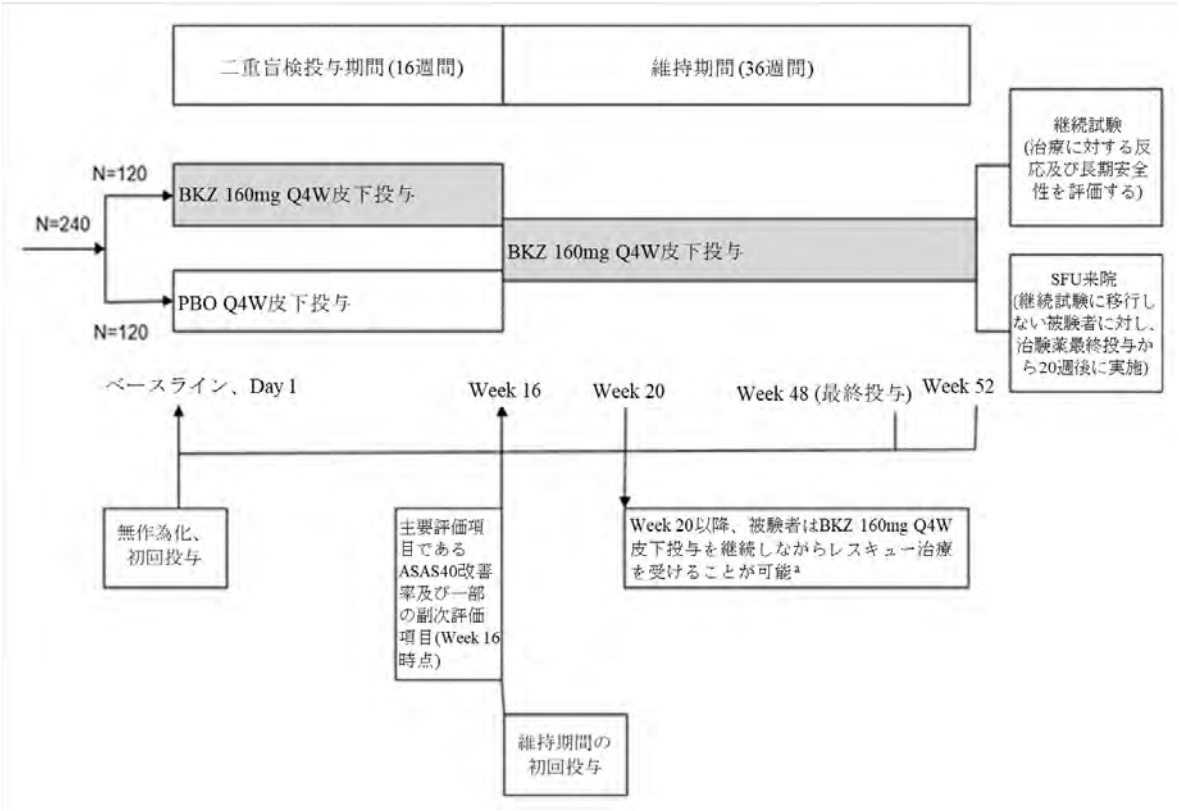
主な適格性基準（1.3.1 項）に加え、AS0010 試験では、ASAS 分類基準（家族歴及び NSAID に対する良好な反応性は含まない）に該当する nr-axSpA を成人で発症した者、骨盤又は仙腸関節の X 線検査（中央読影）で改訂 NY 基準に該当する仙腸関節炎（両側 2 度以上又は片側 3 度以上）が認められない者及び MRI による仙腸関節の評価又は CRP の上昇から客観的に炎症の徴候及び症状が認められる者を適格とした。

AS0010 試験では、適格と判断された nr-axSpA を有する被験者を BKZ 160mg Q4W 群又は PBO 群に 1：1 の割合で割り付け、二重盲検期間（16 週間）を開始した。地域並びに仙腸関節炎の有無（MRI で評価）及び CRP の上昇を無作為化の層別因子とした。Week 16 に、BKZ 160mg Q4W 群の被験者については同一の投与を継続し、PBO 群の被験者を BKZ 160mg Q4W 投与に再割付けした。いずれの投与群も治験薬の最終投与は維持期間の Week 48 であった。

試験デザインの更なる詳細は AS0010 Final CSR Section 3 に示した。投与方法の詳細を含めた試験デザインの概要を図 1-1 に示した。

承認申請のため、最後の被験者の Week 24 規定来院後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び Week 52 規定来院後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に臨床データのカットオフが行われ、CSR 及び本承認申請資料の作成のための解析が実施された。AS0010 Final CSR は安全性追跡調査来院までのすべての有効性及び安全性データ（データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を含み、その有効性データの要約を 2.1.1 項に示した。併合データの要約には Week 52 までの有効性データを含めた（3.2 項参照）。合計 220 例（86.6%）が試験を完了した（AS0010 Final CSR Table 1.4.1）。

図 1-1 試験デザインの概要–AS0010 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査
a Study participants were 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 led to BKZ discontinuation.
Data source: AS0010 Final CSR Figure 3-1

1.3.1.2 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0011 試験

AS0011 試験は、AS を有する成人被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を評価する第 III 相多施設共同試験であり、16 週間の二重盲検、無作為化、PBO 対照期間及び 36 週間の維持期間から構成された。

主な適格性基準（1.3.1 項）に加え、AS0011 試験では、中央読影に基づく 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。

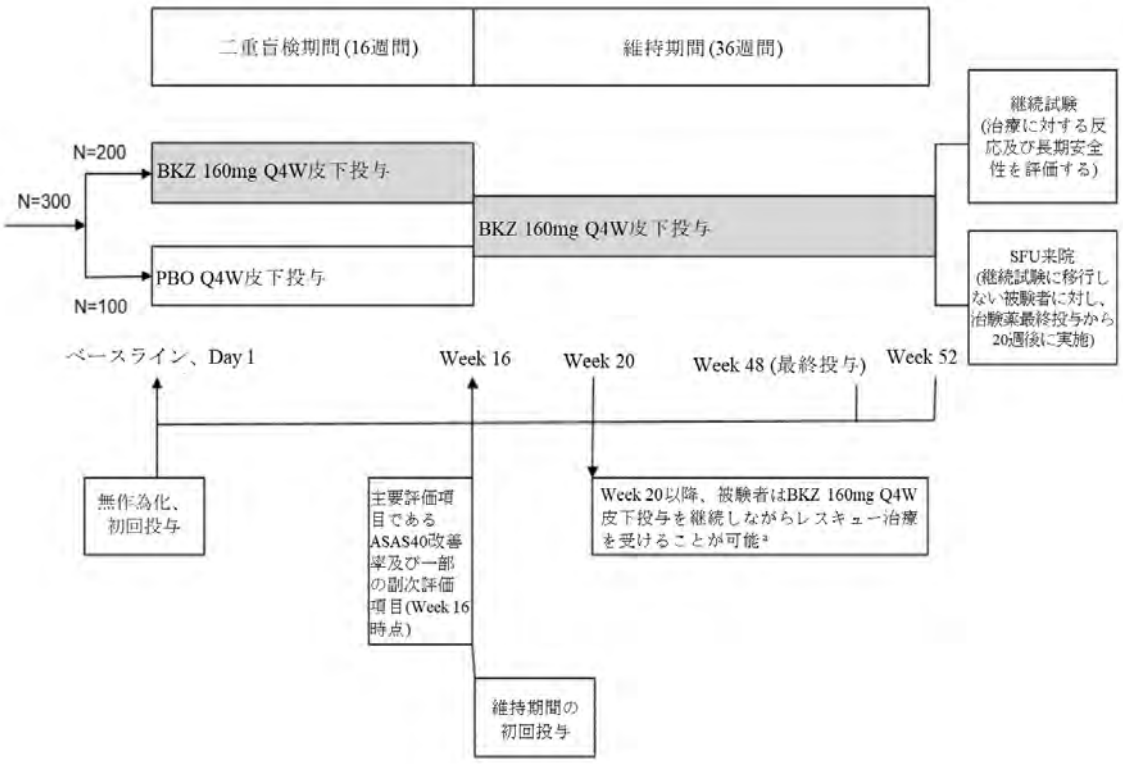
AS0011 試験では、適格と判断された AS を有する被験者を BKZ 160mg Q4W 群又は PBO 群に 2：1 の割合で割り付け、二重盲検期間（16 週間）を開始した。地域及び TNFα 阻害薬による治療経験を無作為化の層別因子とした。Week 16 に、BKZ 160mg Q4W 群の被験者については同一の投与を継続し、PBO 群の被験者を BKZ 160mg Q4W 投与に再割付けした。いずれの投与群も治験薬の最終投与は維持期間の Week 48 であった。

試験デザインの更なる詳細は AS0011 Final CSR Section 3 に示した。投与方法の詳細を含めた試験デザインの概要を図 1-2 に示した。

承認申請のため、最後の被験者の Week 24 規定来院後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び Week 52 規定来院後（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に臨床データのカットオフが行われ、CSR 及び本承認申請資料の作成のための解析が実施された。AS0011 Final CSR は安全性追跡調査来院までのすべての有効性及び安全性データ（データベースロック日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を含み、その有効性データの要約を 2.1.2

項に示した。併合データの要約には Week 52 までの有効性データを含めた（3.2 項参照）。合計 298 例（89.8%）が試験を完了した（AS0011 Final CSR Table 1.4.1）。

図 1-2　試験デザインの概要–AS0011 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査
a Study participants were 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 led to BKZ discontinuation.
Data source: AS0011 Final CSR Figure 3-1

1.3.2　強直性脊椎炎を有する被験者を対象としたその他の有効性試験

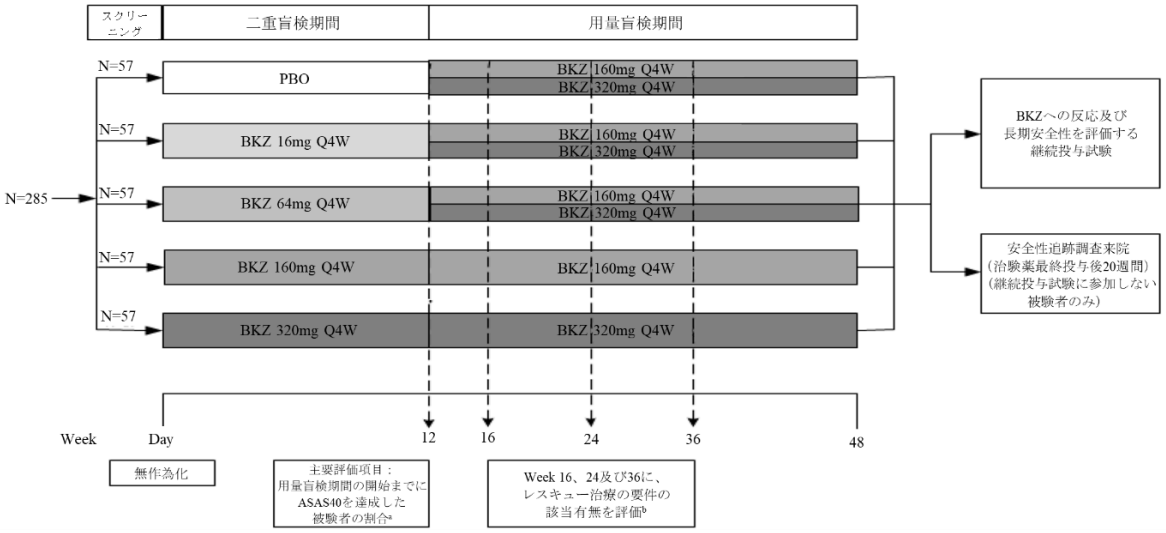
2 つの主要な第 III 相有効性試験に加え、第 IIb 相臨床試験である AS0008 試験（表 1-1）のデータから、AS 患者の治療薬として BKZ を使用した時の有効性評価が支持された。試験デザインが多くの点で 2 つの主要な有効性試験と異なるため（皮下投与の用量が様々であり、PBO 対照期間が短く、有効性主要評価項目の評価時点が異なる）、AS0008 試験の有効性データについては本概要に示した併合データの概要に含めなかった。

1.3.2.1　強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0008 試験

AS0008 試験は、AS を有する成人被験者を対象に BKZ の有効性、安全性、PK 及び PD を PBO と比較し評価する第 IIb 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間、用量設定試験である。本臨床試験は、第 III 相臨床開発プログラムの用量及び臨床的指標の選択を目的として実施した。試験デザインの更なる詳細は AS0008 CSR Section 3 に示した。投与方法の詳細を含めた試験デザインの概要を図 1-3 に示した。

本臨床試験は完了し（AS0008 CSR）、主要な有効性結果を 2.2.1 項に示した。

図 1-3 試験デザインの概要–AS0008 試験



BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ

a After 12 weeks of double-blind treatment, study participants randomized to placebo, BKZ 16mg Q4W, or BKZ 64mg Q4W sc doses were rerandomized 1:1 to receive either BKZ 160mg Q4W or BKZ 320mg Q4W. Study participants randomized to BKZ 160mg Q4W or BKZ 320mg Q4W continued to receive their originally randomized dose.

b At Weeks 16, 24, and 36 of the Dose-Blind Period, study participants were evaluated for their response to treatment to determine eligibility for rescue therapy. Study participants with <10% improvement from Baseline in both PGADA and total and nocturnal spinal pain (ASAS domain response criteria) were eligible for rescue therapy. Rescue therapy was at the Investigator's discretion.

Source: AS0008 CSR Figure 3-1

1.3.3 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する被験者及び強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした長期継続投与試験

axSpA 患者の治療薬として BKZ 160mg Q4W を投与した時の長期有効性について、2 つの非盲検継続投与試験（AS0009 試験及び AS0014 試験）で評価した。AS0009 試験は AS を有する被験者を対象とし、AS0014 試験は nr-axSpA を有する被験者及び AS を有する被験者を対象とした。試験期間はそれぞれ約 4 年間及び約 2 年間であり、両試験共に進行中である（表 1-1）。

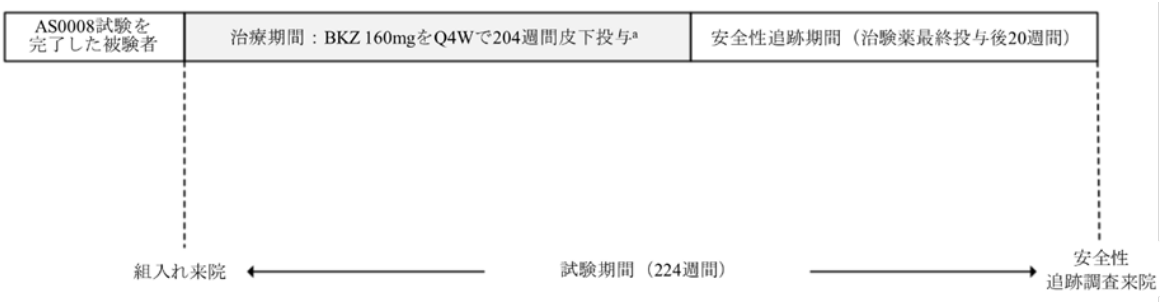
AS0009 試験については、過去の中間解析（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から得られた長期有効性データ（AS0009 試験で約 2 年間、AS0008 試験及び AS0009 試験を通じて約 3 年間 BKZ を投与した時の有効性データ）を本概要に含めた。

1.3.3.1 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0009 試験

AS0009 試験は、AS を有する適格な被験者（第 IIb 相臨床試験である AS0008 試験を完了した被験者）を対象に、BKZ を 204 週間（約 4 年間）投与した時の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する第 IIb 相、多施設共同、非盲検継続投与試験である。AS0008 試験の Week 48 に、AS0009 試験に移行するすべての被験者に BKZ 160 mg の非盲検投与（1 回目）を実施した。試験デザインの更なる詳細は AS0009 Interim CSR Section 3 に示した。投与方法の詳細を含めた試験デザインの概要を図 1-4 に示した。

本臨床試験は進行中である。すべての登録被験者が Week 108 の評価を完了した後、データベースの中間カットオフ（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を行い、データの中間解析を実施した（AS0009 Interim CSR）。中間解析（AS0008 試験及び AS0009 試験で合計 3 年間 BKZ を投与した時点までのデータに基づく）から得られた主な有効性結果を 2.3.1 項に示した。

図 1-4 試験デザインの概要–AS0009 試験



BKZ：ビメキズマブ、IMP：治験薬、SFU：安全性追跡調査
Note: Self-administration is allowed after 3 months of treatment (from Week 16 onwards).
Note: Other nonbiologic or nonprohibited treatments may be used in addition to BKZ per Investigator's discretion. Study participants not responding to treatment may be withdrawn from the study at the discretion of the Investigator.
a Study participants will receive their final dose of IMP on Week 204 and the SFU Visit will be conducted 20 weeks after the last dose of IMP.
Source: AS0009 Interim CSR Figure 3-1

1.3.3.2 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する被験者及び強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0014 試験

AS0014 試験は、axSpA（nr-axSpA 及び AS）を有する成人被験者（AS0010 試験又は AS0011 試験のいずれかの第 III 相臨床試験を完了した被験者）を対象に、BKZ を 112 週間［実施国によっては最長 164 週間（約 3 年間）］の治療期間で投与した時の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する第 III 相、多施設共同、非盲検継続投与試験であり、進行中である。AS0010 試験又は AS0011 試験の Week 52 に、被験者は BKZ 投与を継続するために AS0014 試験へ参加することを可とし、BKZ の継続投与（1 回目）を受けた。試験デザインの更なる詳細は AS0014 Week 16 Japan CSR Section 3 に示した。投与方法の詳細を含めた試験デザインの概要を図 1-5 に示した。

本承認申請では、BKZ への曝露及び安全性に関する包括的な併合データを示すため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に AS0014 試験の臨床データカットオフを行い、安全性データ更新のため 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 2 回目の臨床データカットオフを行った。臨床データカットオフ時点で全体集団における有効性解析は未実施であり、本臨床試験の全体集団の有効性データについては本概要に含めなかった。日本人集団における長期有効性及び自己投与のデータを示すため、本臨床試験に組み入れられた日本人被験者のみを対象に有効性解析（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施した。

AS0014 試験に組み入れられた日本人被験者の有効性の結果の要約を 2.3.2 項に示した。

図 1-5 試験デザインの概要–AS0014 試験



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 in Week 160 and the SFU Visit will be conducted 20 weeks after the final dose of IMP.
Source: AS0014 Week 16 Japan CSR Section 3

1.3.4 強直性脊椎炎を有する被験者を対象としたその他の探索的試験

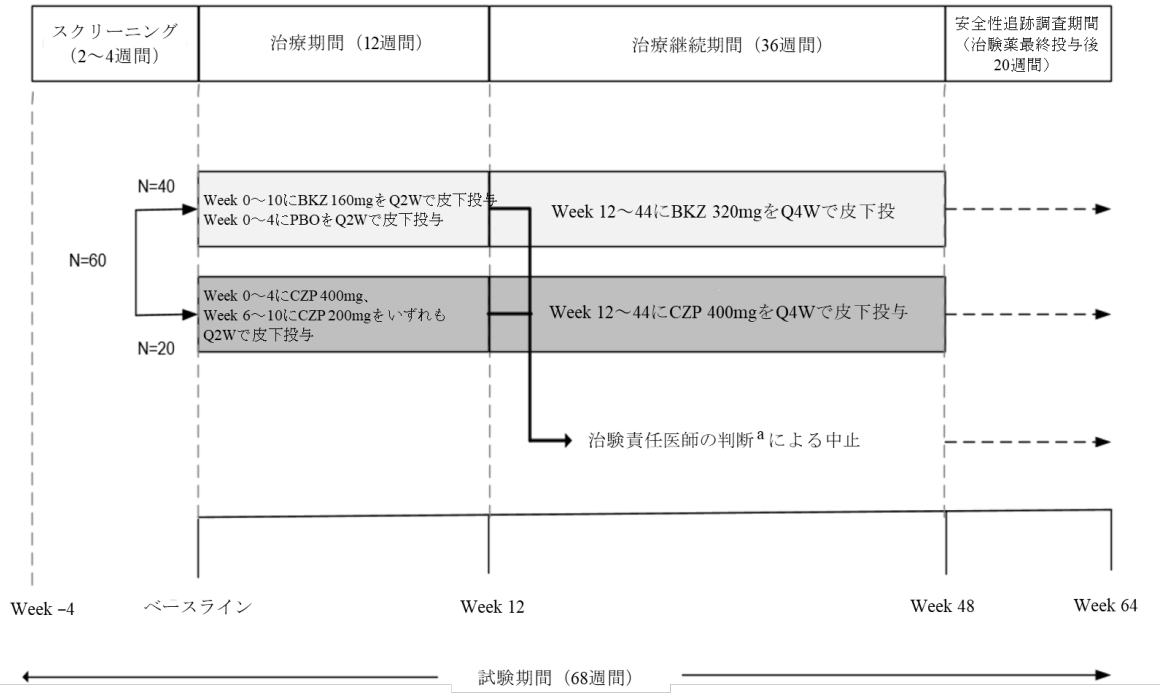
第 IIa 相臨床試験である AS0013 試験（表 1-1）のデータに基づき、axSpA を有する成人被験者に BKZ を投与した時の有効性評価が更に支持された。AS0013 試験は小規模な概念実証試験であり、AS を有する被験者集団への BKZ 及びセルトリズマブ ペゴル（CZP）の投与を評価した。本臨床試験の CSR を本承認申請に含めた。試験デザインが多くの点で 2 つの主要な第 III 相有効性試験と異なるため（BKZ の用量が異なり、有効性主要評価までの期間が短く、有効性主要評価項目の定義が異なる）、AS0013 試験の有効性データについては本概要に示した併合データの概要に含めなかった。

1.3.4.1 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0013 試験

AS0013 試験は、成人で発症した AS を有する成人被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を CZP と比較し評価する第 IIa 相、多施設共同、被験者／医師盲検、無作為化、並行群間試験である。本臨床試験は 12 週間の治療期間及び 36 週間の治療継続期間から構成された。試験デザインの更なる詳細は AS0013 CSR Section 3 に示した。投与方法の詳細を含めた試験デザインの概要を図 1-6 に示した。

本臨床試験は完了し（AS0013 CSR）、主要な有効性結果を 2.4.1 項に示した。

図 1-6 試験デザインの概要–AS0013 試験



BKZ：ビメキズマブ、CZP：セルトリズマブ ペゴル、PBO：プラセボ、SFU：安全性追跡調査
a Study participants not responding to treatment during the Treatment Period were withdrawn from the study as per Investigator's discretion and did not enter the Treatment Extension Period.
Note: The 20-week SFU Period started after administration of the final dose at Week 44; thus, the maximum study duration is up to 68 weeks. For participants in the Netherlands, the SFU Period started after administration of the final dose at Week 48.
Source: AS0013 CSR Figure 3-1

1.3.5 自己注射用製剤の臨床使用を評価するためのサブスタディ

1.3.5.1 DV0004 試験

PsA を有する被験者が安全かつ効果的に 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［自己注射用製剤：BKZ 安全機能付シリンジ（SS）1mL（BKZ-SS-1mL）製剤及び BKZ オートインジェクター（AI）1mL（BKZ-AI-1mL）製剤］を用いて臨床使用を評価するサブスタディ（DV0004 試験、PA0012 試験のサブスタディ）を欧州連合及び北米で実施した。本サブスタディから、PsA を有する被験者はベースラインに自己注射方法のトレーニングを 1 回受けた後、BKZ-SS-1mL 又は BKZ-AI-1mL を用いて BKZ を 4 週間継続して安全かつ効果的に自己注射できることが示された。

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、BKZ の自己注射用製剤を用いて安全かつ効果的に自己注射をすることが困難である可能性が高い。患者自身による大腿部又は腹部への安全かつ効果的な BKZ の自己皮下注射には、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 を有する被験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 を有する被験者にも外挿可能であると考えられる。

DV0004 試験の主な結果は M2.7.3-PsA 2.4.1 項に示した。

1.3.6 有効性評価項目及び解析

axSpA を対象とした個々の臨床試験の有効性主要及び副次評価項目並びにその他の評価項目は、各 CSR に含めた以下の SAP で定義し示した。

- 主要な有効性試験：AS0010 SAP 及び AS0011 SAP
- その他の有効性試験：AS0008 SAP
- 長期投与試験：AS0009 SAP 及び AS0014 SAP
- その他の探索的試験：AS0013 SAP

有効性併合解析及びその評価項目を 1.4 項に示した。

部分集団における有効性評価

2 つの第 III 相臨床試験では、以下の評価項目について、部分集団（年齢、性別、人種、地域及び BMI 等）における治療効果の一貫性を評価した（AS0010 Week 24 CSR Section 6.7、AS0011 Week 24 CSR Section 6.7）。

- 有効性主要評価項目：Week 16 の ASAS40 改善率
- 主要な有効性副次評価項目：Week 16 の ASDAS-MI 改善率

また、Week 16（BKZ 160mg Q4W 群を対象）及び Week 52（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群を対象）に、抗 BKZ 抗体の発現状況が ASAS40 改善率に及ぼす影響を評価するための解析を実施した（AS0010 Week 24 CSR Section 6.13、AS0011 Week 24 CSR Section 6.13、AS0010 Final CSR Section 10.4、AS0011 Final CSR Section 10.4）。

日本人集団の有効性

本邦の承認申請のため、主要な有効性試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）及び AS0014 試験について、日本人集団に特化した解析を実施し、その結果を本承認申請資料に含めた。

1.4 有効性データの併合及び解析方法の概要

1.4.1 臨床試験の併合：Pool EA1 及び Pool EA2

有効性併合解析の概要を表 1-2 に示した。

本概要では、nr-axSpA 及び AS（X 線基準を満たす axSpA）患者の治療薬としての BKZ の有効性を示すため、2 つの主要な第 III 相有効性試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の個々の結果を示した。これに加えて、両試験が共に同様の試験デザインを有することを考慮し、axSpA の治療薬としての BKZ の事前に規定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、両試験の最初の 16 週間の PBO 対照二重盲検期間から得られた有効性データを併合し、Pool EA1 とした。また、多くの axSpA 患者集団を対象に 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（事前に規定した特定の部分集団における Week 52 の解析結果を含む）を併合し、Pool EA2 とした。

2 つの第 II 相臨床試験（AS0008 試験及び AS0013 試験）の有効性データについては、有効性併合解析に用いた第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）と試験デザインが異なる（BKZ の用量、有効性主要評価項目の定義又は評価時点及び PBO 対照期間の長さ）ため、Pool EA1 及び Pool EA2 に含めなかった。これらの違いのため、評価項目を統合し、併合解析の解釈性を高めることはできないと考えられた。

AS0010 試験及び AS0011 試験の被験者は、それぞれ異なる診断（nr-axSpA 及び AS）を有するが、いずれも一連の疾患に含まれる患者集団であるため、有効性データの併合は妥当である。nr-axSpA は axSpA の初期形態と考えられており、当該疾患を有する患者では体軸の構造的損傷に進展する場合がある。nr-axSpA 患者には、AS 患者と同様の疾患活動性、疼痛、身体機能及び QOL が認められる（López-Medina et al, 2019; Callhoff et al, 2015）。

Pool EA1 及び Pool EA2 の更なる詳細は ISE-axSpA Section 4.1 及び axSpA における Efficacy Update 統合解析計画書（Efficacy Update ISAP-axSpA Section 3.1.1）に示した。

表 1-2 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	導入期間 (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

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Source: ISAP Table 3-1、Efficacy Update ISAP Table 3-1

1.4.2 Pool EA1

1.4.2.1 Pool EA1 の有効性評価項目

Pool EA1 の有効性主要評価項目及び副次評価項目を表 1-3 に示した。

2 つの主要な第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の有効性主要評価項目及び副次評価項目は共通する。両試験で定義した主要及び副次評価項目は、Pool EA1 に基づく解析に含まれる主要及び副次評価項目でもある。

表 1-3 Pool EA1 の有効性主要評価項目及び副次評価項目

	Pool EA1
Week 16 の ASAS40 改善率	主要評価項目
TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率	副次評価項目
Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量	副次評価項目
Week 16 の ASAS20 改善率	副次評価項目
Week 16 の ASAS-PR 改善率	副次評価項目
Week 16 の ASDAS-MI 改善率	副次評価項目
Week 16 の ASAS5/6 改善率	副次評価項目
Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量	副次評価項目
Week 16 の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量	副次評価項目
Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量	副次評価項目
Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量	副次評価項目
Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量	副次評価項目
ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の MASES のベースラインからの変化量	副次評価項目
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)	副次評価項目

Source: ISAP Section 4.4.1

Pool EA1 では、表に示したすべての有効性評価項目及び以下に示した特定のその他の有効性評価項目について、治療反応の経時的推移を解析した。

- 各評価時点の Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein（ASDAS-CRP）のベースラインからの変化量
- 各評価時点の ASDAS 疾患活動性分類

1.4.2.2 有効性併合データ（Pool EA1）の解析

有効性併合データ（Pool EA1）（1.4.1 項）について、有効性併合解析を実施した。

有効性主要及び副次評価項目の併合解析では、統計学的モデル及び補完モデルの層別因子を地域及び Pool EA1 に併合した臨床試験としたことを除き、axSpA を対象とした 2 つの第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）と同一の統計学的モデル及び解析方法を用いて欠測値を扱った。

二値変数については、欠測値を non-responder imputation（NRI）法で補完し解析した。治療、臨床試験及び地域を因子としたロジスティック回帰モデルに基づき、解析モデルを構築した。

連続変数については、reference-based 多重代入（MI）法又はマルコフ連鎖モンテカルロに基づく MI／単調回帰法を用いた解析により欠測値を補完した。治療、臨床試験及び地域を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析に基づき、解析モデルを構築した。

解析の詳細は axSpA における統合解析計画書（ISAP-axSpA）Section 4.4.3 に示した。

両試験共に、有効性主要評価項目及び順位付けされた有効性副次評価項目を事前に規定した順序で検定することで、仮説検定の多重性をコントロールした。第 III 相臨床試験と異なり、

Pool EA1 では統計学的比較及び対応する p 値について多重性をコントロールしていないため、算出した p 値を名目上の p 値とした。

1.4.2.3 Pool EA1 の部分集団の有効性解析

部分集団解析に用いたすべてのカテゴリーを表 1-4 に示した。

Pool EA1 の各部分集団内の治療効果の一貫性について、有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）及び副次評価項目（Week 16 の ASDAS-MI 改善率）で評価した。Pool EA1 の Week 16 の ASAS40 改善率の評価では、これらすべての部分集団を評価した。また、ASDAS-MI 改善率の評価では、ASDAS 疾患活動性分類及び hs-CRP を除くすべての部分集団を評価した。

表 1-4 Pool EA1 の部分集団解析に用いたすべてのカテゴリー

部分集団	カテゴリー
年齢	45 歳未満、45 歳以上
性別	男性、女性
人種	黒人、アジア人、白人、その他
地域	アジア、東欧、北米/西欧
axSpA の罹病期間 [a]	2 年未満、2 年以上
ベースラインの体重	100kg 以下、100kg 超
ベースラインの BMI	18.5kg/m^2 未満、18.5～25kg/m^2 未満、25～30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上
hs-CRP	ULN 以下、ULN 超 [b]
TNFα 阻害薬による治療経験の有無	あり、なし
ベースラインの csDMARD の併用	あり、なし
ベースラインの副腎皮質ステロイド薬の使用	あり、なし
ASDAS 疾患活動性分類	ASDAS-CRP 1.3 未満 (疾患活動性なし)、 ASDAS-CRP 1.3 以上 2.1 以下 (低疾患活動性)、 ASDAS-CRP 2.1 超 3.5 以下 (高疾患活動性)、 ASDAS-CRP 3.5 超 (超高疾患活動性)
HLA-B27 発現状況	陽性、陰性、欠測

axSpA：体軸性脊椎関節炎、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、ULN：基準範囲上限値
a Time since first diagnosis of axSpA (years).
b ULN value for hs-CRP was 5mg/L.
Source: ISAP Table 4-6

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

Pool EA1 に基づく Week 16 の ASAS40 改善率及び Week 16 の ASDAS-MI 改善率から、各部分集団について、部分集団と治療の交互作用を評価した。これらの評価には、主要解析で示したものと同様の枠組みを有するロジスティック回帰モデルを用い、臨床試験及び地域を層別因子とし、治療、部分集団及び治療と部分集団の交互作用を固定効果とした。地域の部分集団解析では、地域を層別因子から除外し、代わりに地域を因子としたモデルを用いた。治療効果との交互作用の解析で、p 値が 0.10 未満となった部分集団については、追加の解析を実施した。

部分集団の Week 16 の有効性評価項目について、フォレストプロットを作成した。Pool EA1 のロジスティック回帰モデルに基づくオッズ比及び対応する 90%信頼区間を示し、各部分集団の改善率のオッズ比を BKZ 群と PBO 群で比較した。

また、BKZ 160mg Q4W 群を対象に、抗 BKZ 抗体（陽性、陰性）及び中和抗体（中和抗体陽性、抗 BKZ 抗体陽性／中和抗体陰性、抗 BKZ 抗体陰性）の発現状況が Week 16 の ASAS40 改善率に及ぼす影響を評価するための解析を実施した［免疫原性に関する統合概要（ISI） Section 6.3.1.2］。

1.4.3 Pool EA2

1.4.3.1 Pool EA2 の有効性評価項目

Pool EA1（16 週間）よりも長期間にわたる BKZ の治療効果を推定すると共に、事前に規定した特定の部分集団における有効性を検討するため、AS0010 試験及び AS0011 試験の導入期間+維持期間（Week 0～52）の有効性データを併合し Pool EA2 とした。Pool EA2 で定義した有効性評価項目は、Week 52 まで評価した点を除き、Pool EA1 で定義した評価項目と同じであった。

1.4.3.2 有効性併合データ（Pool EA2）の解析

Pool EA2 で有効性評価項目の経時的推移の解析に用いた統計学的モデル及び解析方法は、Week 52 まで評価した点、及び BKZ と PBO の比較を行わなかった点を除き、Pool EA1 で用いたものと同じであった。

解析の詳細は Efficacy Update ISAP-axSpA Section 4.4.3 に示した。

1.4.3.3 Pool EA2 の部分集団の有効性解析

部分集団解析に用いたすべてのカテゴリーを表 1-5 に示した。

Pool EA2 の各部分集団内の治療効果の一貫性について、有効性主要評価項目（Week 52 の ASAS40 改善率）及び副次評価項目（Week 52 の ASDAS-MI 改善率）で評価した。Pool EA2 の Week 52 の ASAS40 改善率及び ASDAS-MI 改善率の評価では、これらすべての部分集団を評価した。

Week 52 の改善率は各部分集団別に要約した。

表 1-5 Pool EA2 の部分集団解析に用いたすべてのカテゴリー

部分集団	カテゴリー
年齢	45 歳未満、45 歳以上
性別	男性、女性
人種	黒人、白人、その他
地域	アジア、東欧、北米/西欧
axSpA の罹病期間	2 年未満、2 年以上
ベースラインの体重	100kg 以下、100kg 超
ベースラインの BMI	25kg/m^2 未満、25～30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上
hs-CRP	ULN 以下、ULN 超
TNFα 阻害薬による治療経験の有無	あり、なし

部分集団	カテゴリー
ASDAS 疾患活動性分類	ASDAS-CRP 1.3 未満 (疾患活動性なし)、 ASDAS-CRP 1.3 以上 2.1 以下 (低疾患活動性)、 ASDAS-CRP 2.1 超 3.5 以下 (高疾患活動性)、 ASDAS-CRP 3.5 超 (超高疾患活動性)
HLA-B27 発現状況 [a]	陽性、陰性、欠測
抗 BKZ 抗体発現状況 [b]	陽性、陰性、欠測
抗 BKZ 中和抗体発現状況 [c]	抗 BKZ 抗体陰性、中和抗体陽性、抗 BKZ 抗体陽性/中和抗体陰性、中和抗体欠測

ADAb：抗 BKZ 抗体、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、NAb：中和抗体、ULN：基準範囲上限値

a HLA-B27 = human leukocyte antigen B27

b Anti-bimekizumab antibody positive – This is defined as study participants who are confirmed positive on at least 2 time points while on treatment (ie, up to Week 52, including Baseline). Anti-bimekizumab antibody negative – defined as subjects for whom either (1) all samples (Baseline up to Week 52) are ADAb negative and there are no missing or inconclusive samples, (2) only 1 sample is ADAb positive and all other samples (Baseline up to Week 52) are ADAb negative or missing/inconclusive or 3) only one sample is missing/inconclusive and the remaining ADAb samples are negative. Missing anti-bimekizumab antibody status – study participants with missing or insufficient data to be categorized in the above groups.

c ADAb negative: all the samples as ADAb negative or only 1 missing/inconclusive sample with all other available samples as negative ADAb during the treatment period (Baseline up to Week 52). Neutralizing antibody positive – 1 or more positive samples (IL-17AA positive, IL-17FF positive, or both) at Baseline up to Week 52 (regardless of missing samples). ADAb positive / Neutralizing antibody negative – ADAb positive subjects who are 1) NAb negative for all available ADAb positive samples during the treatment period (Baseline up to Week 52) or 2) with only 1 missing NAb sample and all other evaluated ADAb positive samples are NAb negative during the treatment period (Baseline up to Week 52). Missing: More than one relevant NAb samples are missing, eg, inconclusive, missing or insufficient sample left for NAb testing. Only for subjects treated with BKZ.

Source: Efficacy Update ISAP Table 4-6

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

また、抗 BKZ 抗体（陽性、陰性）及び中和抗体（中和抗体陽性、抗 BKZ 抗体陽性／中和抗体陰性、抗 BKZ 抗体陰性）の発現状況が Week 52 の ASAS40 改善率に及ぼす影響を評価するための解析を実施した（ISI Update Section 6.3.1.2）。

2. 個々の試験結果の要約

axSpA を有する被験者に BKZ を投与した時の有効性を評価した個々の臨床試験の要約を本項に示した。各臨床試験の一覧を表 6-1 に示した。

AS0010 試験及び AS0011 試験の Final CSR にはデータベースロック日（AS0010 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、AS0011 試験：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの解析結果を示した。AS0014 試験の Week 16 Japan CSR にはデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの日本人被験者の解析結果を示した。

2.1 主要な有効性試験

2 つの第 III 相臨床試験（AS0010 試験及び AS0011 試験）の有効性主要及び副次評価項目並びにその他の有効性評価項目は同一であった。

本概要では、両試験の Week 52 までの有効性データを示した。

いずれの第 III 相臨床試験も有効性主要評価項目を達成した。すなわち、axSpA（nr-axSpA 及び 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。これらの改善は、TNFα 阻害薬による治療経験の有無に関わらず達成された。

また、いずれの第 III 相臨床試験もすべての主要な有効性副次評価項目（事前に規定した順序で検定）を達成した。すなわち、BKZ 投与により臨床的に意義のある改善が認められ、PBO との差は統計学的に有意であった。事前に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（FACIT-疲労等）にも、BKZ 投与後に臨床的に意義のある改善が認められた。

いずれの第 III 相臨床試験でも、52 週間の BKZ 160mg Q4W 投与により、axSpA の中核的な疾患徴候（脊椎痛、朝のこわばり、身体機能及び全体的な疾患活動性）及びその他の疾患ドメイン（炎症の客観的徴候、疲労、健康関連 QOL 及び仕事の生産性）に意義のある改善が認められた。BKZ 投与による治療効果は速やかであり、投与開始早期（初回投与後）の Week 1 又は 2 から認められ、Week 16 まで改善が持続した。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 まで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 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。

2.1.1 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する被験者を対象とした AS0010 試験 [AS0010 Week 24 CSR 及び AS0010 Final CSR]

AS0010 試験は欧州、米国及びアジアの被験者を対象とした国際共同試験であり、これらの地域の nr-axSpA 患者集団を反映するものであった。多くの被験者はポーランド（28.0%）、チェコ（20.9%）、スペイン（10.2%）、ドイツ（9.4%）及び米国（7.1%）から参加した。

合計 254 例が無作為化され、二重盲検期間を開始した（BKZ 160mg Q4W 群 128 例、PBO 群 126 例）。二重盲検期間を完了した被験者の割合は高く、BKZ 160mg Q4W 群（98.4%）及び PBO 群（93.7%）で同程度であった（AS0010 Final CSR Table 1.4.1）。

二重盲検期間を完了した 244 例のうち、PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 2 例が有害事象のため Week 16 で試験を中止し、維持期間に移行しなかった。BKZ 160mg Q4W 群では、二重盲検期間を完了したすべての被験者が維持期間に移行した（AS0010 Final CSR Table 1.4.1）。

合計 242 例が維持期間に移行した（BKZ 160mg Q4W 群 126 例、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 116 例）（AS0010 Final CSR Table 1.4.1）。

維持期間を完了した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群（87.5%）及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群（85.7%）で同程度であった。最も多く報告された維持期間の中止理由は、被験者による同意撤回（4.7%）であった（AS0010 Final CSR Table 1.4.1）。

全体的に、人口統計学的特性は投与群間で均衡しており、nr-axSpA が確定した患者集団から予測されるものであった。全被験者の平均年齢は 39.4 歳（範囲：18～76 歳）であった。女性（45.7%）と比較して男性（54.3%）の割合が高く、多くの被験者が白人（86.2%）であった。全体の体重及び BMI の平均値は、それぞれ 80.91kg 及び 27.42kg/m^2 であった（AS0010 Final CSR Table 3.1.1）。

ベースラインの疾患特性は、nr-axSpA 患者集団の特性（慢性的な背部痛を伴い、末梢関節炎、指趾炎、付着部炎、尋常性乾癬、ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患等のその他の疾患徴候を有し、標準治療を受けているにも関わらず疾病負荷が大きい）を反映していた。

ベースライン時の有効性評価項目の値は投与群間で均衡しており、本臨床試験の選択基準［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］と一致し、本臨床試験への組入れ時の疾患活動性を反映していた。全被験者のベースライン時の BASDAI 総スコアの平均値は 6.80（範囲：4.1～9.6）、BASDAI の脊椎の疼痛スコアの平均値は 7.5（範囲：4～10）、PGADA の平均値は 7.0（範囲：0～10）、全般の脊椎痛スコア（NRS に基づく）の平均値は 7.2（範囲：2～10）、BASFI スコアの平均値は 5.43（範囲：0.0～9.1）であった。hs-CRP の幾何平均値は 4.806mg/L（範囲：0.05～79.06mg/L）であった。ベースライン時の ASDAS 疾患活動性分類（ASDAS-CRP に基づく）は多くの被験者で「超高疾患活動性」（58.3%）又は「高疾患活動性」（40.2%）であり、ASDAS-CRP の平均値は 3.7133（範囲：1.959～5.513）であった（AS0010 Final CSR Table 3.2.1.1）。

スクリーニング時又はベースライン時に多く報告された axSpA の末梢及び関節外徴候の既往歴又は合併症は、末梢関節炎（40.9%）、付着部炎［32.7%、踵部の付着部炎（25.6%）を含む］及びぶどう膜炎（15.7%）であった（AS0010 Final CSR Table 5.3.1）。試験参加時の活動性ぶどう膜炎の合併は、本臨床試験の除外基準であった。

nr-axSpA に対する過去の治療薬の使用状況は、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で同様であった。全被験者のうち、過去に TNFα 阻害薬の治療経験があった被験者の割合は 10.6%であった。多くの被験者がベースライン時に NSAID を併用（74.8%）していた。csDMARD を併用していた被験者の割合は 24.0%［メトトレキサート（MTX）8.3%及びサラゾスルファピリジン 13.0%］、経口副腎皮質ステロイド薬を併用していた被験者の割合は 8.3%であり、鎮痛薬／オピオイドによる治療を受けていた被験者の割合は 16.5%であった（AS0010 Final CSR Table 3.3.1.1）。

BKZ 160mg Q4W 投与の結果、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で解析）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（$p<0.001$）が認められた。

主要評価項目及び主要な副次評価項目を固定順序検定法により解析した（AS0010 Week 24 CSR Figure 6-1）。検定手順は多重性を考慮し、両側有意水準 0.05 で、ファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールした。

Week 16 の有効性主要及び副次評価項目の結果は 2.1.1.1 項及び 2.1.1.2 項に示した。Week 52 までの経時的推移を含むその他の有効性評価項目の結果は 2.1.1.3 項に示した。本臨床試験のすべての結果は AS0010 Final CSR に示した。本臨床試験の日本人集団の被験者背景及び有効性の結果については 3.4.1 項に示した。

2.1.1.1 有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）

Week 16 の ASAS40 改善率［無作為化解析対象集団（RS）-NRI］を表 2-1 に示した。

有効性主要評価項目は達成された。Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群（21.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（47.7%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（$p<0.001$）。

ASAS40 の 4 つの各コンポーネント［PGADA のベースラインからの変化量、全般の脊椎痛スコア、BASFI スコア（身体機能）並びに BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア（炎症の指標）］は、いずれも Week 16 の全体的な ASAS40 改善率に寄与し、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大幅に改善した。BKZ 160mg Q4W 群の PBO 群に対する各コンポーネントの差は、PGADA −1.75、全般の脊椎痛スコア−1.63、BASFI スコア−1.48、BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア −1.73 であった。Week 16 の ASAS40 改善率の各コンポーネントの結果の詳細は AS0010 Week 24 CSR Section 8.1.2 に示した。

表 2-1　Week 16 の ASAS40 改善率−AS0010 試験（RS、NRI）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
ASAS40 改善率、n (%)	27 (21.4)	61 (47.7)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	20.4 13.5, 29.7	47.4 37.3, 57.7
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 p 値 [a]	— — —	3.51 2.00, 6.16 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Study participants with missing ASAS40 data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS40 data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted responder rate, odds ratio, and p value for the comparison of BKZ/PBO were calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP, and region.
Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.2.1

2.1.1.2　有効性副次評価項目

有効性副次評価項目の概要（RS）を表 2-2 に示した。

4 つの副次評価項目［Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量、Week 16 の MASES のベースラインからの変化量、Week 16 に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 Week 16 の ASAS40 改善率］を除くすべての副次評価項目を、事前に規定した検定順序に含めた。これらの 4 つの副次評価項目の検定については、検出力を設定しておらず、かつ多重性のコントロールを行っていないため、算出した P 値を名目上の p 値とした。

すべての順位付けされた有効性副次評価項目について、BKZ 投与後に臨床的に意義のある改善が認められ、その差は PBO と比較して統計学的に有意であった。また、Week 16 の BASMI スコア、Week 16 の MASES、Week 16 に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 Week 16 の ASAS40 改善率について、BKZ 投与後に臨床的に意義のある改善が認められ、その改善の程度は PBO と比較して大きかった。

- Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.55）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.07）で大きかった（p<0.001）
- Week 16 の ASAS20 改善率は、PBO 群（38.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（68.8%）で高かった（p<0.001）
- Week 16 の ASAS-PR 改善率は、PBO 群（7.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（25.8%）で高かった（p<0.001）

- Week 16 の ASDAS-MI 改善率は、PBO 群（7.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（27.3%）で高かった（p<0.001）
- Week 16 の ASAS5/6 改善率は、PBO 群（20.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（45.3%）で高かった（p<0.001）
- Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−0.91）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.39）で大きかった（p<0.001）
- Week 16 の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.71）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.51）で大きかった（p<0.001）
- Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−2.30）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−4.94）で大きかった（p<0.001）
- Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの増加（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（5.36）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（9.32）で大きかった（p<0.001）
- Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−0.11）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.44）で大きかった（名目上の p<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 の MASES のベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.12）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.16）で大きかった（名目上の p=0.014）
- 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）は、PBO 群（23.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（51.1%）で高かった（名目上の p<0.001）
- TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群（22.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（46.6%）で高かった（名目上の p<0.001）

表 2-2　有効性副次評価項目の概要−AS0010 試験（RS）

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
事前に規定した検定順序に含めた有効性副次評価項目 [a] (欠測値の補完方法) / 検定順序		
Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量 (reference-based MI)[b] / #2		
平均値 (標準誤差)	−1.51 (0.18)	−3.08 (0.20)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−1.55 (0.22)	−3.07 (0.21)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−1.51 (−2.04, −0.98)
p 値	—	<0.001
Week 16 の ASAS20 改善率 (NRI) / #3		
ASAS20 改善率、n (%)	48 (38.1)	88 (68.8)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	37.8 (28.4, 48.3)	69.2 (59.3, 77.6)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	3.69 (2.17, 6.26)
p 値	—	<0.001
Week 16 の ASAS-PR 改善率 (NRI) / #4		
ASAS-PR 改善率、n (%)	9 (7.1)	33 (25.8)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	7.5 (3.8, 14.5)	26.9 (18.7, 37.1)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	4.52 (2.06, 9.93)
p 値	—	<0.001

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
Week 16 の ASDAS-MI 改善率 (NRI) / #5		
ASDAS-MI 改善率、n (%)	9 (7.1)	35 (27.3)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	5.7 (2.6, 11.9)	24.6 (16.0, 36.0)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	5.4 (32.41, 12.23)
p 値	—	<0.001
Week 16 の ASAS5/6 改善率 (NRI) / #6		
ASAS5/6 改善率、n (%)	26 (20.6)	58 (45.3)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	20.8 (13.8, 30.2)	46.5 (36.4, 56.9)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	3.31 (1.87, 5.84)
p 値	—	<0.001
Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量 (reference-based MI)[b] / #7		
平均値 (標準誤差)	−0.98 (0.18)	−2.53 (0.21)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−0.91 (0.22)	−2.39 (0.21)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−1.48 (−1.99, −0.97)
p 値	—	<0.001
Week 16 の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 (reference-based MI)[b] / #8		
平均値 (標準誤差)	−1.7 (0.2)	−3.6 (0.3)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−1.71 (0.27)	−3.51 (0.25)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−1.80 (−2.42, −1.18)
p 値	—	<0.001
Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量 (reference-based MI)[b] / #9		
平均値 (標準誤差)	−2.5 (0.4)	−5.2 (0.4)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−2.30 (0.43)	−4.94 (0.42)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−2.63 (−3.66, −1.61)
p 値	—	<0.001
Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量 (reference-based MI)[b] / #10		
平均値 (標準誤差)	5.489 (0.692)	9.513 (0.742)
最小二乗平均値 (標準誤差)	5.36 (0.79)	9.32 (0.76)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	3.96 (2.08, 5.83)
p 値	—	<0.001
その他の有効性副次評価項目 (欠測値の補完方法)		
Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量 (MI)[b]		
平均値 (標準誤差)	−0.0791 (0.0637)	−0.4080 (0.0735)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−0.11 (0.08)	−0.44 (0.08)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−0.33 (−0.52, −0.14)
p 値[d]	—	<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 の MASES のベースラインからの変化量 (MI)[b,c]		
n	92	94
ベースライン		
平均値 (標準誤差)	4.87 (0.37)	4.82 (0.32)
中央値	4.00	4.00
最小値, 最大値	1.0, 13.0	1.0, 13.0
ベースラインからの変化量		
平均値 (標準誤差)	−1.3 (0.3)	−2.4 (0.3)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−1.11 (0.38)	−2.16 (0.37)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−1.06 (−1.88, −0.23)
p 値[d]	—	0.013
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) (NRI)[c]		
n	92	94
付着部炎が消失した被験者、n (%)	22 (23.9)	48 (51.1)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	18.9 (10.9, 30.8)	44.8 (31.7, 58.7)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	3.49 (1.84, 6.62)
p 値[d]		<0.001

	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128
TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率 (NRI)		
n	109	118
ASAS40 改善率、n (%)	25 (22.9)	55 (46.6)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	22.7 (14.9, 33.0)	47.4 (37.1, 58.0)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	3.08 (1.71, 5.54)
p 値 [d]	—	<0.001

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.

Note: For all continuous endpoints except the change from Baseline in BASMI and MASES index, missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using MI based on a reference based approach, in which the MI model was based on data from the PBO group. For the change from Baseline in BASMI and MASES index, study participants with missing data at Week 16 (including observed data after an intercurrent event that were set to missing) were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). For binary endpoints, study participants with missing data at Week <16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event (NRI).

Note: For continuous endpoints, the adjusted LS means, SE, Difference in LS means and CI, and p-value for the comparison of BKZ to PBO have been calculated using ANCOVA with treatment, MRI/CRP classification, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate. For binary endpoints, the adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of BKZ/PBO have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification, and region.

a A fixed sequence testing procedure was applied for the primary and key secondary endpoints (AS0010 Week 24 CSR Figure 6 1). The testing procedure accounted for multiplicity and controlled the family wise type I error rate at α=0.05 (2 sided).

b Decreases in BASDAI total score, BASFI, nocturnal spinal pain score, ASQoL total score, BASMI, and MASES index reflect improvement, while increases in SF-36 PCS score reflect improvement.

c MASES was assessed in the subgroup of study participants with enthesitis at Baseline (MASES index score >0).

d For the secondary endpoints not included in the predefined sequential testing procedure, the p values are nominal and not controlled for multiplicity.

Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, 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 Final CSR Table 8.2.10.1, AS0010 Final CSR Table 8.2.11.1, AS0010 Final CSR Table 8.3.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.3.2.1, AS0010 Final CSR Table 8.4.1

2.1.1.3 その他の有効性評価項目（Week 52 までの結果を含む）

Week 16 以外の時点で評価された有効性評価項目は探索的であり、すべての一覧は AS0010 Final CSR Section 4.1.3 に示した。最終解析に含まれるすべてのその他の有効性評価項目の結果は AS0010 Final CSR Section 8.3 に示した。

すべてのその他の有効性評価項目について、BKZ の治療効果は速やかに認められ、Week 52 まで経時的に維持又は更なる改善が認められた。一部のその他の有効性評価項目の結果を以下に示した。

2.1.1.3.1 ASAS40 改善率の経時的推移

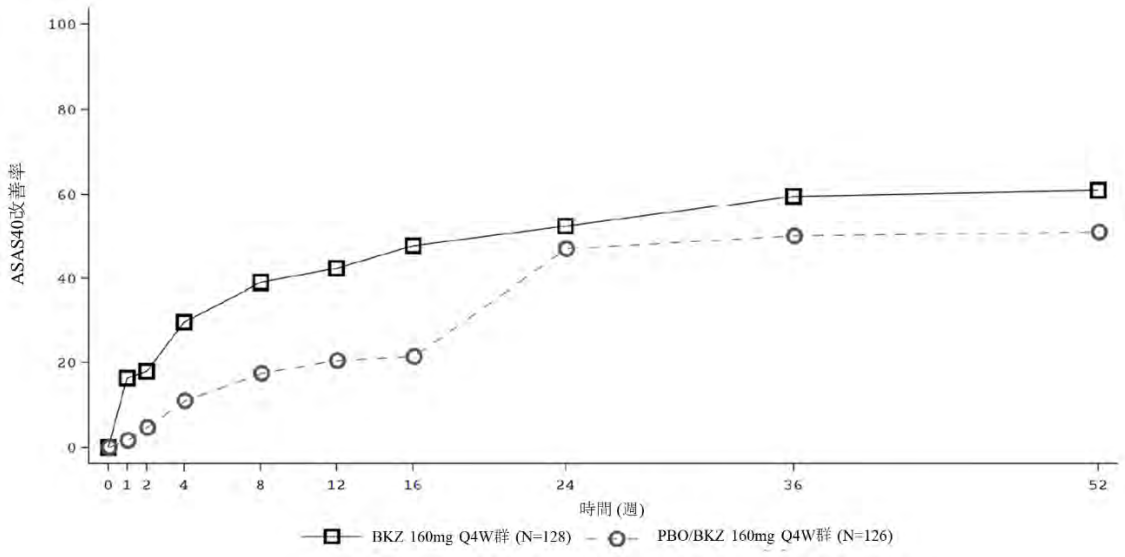
ASAS40 改善率の経時的推移（RS-NRI）を図 2-1 に示した。

ASAS40 改善率は、投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、PBO 群（1.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（16.4%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：3.05～59.58、名目上の p<0.001）（AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.3、AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.1）。

BKZ 160mg Q4W 群の ASAS40 改善率は Week 16（有効性主要評価項目の評価時点）まで上昇し、Week 16 の ASAS40 改善率は PBO 群（21.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（47.7%）で高かった（表 2-1、AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.3）。BKZ 160mg Q4W 群の ASAS40 改善率は、Week 16（47.7%）から Week 52（60.9%）にかけて更に上昇した（AS0010 Final CSR Table 8.4.3）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASAS40 改善率は Week 16（21.4%）から Week 24（46.8%）にかけて顕著に上昇し、Week 52（50.8%）まで更にわずかな上昇が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.3）。

図 2-1　ASAS40 改善率の経時的推移−AS0010 試験（RS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: At Week 16, study participants who had received BKZ 160mg Q4W continued on the same treatment, whereas study participants who had received placebo were re allocated to receive BKZ 160mg Q4W, with the final dose administered at Week 48 in both groups (Maintenance Period).
Data source: AS0010 Final CSR Figure 5

ASAS40 の 4 つの各コンポーネント［PGADA のベースラインからの変化量、全般の脊椎痛スコア、BASFI スコア（身体機能）並びに BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア（炎症の指標）］にも同様の傾向が認められた。BKZ 160mg Q4W 群では、投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、いずれのコンポーネントにも PBO 群と比較して大幅な改善が認められ（名目上の $p \leq 0.005$）、この改善は Week 16 まで持続した。BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16 から 52 にかけて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 24 までにベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者と同程度の改善が認められ、Week 52 まで更なる改善が認められた。結果の詳細は、それぞれ AS0010 Final CSR Section 8.3.12（BASDAI の質問 5 及び 6）、AS0010 Final CSR Section 8.3.13（BASFI スコア）、AS0010 Final CSR Section 8.3.18（PGADA）及び AS0010 Final CSR Section 8.3.19（全般の脊椎痛スコア）に示した。

2.1.1.3.2　ASAS20 改善率の経時的推移

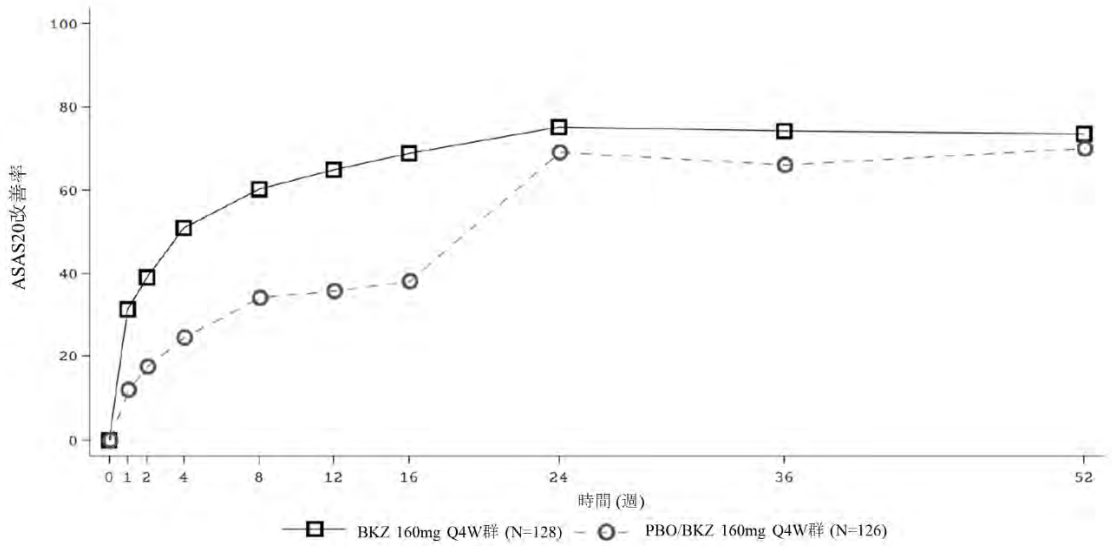
ASAS20 改善率の経時的推移（RS-NRI）を図 2-2 に示した。

ASAS20 改善率は、投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、PBO 群（11.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（31.3%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：1.80～6.79、名目上の $p<0.001$）（AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.5、AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.1）。

BKZ 160mg Q4W 群の ASAS20 改善率は Week 16 まで上昇し、Week 16 の ASAS20 改善率は PBO 群（38.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（68.8%）で高かった（表 2-2、AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.5）。BKZ 160mg Q4W 群の ASAS20 改善率は、Week 16（68.8%）から Week 52（73.4%）にかけて更にわずかな上昇が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.5）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASAS20 改善率は Week 16（38.1%）から Week 24（69.0%）にかけて顕著に上昇し、Week 52（69.8%）まで持続した（AS0010 Final CSR Table 8.4.5）。

図 2-2　ASAS20 改善率の経時的推移−AS0010 試験（RS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: At Week 16, study participants who had received BKZ 160mg Q4W continued on the same treatment, whereas study participants who had received placebo were re allocated to receive BKZ 160mg Q4W, with the final dose administered at Week 48 in both groups (Maintenance Period).
Data source: AS0010 Final CSR Figure 7

2.1.1.3.3　ASAS5/6 改善率の経時的推移

ASAS5/6 改善率は、Week 8（最初の評価時点）に PBO 群（14.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（40.6%）で高く、Week 16 でも PBO 群（20.6%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（45.3%）で高かった。BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16（45.3%）から Week 52（55.5%）まで更に ASAS5/6 改善率が上昇した（AS0010 Final CSR Table 8.4.6）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASAS5/6 改善率が Week 16（20.6%）から Week 24（47.6%）まで顕著に上昇し、Week 52（51.6%）まで更にわずかな上昇が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.6）。

2.1.1.3.4　ASDAS 疾患活動性分類の経時的推移

ASDAS 疾患活動性分類の定義を表 1-4 に示した。BKZ が ASDAS 疾患活動性分類に及ぼす経時的な効果の詳細は AS0010 Final CSR Section 8.3.8 に示した。

ベースライン時、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の多くの被験者が「高疾患活動性」（BKZ 160mg Q4W 群 41.4%及び PBO 群 38.9%、以下同順）及び「超高疾患活動性」（57.8%及び 58.7%）であり、「低疾患活動性」（0.8%及び 2.4%）及び「疾患活動性なし」（いずれも 0 例）の被験者は少数であった。BKZ 投与開始後、「超高疾患活動性」の被験者の割合は速やかに低下し、「低疾患活動性」又は「疾患活動性なし」の被験者の割合は顕著に上昇した（AS0010 Final CSR Table 8.4.9.2）。

臨床診療では、ASDAS 2.1 未満を達成することが、axSpA 患者の管理のために有益な治療目標であると考えられている。

ASDAS 疾患活動性分類では、ASDAS 1.3 以上 2.1 未満を「低疾患活動性」、ASDAS 1.3 未満を「疾患活動性なし」と呼ぶ。BKZ 160mg Q4W 群では、「低疾患活動性」の被験者の割合は Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）に 17.2%であり、Week 16 に 27.3%まで上昇し、Week 52 に 36.4%まで更に上昇した。「疾患活動性なし」の被験者の割合は Week 2 に 2.4%であり、Week 16 に 18.8%まで上昇し、Week 52 に 25.2%まで更に上昇した（AS0010 Final CSR Table 8.4.9.1）。

PBO 群では、「低疾患活動性」の被験者の割合は Week 2 に 6.6%であり、Week 16 に 14.7%まで上昇した。BKZ 投与へ切替え後は Week 52 に 26.5%まで上昇した。「疾患活動性なし」の被験者の割合は、Week 2 に 0.8%であり、Week 16 に 6.4%まで上昇した。BKZ 投与へ切替え後は Week 52 に 28.0%まで上昇した（AS0010 Final CSR Table 8.4.9.1）。

ASDAS 2.1 未満（「疾患活動性なし」及び「低疾患活動性」）の被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群では Week 2 に 17.2%であり、Week 16 に 46.1%まで上昇し、Week 52 に 53.9%まで更に上昇した。PBO 群では、Week 2 に 5.6%であり、Week 16 に 19.8%まで上昇した。BKZ 投与へ切替え後は Week 52 に 47.6%まで上昇した（AS0010 Posthoc Table 8.4.10.3B）。

2.1.1.3.5 ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の経時的推移

ベースライン時の ASDAS-CRP の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群（3.75）及び PBO 群（3.68）で同程度であった。投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）の ASDAS-CRP のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−0.34）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.91）で大きかった（AS0010 Final CSR Table 8.4.8）。

BKZ 160mg Q4W 群の ASDAS-CRP はベースラインから Week 16 まで更に減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−0.64）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.49）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−1.06～−0.59、名目上の $p<0.001$）（AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.8、AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.1）。BKZ 160mg Q4W 群では、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−1.49）から Week 52（−1.81）まで更に減少した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−0.64）から Week 24（−1.45）にかけて顕著に減少し、Week 52（−1.64）まで更に減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.8、AS0010 Final CSR Figure 10）。

2.1.1.3.6 BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

BASDAI 総スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 1 に PBO 群（−0.75）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.37）で大きかった（AS0010 Final CSR Table 8.4.11.1）。

BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI 総スコアはベースラインから Week 16 まで更に減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−1.51）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.07）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−3.07）から Week 52（−3.85）まで更に減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.11.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−1.51）から Week 24（−3.15）にかけて顕著に減少し、Week 52（−3.45）まで更にわずかな減少が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.11.1）。

2.1.1.3.7 BASDAI50 改善率の経時的推移

有効性評価項目である BASDAI50 は、BASDAI 総スコアがベースライン時と比較して 50%以上減少した場合に改善を達成したと定義される。

BASDAI50 改善率は、投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の 2 回目の評価時点）で、PBO 群（4.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（18.0%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：1.76～11.69、名目上の p=0.002）（AS0010 Final CSR Table 8.4.12、AS0010 Final CSR Table 8.4.1）。

BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI50 改善率は Week 16 まで上昇し、Week 16 の BASDAI50 改善率は PBO 群（21.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（46.9%）で高かった。BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI50 改善率は Week 16（46.9%）から Week 52（53.9%）まで更に上昇した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASDAI50 改善率は Week 16（21.4%）から Week 24（46.0%）にかけて顕著に上昇し、Week 52（49.2%）まで更にわずかな上昇が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.12）。

2.1.1.3.8 BASDAI の質問 5 及び 6（朝のこわばりの強さに関する質問）のスコアのベースラインからの変化量の経時的推移

BASDAI の質問 5 及び 6 のスコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 1 に PBO 群（−0.99）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.66）で大きかった（AS0010 Final CSR Table 8.4.13）。

BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI の質問 5 及び 6 のスコアはベースラインから Week 16 まで減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−1.86）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.63）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、BASDAI の質問 5 及び 6 のスコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−3.63）から Week 52（−4.47）まで更に減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.13）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASDAI の質問 5 及び 6 のスコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−1.86）から Week 24（−3.50）にかけて顕著に減少し、Week 52（−4.10）まで更に減少が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.13）。

2.1.1.3.9 BASFI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

BASFI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 1 に PBO 群（−0.07）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.94）で大きかった（AS0010 Final CSR Table 8.4.14.1）。

BKZ 160mg Q4W 群の BASFI スコアはベースラインから Week 16 まで更に減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−0.98）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.53）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、BASFI スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−2.53）から Week 52（−3.02）まで更に減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.14.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASFI スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−0.98）から Week 24（−2.26）にかけて顕著に減少し、Week 52（−2.61）まで更にわずかな減少が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.14.1）。

2.1.1.3.10 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 に基づき評価）の経時的推移

ベースラインに付着部炎を有する被験者を対象に、MASES に基づき評価した付着部炎が消失した被験者の割合は、Week 8 に PBO 群（16.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（33.0%）で高かった（AS0010 Final CSR Table 8.4.15.2）。

BKZ 160mg Q4W 群の付着部炎が消失した被験者の割合は Week 16 まで上昇し、Week 16 に PBO 群（23.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（51.1%）で高かった。BKZ 160mg Q4W 群では、付着部炎が消失した被験者の割合は Week 16（51.1%）及び Week 52（54.3%）で同程度であった（AS0010 Final CSR Table 8.4.15.2）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、付着部炎が消失した被験者の割合は Week 16（23.9%）から Week 24（43.5%）にかけて顕著に上昇し、Week 52（44.6%）まで持続した（AS0010 Final CSR Table 8.4.15.2）。

2.1.1.3.11 BASMI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

ベースラインの BASMI スコアは、BKZ 160mg Q4W 群（2.9418）及び PBO 群（2.9816）で同程度であった。BASMI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、Week 8（BASMI の最初の評価時点）に PBO 群（−0.0091）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.3171）で大きかった（AS0010 Final CSR Table 8.4.16.1）。

Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−0.0791）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.4080）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、BASMI スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−0.4080）から Week 52（−0.5892）まで更に減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.16.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASMI スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−0.0791）から Week 24（−0.3585）にかけて顕著に減少し、Week 52（−0.4116）まで持続した（AS0010 Final CSR Table 8.4.16.1）。

2.1.1.3.12 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の経時的推移

疲労は axSpA の重要な症状と認識され、ASAS-Outcome Measures in Rheumatology（OMERACT）が主導する axSpA を対象とした臨床試験では、必ず評価しなければならない項目の 1 つに含まれている。FACIT-疲労サブスケールは、多くの慢性疾患（関節リウマチ、PsA 及び axSpA 等のリウマチ疾患を含む）に認められる疲労の評価に用いられており、2 つの主要な第 III 相臨床試験でも用いた。UCB による最近の定性的調査では、axSpA を評価する上での疲労の重要性が確認され、FACIT-疲労サブスケールが、axSpA 患者が感じる疲労の様々な側面を適切に網羅し、その精神測定学的特性の解析も axSpA の評価を支持するものであることが示されている（Revicki et al, 2011）。

ベースライン時の FACIT-疲労サブスケールのスコアの平均値は、BKZ 160mg Q4W 群 29.5、PBO 群 30.6 であり（AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.23）、米国の一般的な集団と比較して強い疲労が認められた（Cella et al, 2002）。FACIT-疲労サブスケールのスコアの増加は、疲労の改善を示唆する。各投与群の 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の平均値は、Week 4（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）から Week 16 にかけて増加し、特に BKZ 160mg Q4W 群では各評価時点で PBO 群と比較して大きな増加が認められた。Week 16 の 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の平均値は、PBO 群（3.9）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（8.5）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：2.11～6.21、名目上の p<0.001）（AS0010 Final CSR Table 8.4.23、AS0010 Final CSR Table 8.4.1）。

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の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群（Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者）共に Week 16 から 52 にかけて更に増加し、Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は同程度であった（BKZ 160mg Q4W 群で 10.9、PBO/BKZ 160mg Q4W 群で 9.2）（AS0010 Final CSR Table 8.4.23）。

2.1.1.3.13 Week 16 及び 52 の WPAI-SHP のベースラインからの変化量

確立された患者報告型の質問票である WPAI-SHP（Reilly et al, 1993）を用い、nr-axSpA を有する被験者の仕事の生産性及び活動の障害に及ぼす BKZ 160mg Q4W 投与の影響を評価した。

ベースライン時の WPAI-SHP の平均値は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で同程度であった。WPAI-SHP の下位尺度のうち、健康問題のため仕事ができなかった時間の割合は BKZ 160mg Q4W 群 12.78 及び PBO 群 11.60（以下同順）、健康問題が仕事の生産性に影響した割合は 49.19 及び 47.14、健康問題のため仕事全体に支障が生じた割合は 52.18 及び 49.06、並びに健康問題のため日常の活動に支障が生じた割合は 57.27 及び 53.41 であった（AS0010 Final CSR Table 8.4.31）。

Week 16（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）の WPAI-SHP のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった。健康問題のため仕事ができなかった時間の割合のベースラインからの減少の平均値は BKZ 160mg Q4W 群−1.38 及び PBO 群 2.81（以下同順）（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−11.09～5.05、名目上の p=0.461）、健康問題が仕事の生産性に影響した割合のベースラインからの減少の平均値は−24.49 及び−14.14（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−16.36～−3.46、名目上の p=0.003）、健康問題のため仕事全体に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は−26.51 及び−14.12（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−17.96～−4.55、名目上の p=0.001）、並びに健康問題のため日常の活動に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は−24.33 及び−9.66（最小二乗平均の差

の 95%信頼区間：−18.32～−6.64、名目上の p<0.001）であった（AS0010 Final CSR Table 8.4.31、AS0010 Final CSR Table 8.4.1）。

BKZ 160mg Q4W 群では、Week 52 の WPAI-SHP のベースラインからの減少の平均値は Week 16 から改善し続け、健康問題のため仕事ができなかった時間の割合のベースラインからの減少の平均値は−8.57、健康問題が仕事の生産性に影響した割合のベースラインからの減少の平均値は−30.32、健康問題のため仕事全体に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は−31.72、及び健康問題のため日常の活動に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は−33.55 であった。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、WPAI-SHP のベースラインからの減少の平均値は Week 16 から Week 52 まで改善し、投与切替え後の WPAI-SHP の改善が示唆された。Week 52 の健康問題のため仕事ができなかった時間の割合のベースラインからの減少の平均値は−4.68、健康問題が仕事の生産性に影響した割合のベースラインからの減少の平均値は−25.63、健康問題のため仕事全体に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は−24.48、及び健康問題のため日常の活動に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は−27.69 であった（AS0010 Final CSR Table 8.4.31）。

2.1.1.3.14 PGADA のベースラインからの変化量の経時的推移

PGADA のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 1 に PBO 群（−0.4）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.5）で大きかった（AS0010 Final CSR Table 8.4.18）。

BKZ 160mg Q4W 群の PGADA はベースラインから Week 16 まで更に減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−1.4）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.2）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、PGADA のベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−3.2）から Week 52（−4.1）まで更に減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.18）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、PGADA のベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−1.4）から Week 24（−3.4）にかけて顕著に減少し、Week 52（−3.8）まで更にわずかな減少が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.18）。

2.1.1.3.15 NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 1 に PBO 群（−0.5）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.6）で大きかった（AS0010 Final CSR Table 8.4.20.1）。

BKZ 160mg Q4W 群の夜間の脊椎痛スコアはベースラインから Week 16 まで更に減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−1.7）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.6）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−3.6）から Week 52（−4.3）まで更に減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.20.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−1.7）から Week 24（−3.5）にかけて顕著に減少し、Week 52（−4.1）まで更に減少が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.20.1）。

2.1.1.3.16 NRS に基づく全般の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

NRS に基づく全般の脊椎痛スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 1 に PBO 群（−0.6）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.6）で大きかった（AS0010 Final CSR Table 8.4.19）。

BKZ 160mg Q4W 群の全般の脊椎痛スコアはベースラインから Week 16 まで更に減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−1.7）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.4）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、全般の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−3.4）から Week 52（−4.2）まで更に減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.19）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、全般の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−1.7）から Week 24（−3.5）にかけて顕著に減少し、Week 52（−3.9）まで更にわずかな減少が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.19）。

2.1.1.3.17 高感度 C 反応性蛋白のベースラインからの変化量の経時的推移

hs-CRP の血清中濃度を用い、nr-axSpA を有する被験者の全身性炎症の客観的指標に及ぼす BKZ 160mg Q4W 投与の影響を評価した。

hs-CRP のベースライン値に対する幾何平均比は、投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、PBO 群（0.882）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.445）で低下（すなわち改善）した（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−6.99～−2.94、名目上の p<0.001）（AS0010 Final CSR Table 8.4.21、AS0010 Final CSR Table 8.4.1）。Week 16 の hs-CRP のベースライン値に対する幾何平均比は、Week 2 と同程度に維持されており、PBO 群（0.721）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.438）で低かった。

BKZ 160mg Q4W 群では、Week 52 の hs-CRP のベースライン値に対する幾何平均比（0.361）は Week 16（0.438）と同程度であった。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 24 の hs-CRP のベースライン値に対する幾何平均比（0.467）は Week 16（0.721）と比較して顕著に低下し、Week 52（0.402）まで更にわずかな低下が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.21）。

2.1.1.3.18 SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の経時的推移

SF-36 の PCS のベースラインからの増加（すなわち改善）の平均値は、Week 8（最初の評価時点）及び Week 16 共に PBO 群（Week 8 に 4.347、Week 16 に 5.494）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（Week 8 に 7.752、Week 16 に 9.536）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の平均値が Week 16（9.536）から Week 52（12.175）まで更に増加した（AS0010 Final CSR Table 8.4.22.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の平均値が Week 16（5.494）から Week 24（10.067）にかけて顕著に増加し、Week 52（11.443）まで更にわずかな増加が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.22.1）。

2.1.1.3.19 Week 52 までの ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの変化量（MRI サブスタディ）

ASspiMRI-a（Berlin 改訂）は、axSpA に関連する脊椎の炎症の客観的な評価項目であり、任意の MRI サブスタディへの参加に同意した被験者を対象に評価した。ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの変化量は、ベースライン前のいずれかの時点及び Week 16 来院の前後 3 週間以内に、評価可能な脊椎の MRI 検査結果を有する被験者（BKZ 160mg Q4W 群 79 例、PBO 群 67 例）を対象に算出し、評価した（AS0010 Final CSR Table 8.4.27.1）。

ベースライン時の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアの平均値［欠測値の補完を行わないデータ（OC）］は、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に 1.58 と同じであった。いずれの投与群でも平均値が低いことは、nr-axSpA を有する被験者集団の特性から予測された結果であった（AS0010 Final CSR Table 8.4.27.1）。Week 16 の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群で−0.36 及び PBO 群で 0.03 であった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−0.97～0.05、名目上の p=0.077）。BKZ 160mg Q4W 群では、ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの減少の平均値が Week 16（−0.36）から Week 52（−0.70）までわずかに改善した（AS0010 Final CSR Table 8.4.27.1、AS0010 Final CSR Table 8.4.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの減少の平均値が Week 16（0.03）から Week 52（−0.35）にかけて改善を示した（AS0010 Final CSR Table 8.4.27.1）。

2.1.1.3.20 Week 52 までの SPARCC 指数のベースラインからの変化量（MRI サブスタディ）

SPARCC は、axSpA に関連する仙腸関節の炎症の客観的な評価項目であり、任意の MRI サブスタディへの参加に同意した被験者を対象に評価した。SPARCC 指数のベースラインからの変化量は、ベースライン前のいずれかの時点及び Week 16 来院の前後 3 週間以内に、評価可能な仙腸関節の MRI 検査結果を有する被験者（BKZ 160mg Q4W 群 82 例、PBO 群 70 例）を対象に算出し、評価した（AS0010 Final CSR Table 8.4.28.1）。

ベースライン時の SPARCC 指数の平均値は、PBO 群（9.79）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（8.02）で低かった（AS0010 Final CSR Table 8.4.28.1）。Week 16 の SPARCC 指数のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群（−1.56）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−6.15）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−8.28～−3.16、名目上の p<0.001）。BKZ 160mg Q4W 群では、SPARCC 指数のベースラインからの減少の平均値が Week 16（−6.15）から Week 52（−7.57）まで更に改善した（AS0010 Final CSR Table 8.4.28.1、AS0010 Final CSR Table 8.4.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、SPARCC 指数のベースラインからの減少の平均値が Week 16（−1.56）から Week 52（−6.38）にかけて顕著に改善した（AS0010 Final CSR Table 8.4.28.1）。

2.1.1.4 部分集団解析

有効性主要評価項目である Week 16 の ASAS40 改善率（AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.2.5、Table 8.1.4）及び主要な有効性副次評価項目である Week 16 の ASDAS-MI 改善率（AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.4.5）について、以下の部分集団で部分集団解析を実施した。

- 年齢（45 歳未満、45 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種 1（黒人、白人、その他）
- 人種 2（白人、アジア人、その他）
- 地域（西欧／北米、東欧、アジア）
- 罹病期間（2 年未満、2 年以上）
- BMI（kg/m^2）（18.5 未満、18.5 以上 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上）
- hs-CRP（5mg/L 以下、5mg/L 超）
- MRI/CRP カテゴリー（MRI+/CRP+、MRI+/CRP−、MRI−/CRP+）
- TNFα 阻害薬による治療経験の有無（あり、なし）
- csDMARD の併用の有無（あり、なし）
- ASDAS 疾患活動性分類（ASDAS-CRP が 1.3 未満、1.3 以上 2.1 以下、2.1 超 3.5 以下、3.5 超）
- HLA-B27 発現状況（陽性、陰性）
- 被験者の組入れ時点（COVID-19 の世界的流行前、流行中）
- Week 16 来院時点（COVID-19 の世界的流行前、流行中）

被験者の組入れ時期及び Week 16 来院の実施時期別（COVID-19 の世界的流行前及び流行中）の部分集団は、ASAS40 改善率の部分集団解析で用いた。

また、抗 BKZ 抗体の発現状況（陽性、陰性、欠測）が Week 16（BKZ 160mg Q4W 群のみ）及び Week 52（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群）の ASAS40 改善率へ及ぼす影響を解析した（AS0010 Week 24 CSR Table 21.4.1、AS0010 Final CSR Table 21.4.1）。

Pool EA1 を対象とした部分集団解析では Week 16 の ASAS40 改善率（3.3.1 項）及び ASDAS-MI 改善率（3.3.2 項）を評価した。Pool EA2 を対象とした部分集団解析では Week 52 の ASAS40 改善率（3.3.3 項）を評価した。

ASAS40 改善率

全体集団の Week 52 までの ASAS40 改善率の経時的推移については 2.1.1.3.1 項に示した。

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。ASAS40 改善率の BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群の差は、女性（BKZ 160mg Q4W 群 34.5%及び PBO 群 21.3%、以下同順）、45 歳以上（23.8%及び 10.3%）、BMI 30kg/m^2 以上（28.1%及び 23.1%）及び西欧／北米の被験者（42.5%及び 28.6%）では若干小さかった（AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.4）。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。

Week 16 の ASAS40 改善率は、BKZ 160mg Q4W 群の抗 BKZ 抗体陰性被験者［101 例中 52 例（51.5%）］と比較して陽性被験者［18 例中 5 例（27.8%）］で低かった（AS0010 Week 24 CSR Table 21.4.1）。

Week 16 及び 52 に抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して陽性被験者で改善率は低かったが、Week 52 の ASAS40 改善率は、抗 BKZ 抗体陽性被験者及び陰性被験者共に 53%超であり、この抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して陽性被験者で改善率が低くなるという結果は PBO/BKZ 160mg Q4W 群では認められなかった。全体的に、抗 BKZ 抗体発現状況が有効性に及ぼす臨床的に意義のある影響はないと考えられる（AS0010 Final CSR Table 21.4.4）。

ASDAS-MI 改善率

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）、Week 16 の ASAS40 改善率の部分集団解析の結果と一致した。

部分集団解析のすべての結果は AS0010 Week 24 CSR Section 8.4 に示した。

2.1.1.5 結論

AS0010 試験は欧州、米国及びアジアの被験者を対象とした第 III 相国際共同試験であり、これらの地域の nr-axSpA 患者集団を反映するものであった。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で均衡しており、中等度～重度の nr-axSpA 成人患者集団（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。ベースライン時、被験者は慢性的な背部痛を伴い、末梢関節炎、指趾炎、付着部炎、尋常性乾癬、ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患等のその他の疾患徴候を有し、標準治療を受けているにも関わらず疾病負荷が大きかった。

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 試験は主要目的を達成した。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。COVID-19 の世界的流行による ASAS40 改善率への影響はなかった。COVID-19 フリー解析対象集団を対象に解析した ASAS40 改善率及び Week 16 来院の時期別に解析した ASAS40 改善率の結果では、主要解析と同様の PBO を上回る BKZ による改善が認められた。

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、Week 16 に PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で意義のある改善が認められた。また、FACIT-疲労サブスケールのスコアにより評価した疲労についても、Week 16 に PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きな改善が認められた。

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 まで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、nr-axSpA を有する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 に認められたこれらの臨床的改善は Week 52 まで持続又は更なる改善が認められた。

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、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、BKZ 投与後に炎症の抑制が持続した。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、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。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く、他の BKZ の臨床試験の結果を加えた評価が必要である。

2.1.2　強直性脊椎炎を有する被験者を対象としたAS0011試験［AS0011 Week 24 CSR及びAS0011 Final CSR］

AS0011試験は欧州、米国及びアジアの被験者を対象とした国際共同試験であり、これらの地域のAS患者集団を反映するものであった。多くの被験者はポーランド（26.2%）、チェコ（16.9%）、中国（13.3%）、ドイツ（11.1%）及びスペイン（10.2%）から参加した。

合計332例が無作為化され、二重盲検期間を開始した（BKZ 160mg Q4W群221例、PBO群111例）。二重盲検期間を完了した被験者の割合は高く、BKZ 160mg Q4W群（96.4%）及びPBO群（98.2%）で同程度であった。

二重盲検期間を完了した322例のうち、BKZ 160mg Q4W群の3例（1.4%）がWeek 16で試験を中止し、維持期間に移行しなかった。中止理由は被験者による同意撤回（2例）及び有害事象（1例）であった。PBO/BKZ 160mg Q4W群では、二重盲検期間を完了したすべての被験者が維持期間に移行した（AS0011 Final CSR Table 1.4.1）。

合計319例が維持期間に移行した（BKZ 160mg Q4W群210例、PBO/BKZ 160mg Q4W群109例）（AS0011 Final CSR Table 1.4.1）。

維持期間を完了した被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W群（88.7%）及びPBO/BKZ 160mg Q4W群（91.9%）で同程度であった。最も多く報告された維持期間の中止理由は、有害事象（3.3%）であった（AS0011 Final CSR Table 1.4.1）。

全体的に、人口統計学的特性は投与群間で均衡しており、ASが確定した患者集団から予測されるものであった。全被験者の平均年齢は40.4歳（範囲：19～80歳）であり、多くの被験者が男性（72.3%）及び白人（80.4%）であった。全体の体重及びBMIの平均値は、それぞれ80.43kg及び26.86kg/m^2であった（AS0011 Final CSR Table 3.1.1）。

ベースラインの疾患特性は、AS患者集団の特性（慢性的な背部痛を伴い、末梢関節炎、指趾炎、付着部炎、尋常性乾癬、ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患等のその他の疾患徴候を有し、標準治療を受けているにも関わらず疾病負荷が大きい）を反映していた。

ベースライン時の有効性評価項目の値は投与群間で均衡しており、本臨床試験の選択基準［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］と一致し、本臨床試験への組入れ時の疾患活動性を反映していた。全被験者のベースライン時のBASDAI総スコアの平均値は6.47（範囲：3.7～9.4）、BASDAIの脊椎の疼痛スコアの平均値は7.4（範囲：4～10）、PGADAの平均値は6.7（範囲：0～10）、全般の脊椎痛スコア（NRSに基づく）の平均値は7.2（範囲：2～10）、BASFIスコアの平均値は5.24（範囲：0.0～9.6）であった。hs-CRPの幾何平均値は6.600mg/L（範囲：0.05～105.41mg/L）であった。ベースライン時のASDAS疾患活動性分類（ASDAS-CRPに基づく）は多くの被験者で「超高疾患活動性」（59.3%）又は「高疾患活動性」（39.5%）であり、ASDAS-CRPの平均値は3.7156（範囲：1.792～6.018）であった（AS0011 Final CSR Table 3.2.1.1）。

スクリーニング時又はベースライン時に多く報告されたaxSpAの末梢及び関節外徴候の既往歴又は合併症は、末梢関節炎（36.7%）、付着部炎［26.5%、踵部の付着部炎（18.7%）を含む］及びぶどう膜炎（17.2%）であった（AS0011 Week 24 CSR Table 5.3.1）。試験参加時の活動性ぶどう膜炎の合併は、本臨床試験の除外基準であった。

ASに対する過去の治療薬の使用状況は、BKZ 160mg Q4W群及びPBO群で同様であった。全被験者のうち、過去にTNFα阻害薬の治療経験があった被験者の割合は16.3%であった。多くの被験

者がベースライン時に NSAID を併用（79.8%）していた。csDMARD を併用していた被験者の割合は 20.2%（MTX 3.6%及びサラゾスルファピリジン 16.0%）、経口副腎皮質ステロイド薬を併用していた被験者の割合は 6.9%であり、鎮痛薬／オピオイドによる治療を受けていた被験者の割合は 13.6%であった（AS0011 Final CSR Table 3.3.1.1）。

BKZ 160mg Q4W 投与の結果、有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率、p<0.001）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で解析、p≤0.006）において、Week 16 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。これらの有効性評価項目における改善は Week 52 まで持続又は更なる改善が認められた。

主要評価項目及び主要な副次評価項目を固定順序検定法により解析した（AS0011 Week 24 CSR Figure 6-1）。検定手順は多重性を考慮し、両側有意水準 0.05 で、ファミリーワイズの第 1 種の過誤をコントロールした。

Week 16 の有効性主要及び副次評価項目の結果は 2.1.2.1 項及び 2.1.2.2 項に示した。Week 52 までの経時的推移を含むその他の有効性評価項目の結果は 2.1.2.3 項に示した。本臨床試験のすべての結果は AS0011 Final CSR に示した。本臨床試験の日本人集団の被験者背景及び有効性の結果については 3.4.2 項に示した。

2.1.2.1　有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）

Week 16 の ASAS40 改善率（RS-NRI）を表 2-3 に示した。

有効性主要評価項目は達成された。Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群（22.5%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（44.8%）で高く、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差が認められた（p<0.001）。

ASAS40 の 4 つの各コンポーネント［PGADA のベースラインからの変化量、全般の脊椎痛スコア、BASFI スコア（身体機能）並びに BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア（炎症の指標）］は、いずれも Week 16 の全体的な ASAS40 改善率に寄与し、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大幅に改善した。BKZ 160mg Q4W 群の PBO 群に対する各コンポーネントの差は、PGADA −1.28、全般の脊椎痛スコア−1.43、BASFI スコア−1.05、BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア −1.13 であった。Week 16 の ASAS40 改善率の各コンポーネントの結果の詳細は AS0011 Week 24 CSR Section 8.1.2 に示した。

表 2-3　Week 16 の ASAS40 改善率−AS0011 試験（RS、NRI）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
ASAS40 改善率、n (%)	25 (22.5)	99 (44.8)
調整した改善率 [a] 95%信頼区間	19.8 12.9, 29.2	41.5 33.3, 50.3
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間 p 値 [a]	— — —	2.88 1.71, 4.87 <0.001

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.
Note: Study participants with missing ASAS40 data at Week 16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing ASAS40 data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event.
a Adjusted responder rate, odds ratio, and p-value for the comparison of BKZ/PBO were calculated using logistic regression with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region.
Data sources: AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.2.1

2.1.2.2 有効性副次評価項目

有効性副次評価項目の概要（RS）を表 2-4 に示した。

2 つの副次評価項目［Week 16 の MASES のベースラインからの変化量及び Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合（MASES）］を除くすべての副次評価項目を、事前に規定した検定順序に含めた。これらの 2 つの副次評価項目の検定については、検出力を設定しておらず、かつ多重性のコントロールを行っていないため、名目上の p 値を算出した。

すべての順位付けされた有効性副次評価項目について、BKZ 投与後に臨床的に意義のある改善が認められ、その差は PBO と比較して統計学的に有意であった。また、Week 16 の MASES 及び Week 16 に付着部炎が消失した被験者の割合（MASES）について、BKZ 投与後に臨床的に意義のある改善が認められ、その改善の程度は PBO と比較して大きかった。

- TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率は、PBO 群（23.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（45.7%）で高かった（p<0.001）
- Week 16 の ASAS20 改善率は、PBO 群（43.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（66.1%）で高かった（p<0.001）
- Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.70）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.74）で大きかった（p<0.001）
- Week 16 の ASAS-PR 改善率は、PBO 群（7.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（24.0%）で高かった（p<0.001）
- Week 16 の ASDAS-MI 改善率は、PBO 群（5.4%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（25.8%）で高かった（p<0.001）
- Week 16 の ASAS5/6 改善率は、PBO 群（18.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（49.3%）で高かった（p<0.001）
- Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−0.95）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.00）で大きかった（p<0.001）
- Week 16 の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.68）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.16）で大きかった（p<0.001）
- Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−3.07）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−4.59）で大きかった（p<0.001）
- Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの増加（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（5.17）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（8.54）で大きかった（p<0.001）
- Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−0.17）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.45）で大きかった（p=0.006）
- ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の MASES のベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.04）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.12）で大きかった（名目上の p=0.003）
- 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）は、PBO 群（32.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（51.5%）で高かった（名目上の p=0.006）

表 2-4 有効性副次評価項目の概要−AS0011 試験（RS）

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
事前に規定した検定順序に含めた有効性副次評価項目 [a] (欠測値の補完方法) / 検定順序		
TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率 (NRI) / #2		
n	94	184
ASAS40 改善率、n (%)	22 (23.4)	84 (45.7)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	22.2 (14.8, 31.9)	44.4 (36.8, 52.3)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	2.80 (1.59, 4.93)
p 値	—	<0.001
Week 16 の ASAS20 改善率 (NRI) / #3		
ASAS20 改善率、n (%)	48 (43.2)	146 (66.1)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	38.6 (28.7, 49.5)	62.6 (54.1, 70.3)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	2.66 (1.65, 4.28)
p 値	—	<0.001
Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量 (reference-based MI)[b] / #4		
平均値 (標準誤差)	−1.89 (0.18)	−2.90 (0.14)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−1.70 (0.21)	−2.74 (0.17)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−1.04 (−1.48, −0.59)
p 値	—	<0.001
Week 16 の ASAS-PR 改善率(NRI) / #5		
ASAS-PR 改善率、n (%)	8 (7.2)	53 (24.0)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	5.7 (2.6, 11.9)	20.4 (13.9, 28.9)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	4.26 (1.93, 9.39)
p 値	—	<0.001
Week 16 の ASDAS-MI 改善率 (NRI) / #6		
ASDAS-MI 改善率、n (%)	6 (5.4)	57 (25.8)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	4.4 (1.9, 10.1)	23.0 (16.2, 31.5)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	6.47 (2.67, 15.65)
p 値	—	<0.001
Week 16 の ASAS5/6 改善率 (NRI) / #7		
ASAS5/6 改善率、n (%)	21 (18.9)	109 (49.3)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	15.9 (9.8, 24.5)	45.1 (36.6, 53.9)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	4.36 (2.51, 7.57)
p 値	—	<0.001
Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量 (reference-based MI) [b] / #8		
平均値 (標準誤差)	−1.09 (0.16)	−2.16 (0.14)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−0.95 (0.20)	−2.00 (0.16)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−1.05 (−1.48, −0.63)
p 値	—	<0.001
Week 16 の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 (reference-based MI) [b] / #9		
平均値 (標準誤差)	−1.9 (0.2)	−3.3 (0.2)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−1.68 (0.25)	−3.16 (0.20)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−1.48 (−2.00, −0.96)
p 値	—	<0.001
Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量 (reference-based MI) [b] / #10		
平均値 (標準誤差)	−3.2 (0.3)	−4.9 (0.3)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−3.07 (0.41)	−4.59 (0.32)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−1.52 (−2.36, −0.68)
p 値	—	<0.001
Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量 (reference-based MI) [b] / #11		
平均値 (標準誤差)	5.871 (0.763)	9.313 (0.598)
最小二乗平均値 (標準誤差)	5.17 (0.82)	8.54 (0.67)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	3.38 (1.67, 5.09)
p 値	—	<0.001
Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量(reference-based MI) [b] / #12		
平均値 (標準誤差)	−0.1750 (0.0858)	−0.4727 (0.0583)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−0.17 (0.09)	−0.45 (0.07)

	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−0.28 (−0.47, −0.08)
p 値	—	0.006
その他の有効性副次評価項目 (欠測値の補完方法)		
ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の MASES のベースラインからの変化量 (MI)[b,c]		
n	67	132
ベースライン		
平均値 (標準誤差)	4.40 (0.33)	4.18 (0.25)
中央値	4.00	3.00
最小値, 最大値	1.0, 13.0	1.0, 12.0
ベースラインからの変化量		
平均値 (標準誤差)	−1.5 (0.3)	−2.4 (0.2)
最小二乗平均値 (標準誤差)	−1.04 (0.33)	−2.12 (0.26)
PBO 群に対する差 (95%信頼区間)	—	−1.08 (−1.79, −0.37)
p 値[d]	—	0.003
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) (NRI)[c]		
n	67	132
付着部炎が消失した被験者、n (%)	22 (32.8)	68 (51.5)
調整した改善率 (%) (95%信頼区間)	23.9 (14.5, 36.9)	43.8 (33.1, 55.0)
PBO 群に対するオッズ比 (95%信頼区間)	—	2.47 (1.30, 4.68)
p 値[d]	—	0.006

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団

Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.

Note: For all continuous endpoints except the change from Baseline in MASES index, missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using MI based on a reference based approach, in which the MI model was based on data from the PBO group. For the change from Baseline in MASES index, study participants with missing data at Week 16 (including observed data after an intercurrent event that were set to missing) were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data). For binary endpoints, study participants with missing data at Week <16 preceded by an intercurrent event were counted as nonresponders, as well as study participants with missing data at Week 16 that were not preceded by an intercurrent event (NRI).

Note: For continuous endpoints, the adjusted LS means, SE, Difference in LS means and CI, and p-value for the comparison of BKZ to PBO have been calculated using ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate. For binary endpoints, the adjusted response rate, odds ratio, and p-values for the comparison of BKZ/PBO have been calculated using logistic regression with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region.

a A fixed sequence testing procedure was applied for the primary and key secondary endpoints (AS0011 Week 24 CSR Figure 6-1). The testing procedure accounted for multiplicity and controlled the family wise type I error rate at α=0.05 (2 sided).

b Decreases in BASDAI total score, BASFI, nocturnal spinal pain score, ASQoL total score, BASMI, and MASES index reflect improvement, while increases in SF-36 PCS score reflect improvement.

c MASES was assessed in the subgroup of study participants with enthesitis at Baseline (MASES index score >0).

d For the secondary endpoints not included in the predefined sequential testing procedure, the p-values are nominal and not controlled for multiplicity.

Data sources: AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, 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 8.3.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.3.2.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.1

2.1.2.3 その他の有効性評価項目（Week 52 までの結果を含む）

Week 16 以外の時点で評価された有効性評価項目は探索的であり、すべての一覧は AS0011 Final CSR Section 4.1.3 に示した。最終解析に含まれるすべてのその他の有効性評価項目の結果は AS0011 Final CSR Section 8.3 に示した。

すべてのその他の有効性評価項目について、BKZ の治療効果は速やかで、Week 16 に PBO 群と比較して改善が認められ、Week 52 まで経時的に維持又は更なる改善が認められた。一部のその他の有効性評価項目の結果を以下に示した。

2.1.2.3.1　ASAS40 改善率の経時的推移

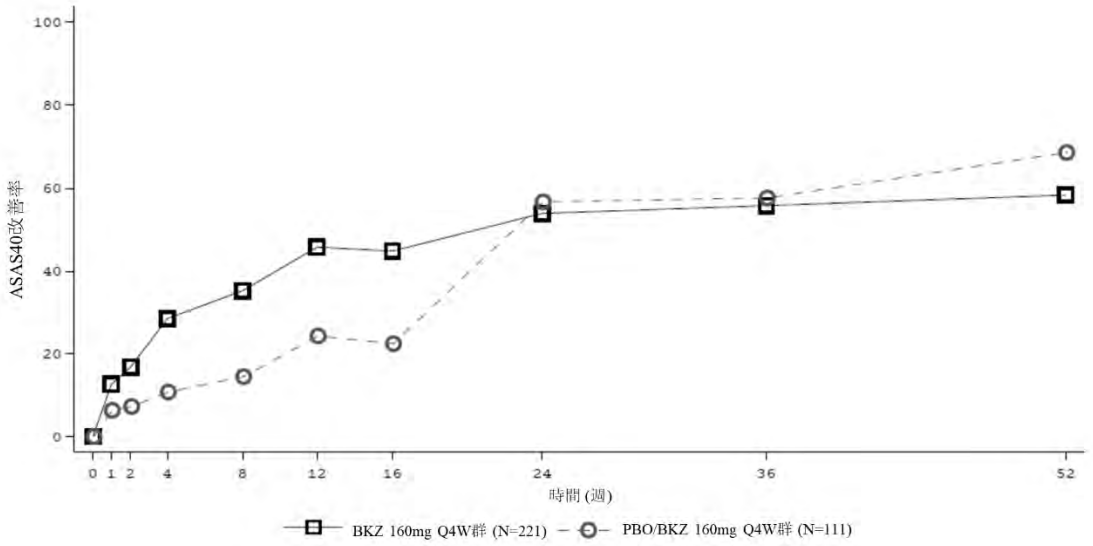
ASAS40 改善率の経時的推移（RS-NRI）を図 2-3 に示した。

ASAS40 改善率は、投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の 2 回目の評価時点）で、PBO 群（7.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（16.7%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：1.17～5.82、名目上の p=0.019）（AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.3、AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.1）。

BKZ 160mg Q4W 群の ASAS40 改善率は Week 16（有効性主要評価項目の評価時点）まで上昇し、Week 16 の ASAS40 改善率は PBO 群（22.5%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（44.8%）で高かった（表 2-3、AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.3）。BKZ 160mg Q4W 群の ASAS40 改善率は、Week 16（44.8%）から Week 52（58.4%）にかけて更に上昇した。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASAS40 改善率が Week 16（22.5%）から Week 24（56.8%）にかけて顕著に上昇し、Week 52（68.5%）まで更に上昇が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.3）。

図 2-3　ASAS40 改善率の経時的推移−AS0011 試験（RS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Note: At Week 16, study participants who had received BKZ 160mg Q4W continued on the same treatment, whereas study participants who had received placebo were re-allocated to receive BKZ 160mg Q4W, with the final dose administered at Week 48 in both groups (Maintenance Period).
Data source: AS0011 Final CSR Figure 5

ASAS40 の 4 つの各コンポーネント［PGADA のベースラインからの変化量、全般の脊椎痛スコア、BASFI スコア（身体機能）並びに BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア（炎症の指標）］にも同様の傾向が認められた。BKZ 160mg Q4W 群では、投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）には ASAS40 の 4 つの各コンポーネントに PBO 群と比較して大幅な改善が認められた（BASFI スコアの名目上の p=0.002）。PGADA、全般の脊椎痛スコア並びに BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコアについては、Week 2（BKZ 初回投与後の 2 回目の評価時点）で PBO 群と比較して大幅な改善が認められた（いずれも名目上の p<0.001）。いずれの改善も Week 16 まで持続した。BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16 から 52 にかけて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 24 から 52 までにベースライン

で BKZ 投与に割り付けられた被験者と同程度の改善が認められた。結果の詳細は、それぞれ AS0011 Final CSR Section 8.3.17（BASDAI の質問 5 及び 6）、AS0011 Final CSR Section 8.3.9（BASFI スコア）、AS0011 Final CSR Section 8.3.21（PGADA）及び AS0011 Final CSR Section 8.3.22（全般の脊椎痛スコア）に示した。

2.1.2.3.2　ASAS20 改善率の経時的推移

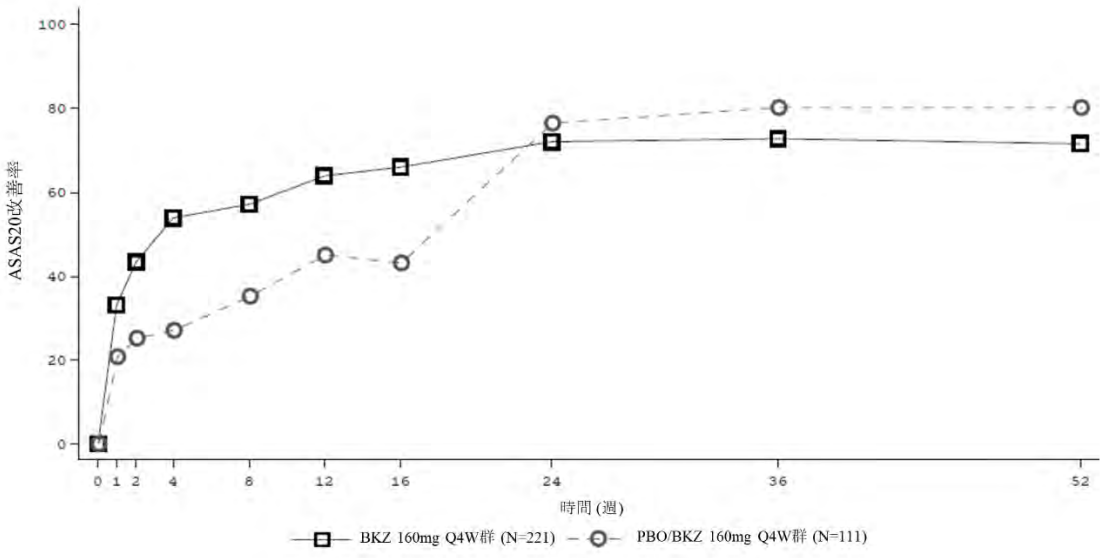
ASAS20 改善率の経時的推移（RS-NRI）を図 2-4 に示した。

ASAS20 改善率は、投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の 2 回目の評価時点）で、PBO 群（25.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（43.4%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：1.38～3.78、名目上の p=0.001）（AS0011 Final CSR Table 8.4.6、AS0011 Final CSR Table 8.4.1）。

BKZ 160mg Q4W 群の ASAS20 改善率は Week 16 まで上昇し、Week 16 の ASAS20 改善率は PBO 群（43.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（66.1%）で高かった（表 2-4、AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.6）。BKZ 160mg Q4W 群の ASAS20 改善率は、Week 16（66.1%）から Week 52（71.5%）にかけて更に上昇した。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASAS20 改善率が Week 16（43.2%）から Week 24（76.6%）にかけて顕著に上昇し、Week 52（80.2%）まで持続した（AS0011 Final CSR Table 8.4.6）。

図 2-4　ASAS20 改善率の経時的推移−AS0011 試験（RS、NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ、RS：無作為化解析対象集団
Data source: AS0011 Final CSR Figure 8

2.1.2.3.3　ASAS5/6 改善率の経時的推移

ASAS5/6 改善率は、Week 8（最初の評価時点）に PBO 群（9.0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（41.6%）で高く、Week 16 でも PBO 群（18.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（49.3%）で高かった。BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16（49.3%）から Week 52（56.1%）まで更に ASAS5/6 改善率が上昇した（AS0011 Final CSR Table 8.4.7）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASAS5/6 改善率が Week 16（18.9%）から Week 24（56.8%）まで顕著に上昇し、Week 52（66.7%）まで更に上昇が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.7）。

2.1.2.3.4 ASDAS 疾患活動性分類の経時的推移

ASDAS 疾患活動性分類の定義を表 1-4 に示した。BKZ が ASDAS 疾患活動性分類に及ぼす経時的な効果の詳細は AS0011 Final CSR Section 8.3.15 に示した。

ベースライン時、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群の多くの被験者が「高疾患活動性」（BKZ 160mg Q4W 群 38.0%及び PBO 群 42.3%、以下同順）及び「超高疾患活動性」（60.6%及び 57.7%）であり、「低疾患活動性」（1.4%及び 0%）及び「疾患活動性なし」（いずれも 0 例）の被験者は少数であった。BKZ 投与開始後、「超高疾患活動性」の被験者の割合は速やかに低下し、「低疾患活動性」又は「疾患活動性なし」の被験者の割合は顕著に上昇した（AS0011 Final CSR Table 8.4.10.2）。

臨床診療では、ASDAS 2.1 未満を達成することが、axSpA 患者の管理のために有益な治療目標であると考えられている。

ASDAS 疾患活動性分類では、ASDAS 1.3 以上 2.1 未満を「低疾患活動性」、ASDAS 1.3 未満を「疾患活動性なし」と呼ぶ。BKZ 160mg Q4W 群では、「低疾患活動性」の被験者の割合は Week 2（20.8%、BKZ 初回投与後の最初の評価時点）から Week 16（28.4%）にかけて上昇し、Week 52 に 33.7%まで更に上昇した。「疾患活動性なし」の被験者の割合は Week 2（3.8%）から Week 16（16.4%）にかけて上昇し、Week 52 に 23.4%まで更に上昇した（AS0011 Final CSR Table 8.4.10.1）。

PBO 群では、「低疾患活動性」の被験者の割合は Week 2（7.5%）から Week 16（12.8%）にかけて上昇した。BKZ 投与へ切替え後、「低疾患活動性」の被験者の割合は Week 24 に 31.1%まで顕著に上昇し、Week 52（29.3%）まで安定していた。「疾患活動性なし」の被験者の割合は、Week 2（0.9%）から Week 16（4.6%）にかけて上昇した。BKZ 投与へ切替え後、Week 16 から Week 24（25.6%）にかけて顕著に上昇し、Week 52（37.1%）まで更に上昇した（AS0011 Final CSR Table 8.4.10.1）。

ASDAS 2.1 未満（「疾患活動性なし」及び「低疾患活動性」）の被験者の割合は、BKZ 160mg Q4W 群では Week 2 に 23.1%であり、Week 16 に 42.1%まで上昇し、Week 52 に 50.2%まで更に上昇した。PBO 群では、Week 2（8.1%）から Week 16（17.1%）にかけて上昇した。BKZ 投与へ切替え後は Week 52 に 61.3%まで上昇した（AS0011 Posthoc Table 8.4.10.3B）。

2.1.2.3.5 ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の経時的推移

ベースライン時の ASDAS-CRP の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群（3.73）及び PBO 群（3.71）で同程度であった。ASDAS-CRP のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、PBO 群（−0.40）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.03）で大きかった（AS0011 Final CSR Table 8.4.9）。

BKZ 160mg Q4W 群の ASDAS-CRP はベースラインから Week 16 まで更に減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−0.71）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.44）で大

きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−0.92～−0.54、名目上の p<0.001）（AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.9、AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.1）。BKZ 160mg Q4W 群では、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−1.44）から Week 52（−1.74）にかけて更に減少した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−0.71）から Week 24（−1.68）にかけて顕著に減少し、Week 52（−1.92）まで更に減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.9、AS0011 Final CSR Figure 11）。

2.1.2.3.6 BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

BASDAI 総スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 2 に PBO 群（−0.97）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.77）で大きかった（AS0011 Final CSR Table 8.4.12.1）。

BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI 総スコアはベースラインから Week 16 まで更に減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−1.89）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.90）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−2.90）から Week 52（−3.58）まで更に減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.12.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−1.89）から Week 24（−3.26）にかけて顕著に減少し、Week 52（−3.96）まで更に減少が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.12.1）。

2.1.2.3.7 BASDAI50 改善率の経時的推移

有効性評価項目である BASDAI50 は、BASDAI 総スコアがベースライン時と比較して 50%以上減少した場合に改善を達成したと定義される。

BASDAI50 改善率は、投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の 2 回目の評価時点）で、PBO 群（7.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（17.6%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：1.30～6.59、名目上の p=0.009）（AS0011 Final CSR Table 8.4.13、AS0011 Final CSR Table 8.4.1）。

BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI50 改善率は Week 16 まで上昇し、Week 16 の BASDAI50 改善率は PBO 群（26.1%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（46.6%）で高かった。BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI50 改善率は Week 16（46.6%）から Week 52（53.8%）まで更に上昇した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASDAI50 改善率は Week 16（26.1%）から Week 52（62.2%）にかけて顕著に上昇した（AS0011 Final CSR Table 8.4.13）。

2.1.2.3.8 BASDAI の質問 5 及び 6（朝のこわばりの強さに関する質問）のスコアのベースラインからの変化量の経時的推移

BASDAI の質問 5 及び 6 のスコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 2 に PBO 群（−1.26）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.98）で大きかった（AS0011 Final CSR Table 8.4.14）。

BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI の質問 5 及び 6 のスコアはベースラインから Week 16 まで減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−2.11）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.22）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、BASDAI の質問 5 及び 6 のスコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−3.22）から Week 52（−3.90）まで更に減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.14）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASDAI の質問 5 及び 6 のスコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−2.11）から Week 52（−4.44）にかけて顕著に減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.14）。

2.1.2.3.9 BASMI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

ベースラインの BASMI スコアは、BKZ 160mg Q4W 群（3.9376）及び PBO 群（3.7835）で同程度であった。BASMI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、Week 8（BASMI の最初の評価時点）に PBO 群（−0.0015）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.3439）で大きかった（AS0011 Final CSR Table 8.4.17.1）。

Week 16 にはいずれの投与群でも BASMI スコアのベースラインからの減少が認められ、Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−0.1909）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.4774）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、BASMI スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−0.4774）から Week 52（−0.7213）まで更に減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.17.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASMI スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−0.1909）から Week 52（−0.7463）にかけて顕著に減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.17.1）。

2.1.2.3.10 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の経時的推移

疲労は axSpA の重要な症状と認識され、ASAS-OMERACT が主導する axSpA を対象とした臨床試験では、必ず評価しなければならない項目の 1 つに含まれている。FACIT-疲労サブスケールは、多くの慢性疾患（関節リウマチ、PsA 及び axSpA 等のリウマチ疾患を含む）に認められる疲労の評価に用いられており、2 つの主要な第 III 相臨床試験でも用いた。

ベースライン時の FACIT-疲労サブスケールのスコアの平均値は、BKZ 160mg Q4W 群 30.7、PBO 群 33.1 であり（AS0011 Final CSR Table 8.4.24）、米国の一般的な集団と比較して強い疲労が認められた（Cella et al, 2002）。FACIT-疲労サブスケールのスコアの増加は、疲労の改善を示唆する。各投与群の 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の平均値は、Week 4（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）から Week 16 にかけて増加し、特に BKZ 160mg Q4W 群では各評価時点で PBO 群と比較して大きな増加が認められた。Week 16 の 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の平均値は、PBO 群（5.0）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（8.4）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：0.44～4.04、名目上の p=0.015）（AS0011 Final CSR Table 8.4.24、AS0011 Final CSR Table 8.4.1）。

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の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群（Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者）共に Week 16 から 52 にかけて更に増加し、Week 52 のベースラインからの変化量の平均値は同程

度であった（BKZ 160mg Q4W 群で 9.9、PBO/BKZ 160mg Q4W 群で 9.5）（AS0011 Final CSR Table 8.4.24）。

2.1.2.3.11 Week 16 及び 52 の WPAI-SHP のベースラインからの変化量

確立された患者報告型の質問票である WPAI-SHP（Reilly et al, 1993）を用い、AS を有する被験者の仕事の生産性及び活動の障害に及ぼす BKZ 160mg Q4W 投与の影響を評価した。

ベースライン時の WPAI-SHP の平均値は BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で同程度であった。WPAI-SHP の下位尺度のうち、健康問題のため仕事ができなかった時間の割合は BKZ 160mg Q4W 群 11.52 及び PBO 群 10.86（以下同順）、健康問題が仕事の生産性に影響した割合は 46.11 及び 42.30、健康問題のため仕事全体に支障が生じた割合は 49.24 及び 43.91、並びに健康問題のため日常の活動に支障が生じた割合は 53.26 及び 54.05 であった（AS0011 Final CSR Table 8.4.32）。

Week 16（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）の WPAI-SHP のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった。健康問題のため仕事ができなかった時間の割合のベースラインからの減少の平均値は BKZ 160mg Q4W 群−5.48 及び PBO 群−1.24（以下同順）（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−6.94～1.08、名目上の p=0.151）、健康問題が仕事の生産性に影響した割合のベースラインからの減少の平均値は−20.83 及び−6.14（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−18.10～−6.82、名目上の p<0.001）、健康問題のため仕事全体に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は−22.22 及び−6.70（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−18.72～−6.94、名目上の p<0.001）、並びに健康問題のため日常の活動に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は−23.30 及び−14.35（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−13.89～−4.88、名目上の p<0.001）であった（AS0011 Final CSR Table 8.4.32、AS0011 Final CSR Table 8.4.1）。

BKZ 160mg Q4W 群では、Week 52 の WPAI-SHP のベースラインからの減少の平均値は Week 16 から改善し続け、健康問題のため仕事ができなかった時間の割合のベースラインからの減少の平均値は−4.65、健康問題が仕事の生産性に影響した割合のベースラインからの減少の平均値は −26.50、健康問題のため仕事全体に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は −26.95、及び健康問題のため日常の活動に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は −28.78 であった。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、Week 52 の WPAI-SHP のベースラインからの減少の平均値は Week 16 から改善し、投与切替え後の WPAI-SHP の改善が示唆された。Week 52 の健康問題のため仕事ができなかった時間の割合のベースラインからの減少の平均値は−2.80、健康問題が仕事の生産性に影響した割合のベースラインからの減少の平均値は −24.60、健康問題のため仕事全体に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は −23.62、及び健康問題のため日常の活動に支障が生じた割合のベースラインからの減少の平均値は −31.86 であった（AS0011 Final CSR Table 8.4.32）。

2.1.2.3.12 PGADA のベースラインからの変化量の経時的推移

PGADA のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 2 に PBO 群（−0.9）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.7）で大きかった（AS0011 Final CSR Table 8.4.19）。

BKZ 160mg Q4W 群の PGADA はベースラインから Week 16 まで更に減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−1.6）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.7）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、PGADA のベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−2.7）から Week 52（−3.6）まで更に減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.19）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、PGADA のベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−1.6）から Week 24（−3.3）にかけて顕著に減少し、Week 52（−4.2）まで更に減少が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.19）。

2.1.2.3.13 NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 1 に PBO 群（−1.1）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.5）で大きかった（AS0011 Final CSR Table 8.4.21.1）。

BKZ 160mg Q4W 群の夜間の脊椎痛スコアはベースラインから Week 16 まで更に減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−1.9）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.3）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−3.3）から Week 52（−4.1）まで更に減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.21.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−1.9）から Week 24（−3.7）にかけて顕著に減少し、Week 52（−4.6）まで更に減少が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.21.1）。

2.1.2.3.14 NRS に基づく全般の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

NRS に基づく全般の脊椎痛スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 2 に PBO 群（−1.0）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.0）で大きかった（AS0011 Final CSR Table 8.4.20）。

BKZ 160mg Q4W 群の全般の脊椎痛スコアはベースラインから Week 16 まで更に減少し、Week 16 のベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−1.9）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.3）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、全般の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−3.3）から Week 52（−4.1）まで更に減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.20）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、全般の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値が Week 16（−1.9）から Week 24（−3.5）にかけて顕著に減少し、Week 52（−4.5）まで更に減少が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.20）。

2.1.2.3.15 高感度 C 反応性蛋白のベースラインからの変化量の経時的推移

hs-CRP の血清中濃度を用い、AS を有する被験者の全身性炎症の客観的指標に及ぼす BKZ 160mg Q4W 投与の影響を評価した。

hs-CRP のベースライン値に対する幾何平均比は、投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、PBO 群（0.893）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.376）で低下（すなわち改

善）した（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−9.29～−4.91、名目上の p<0.001）（AS0011 Final CSR Table 8.4.22、AS0011 Final CSR Table 8.4.1）。Week 16 の hs-CRP のベースライン値に対する幾何平均比は、Week 2 と同程度に維持されており、PBO 群（0.893）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.365）で低かった。

BKZ 160mg Q4W 群では、Week 52 の hs-CRP のベースライン値に対する幾何平均比（0.333）は Week 16（0.365）と同程度であった。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、hs-CRP のベースライン値に対する幾何平均比は Week 16（0.893）から Week 24（0.283）にかけて顕著に低下し、Week 52（0.298）まで持続した（AS0011 Final CSR Table 8.4.22）。

2.1.2.3.16 SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の経時的推移

ベースラインの SF-36 の PCS は BKZ 160mg Q4W 群（34.374）及び PBO 群（34.622）で同程度であり、米国の一般集団（Maruish, 2011）と比較して PCS に意義のある減少が認められた（SF-36 では数値の増加は改善を示す）。SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の平均値は、Week 8（最初の評価時点）及び Week 16 共に PBO 群（Week 8 に 3.765、Week 16 に 5.883）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（Week 8 に 8.296、Week 16 に 9.340）で大きかった。BKZ 160mg Q4W 群では、SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の平均値が Week 16（9.340）から Week 52（12.030）まで更に増加した（AS0011 Final CSR Table 8.4.23.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の平均値が Week 16（5.883）から Week 24（10.524）にかけて顕著に増加し、Week 52（12.346）まで更に増加が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.23.1）。

2.1.2.3.17 Week 52 までの ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの変化量（MRI サブスタディ）

ASspiMRI-a（Berlin 改訂）は、axSpA に関連する脊椎の炎症の客観的な評価項目であり、任意の MRI サブスタディへの参加に同意した被験者を対象に評価した。ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの変化量は、ベースライン前のいずれかの時点及び Week 16 来院の前後 3 週間以内に、評価可能な脊椎の MRI 検査結果を有する被験者（BKZ 160mg Q4W 群 89 例、PBO 群 48 例）を対象に算出し、評価した（AS0011 Final CSR Table 8.4.28.1）。

ベースライン時の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアの平均値（OC）は、BKZ 160mg Q4W 群（3.25）及び PBO 群（3.15）で同程度であった（AS0011 Final CSR Table 8.4.28.1）。Week 16 の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、変化が認められなかった PBO 群（−0.34）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.23）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−2.45～−0.94、名目上の p<0.001）。BKZ 160mg Q4W 群では、ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの減少の平均値が Week 16（−2.23）から Week 52（−2.38）まで持続した（AS0011 Final CSR Table 8.4.28.1、AS0011 Final CSR Table 8.4.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの減少の平均値が Week 16（−0.34）から Week 52（−2.06）にかけて顕著に減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.28.1）。

2.1.2.3.18 Week 52 までの SPARCC 指数のベースラインからの変化量（MRI サブスタディ）

SPARCC は、axSpA に関連する仙腸関節の炎症の客観的な評価項目であり、任意の MRI サブスタディへの参加に同意した被験者を対象に評価した。SPARCC 指数のベースラインからの変化量は、ベースライン前のいずれかの時点及び Week 16 来院の前後 3 週間以内に、評価可能な仙腸関節の MRI 検査結果を有する被験者（BKZ 160mg Q4W 群 90 例、PBO 群 48 例）を対象に算出し、評価した（AS0011 Final CSR Table 8.4.29.1）。

ベースライン時の SPARCC 指数の平均値は、BKZ 160mg Q4W 群 5.39 及び PBO 群 3.79 であった（AS0011 Final CSR Table 8.4.29.1）。Week 16 の SPARCC 指数のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、悪化が認められた PBO 群（0.59）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−4.51）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−5.27～−2.03、名目上の $p<0.001$）。BKZ 160mg Q4W 群では、SPARCC 指数のベースラインからの減少の平均値が Week 16（−4.51）から Week 52（−4.67）まで持続した（AS0011 Final CSR Table 8.4.29.1、AS0011 Final CSR Table 8.4.1）。

Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、SPARCC 指数のベースラインからの減少の平均値が Week 16（0.59）から Week 52（−2.77）にかけて顕著に改善した（AS0011 Final CSR Table 8.4.29.1）。

2.1.2.4 部分集団解析

有効性主要評価項目である Week 16 の ASAS40 改善率（AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.2.5、Table 8.1.4）及び主要な有効性副次評価項目である Week 16 の ASDAS-MI 改善率（AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.5.5）について、以下の部分集団で部分集団解析を実施した。

- 年齢（45 歳未満、45 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種 1（黒人、白人、その他）
- 人種 2（白人、アジア人、その他）
- 地域（西欧／北米、東欧、アジア）
- 罹病期間（2 年未満、2 年以上）
- BMI（kg/m^2）（18.5 未満、18.5 以上 25 未満、25 以上 30 未満、30 以上）
- hs-CRP（5mg/L 以下、5mg/L 超）
- TNFα 阻害薬による治療経験の有無（あり、なし）
- csDMARD の併用の有無（あり、なし）
- ASDAS 疾患活動性分類（ASDAS-CRP が 1.3 未満、1.3 以上 2.1 以下、2.1 超 3.5 以下、3.5 超）
- HLA-B27 発現状況（陽性、陰性）
- 被験者の組入れ時点（COVID-19 の世界的流行前、流行中）

・ Week 16 来院時点（COVID-19 の世界的流行前、流行中）

被験者の組入れ時期及び Week 16 来院の実施時期別（COVID-19 の世界的流行前及び流行中）の部分集団は、ASAS40 改善率の部分集団解析で用いた。

また、抗 BKZ 抗体の発現状況（陽性、陰性、欠測）が Week 16（BKZ 160mg Q4W 群のみ）及び Week 52（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO/BKZ 160mg Q4W 群）の ASAS40 改善率へ及ぼす影響を解析した（AS0011 Week 24 CSR Table 21.4.1、AS0011 Final CSR Table 21.4.1）。

Pool EA1 を対象とした部分集団解析では Week 16 の ASAS40 改善率（3.3.1 項）及び ASDAS-MI 改善率（3.3.2 項）を評価した。Pool EA2 を対象とした部分集団解析では Week 52 の ASAS40 改善率（3.3.3 項）を評価した。

ASAS40 改善率

全体集団の Week 52 までの ASAS40 改善率の経時的推移については 2.1.2.3.1 項に示した。

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。ASAS40 改善率の BKZ 160mg Q4W 群と PBO 群の差は、女性（BKZ 160mg Q4W 群 41.0%及び PBO 群 25.8%、以下同順）、45 歳以上（30.5%及び 23.5%）、BMI 30kg/m^2 以上（27.6%及び 30.0%）及び西欧／北米の被験者（31.5%及び 22.9%）では若干小さかった（AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.4）。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。

Week 16 以降、抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して陽性被験者で改善率は低かったが、Week 52 の ASAS40 改善率は、抗 BKZ 抗体陽性被験者及び陰性被験者共に 57%超であり、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群の ASAS40 改善率（58.4%）と一致していた（AS0011 Final CSR Table 21.4.4）。

ASDAS-MI 改善率

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（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。

部分集団解析のすべての結果は AS0011 Week 24 CSR Section 8.4 に示した。

2.1.2.5 結論

AS0011 試験は欧州、米国及びアジアの被験者を対象とした第 III 相国際共同試験であり、これらの地域の AS 患者集団を反映するものであった。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間で均衡しており、中等度～重度の AS 成人患者集団（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。ベースライン時、被験者は慢性的な背部痛を伴い、末梢関節炎、指趾炎、付着部炎、尋常性乾癬、ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患等のその他の疾患徴候を有し、標準治療を受けているにも関わらず疾病負荷が大きかった。

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 試験は主要目的を達成した。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。COVID-19 の世界的流行による ASAS40 改善率への影響はなかった。ASAS40 の 4 つのコンポーネント［全般の脊椎痛スコア、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。

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。TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率並びに Week 16 の 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 及び付着部炎が消失した被験者の割合（MASES）について、BKZ 投与後に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 まで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、AS を有する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 に認められたこれらの臨床的改善は Week 52 まで持続又は更なる改善が認められた。

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、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、BKZ 投与後に炎症の抑制が持続した。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、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。

BKZ 投与による臨床的に意義のある改善は、TNFα 阻害薬による治療経験の有無に関わらず認められた。

2.2 強直性脊椎炎を有する被験者を対象としたその他の有効性試験

2.2.1 強直性脊椎炎を有する被験者を対象とした AS0008 試験［AS0008 CSR］

第 IIb 相用量設定試験である AS0008 試験では、AS を有する被験者 303 例を PBO、BKZ 16mg、64mg、160mg 又は 320mg 投与（いずれも Q4W で皮下投与）の 5 つの投与方法のいずれかに盲検下で 1：1：1：1：1 の割合で無作為化し、二重盲検期間（12 週間）を実施した（AS0008 CSR Table 1.3.1）。BKZ 160mg Q4W 又は 320mg Q4W を投与された被験者は、Week 12 完了後の用量盲検期間（36 週間）も二重盲検期間の用量を維持した。二重盲検期間に PBO、BKZ 16mg Q4W 又は 64mg Q4W 投与に割り付けられた被験者を、Week 12 に BKZ 160mg Q4W 又は 320mg Q4W 投与のいずれかに 1：1 の割合で再割付けした。

有効性主要解析では、有効性主要評価項目（Week 12 の ASAS40 改善率）について、対応する p 値を持つ順序カテゴリー解析を用いて用量反応関係の統計学的有意性を評価した。この方法に基づき解析した AS0008 試験のデータから、BKZ 16～320mg の用量範囲（いずれも Q4W で投与）で、Week 12 の ASAS40 改善率に統計学的に有意な用量反応性が認められた（AS0008 CSR Table 5.1.1）。用量反応性は BKZ 160mg まで線形であった。副次解析では、有効性主要評価項目について、固定順序法を用いて高用量から低用量の順に各 BKZ 用量群を PBO 群と対比較し、統計学的有意性を評価した。この結果、Week 12 の ASAS40 改善率について、すべての BKZ 用量群で PBO 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（AS0008 CSR Table 5.1.2）。

副次評価項目（Week 12 の ASAS20 改善率及び ASAS5/6 改善率並びに Week 12 の ASDAS-CRP、BASDAI 総スコア及び BASFI スコアのベースラインからの変化量）の結果は、いずれも一貫しており、主要評価項目の結果を支持するものであった。いずれの副次評価項目についても、BKZ 64mg 群、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群で PBO 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（AS0008 CSR Table 5.5.1、AS0008 CSR Table 5.5.2）。

すべての有効性評価項目について、投与開始早期の BKZ 初回投与後 1～4 週間以内には改善が認められ、改善の程度は Week 12 まで経時的に増加した。BKZ 64mg 群、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群では、PBO 群と比較して最も大幅な改善が Week 12 まで経時的に認められた。多くの有効性評価項目［ASAS20 改善率、ASAS40 改善率、ASAS5/6 改善率、ASAS-PR 改善率、CRP、ASDAS-CRP、ASDAS 疾患活動性分類（ASDAS-CRP に基づく）、BASDAI 総スコア、ASAS のすべてのコンポーネント、MASES 及び医師による疾患活動性の全般的評価］について、BKZ 160mg 群及び BKZ 320mg 群で、Week 12 から 48 にかけて更なる改善が認められ、改善の程度は経時的に増加した。BASMI スコア、SF-36 の精神的側面サマリースコア、Medical Outcomes Study 睡眠尺度、ASQoL スコア並びに不安及びうつのスクリーニング尺度スコアについては、Week 12 の結果が Week 48 までおおむね維持されるか、更なる改善が認められた。

AS0008 試験のすべての結果は AS0008 CSR に、結果の概要は ISE-axSpA Section 3.2.1 に示した。

2.3　長期継続投与試験

2.3.1　AS0009 試験［AS0009 Interim CSR］

AS0009 試験は、AS を有する適格な被験者（第 IIb 相臨床試験である AS0008 試験を完了した被験者）を対象に、BKZ 160mg Q4W を 204 週間（約 4 年間）投与した時の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する第 IIb 相、多施設共同、非盲検継続投与試験である（1.3.3.1 項）。

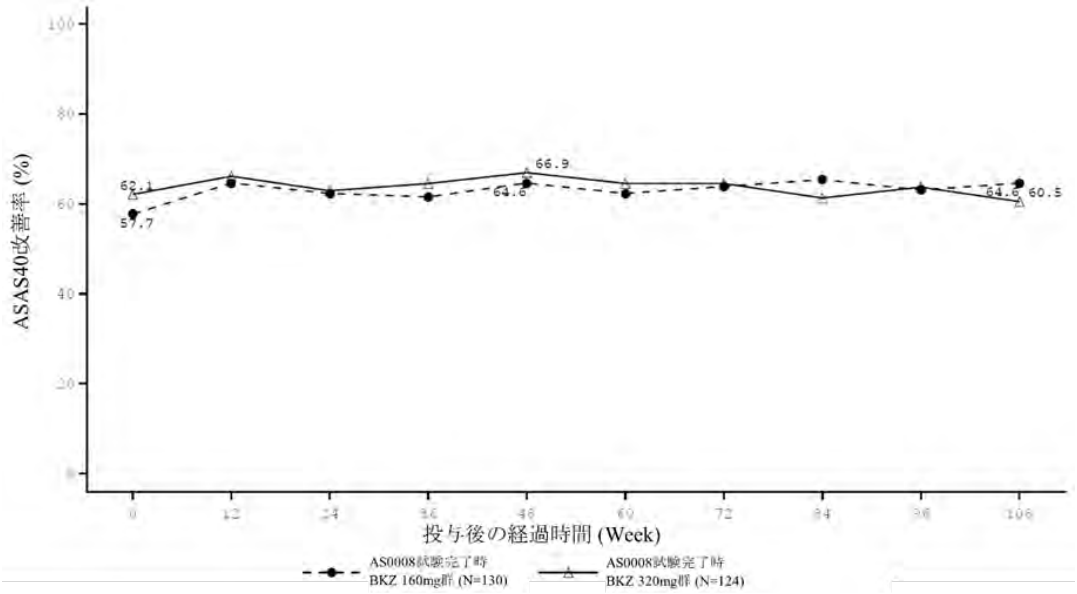
過去の中間解析（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から得られた、AS0009 試験で約 2 年間（AS0008 試験の BKZ 初回投与から約 3 年間）BKZ を投与した時の長期有効性データを本項に示した。

合計 255 例が AS0009 試験で BKZ 160mg の投与を受け、このうち 221 例（86.7%）が Week 108 来院時に BKZ の投与を継続していた。

ASAS 改善率、BASDAI 総スコア、ASDAS-CRP、ASDAS-MI 改善率、ASDAS clinically important improvement 改善率、Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score Inactive Disease（ASDAS-ID）改善率、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（約 2 年間）のすべての評価時点で一貫して維持され、BKZ 160mg Q4W の長期投与に伴うこれらの評価項目の改善が示された。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（BKZ 320mg 及び BKZ 160mg）に関わらず同程度であった。

AS0008 試験完了時の用量群別（BKZ 320mg 又は BKZ 160mg）の ASAS40 改善率の経時的推移［最大の解析対象集団（FAS）-NRI］を図 2-5 に示した。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。

図 2-5　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 the AS0008 study, placebo, BKZ 16mg, and BKZ 64mg study participants were rerandomized to either BKZ 160mg Q4W or BKZ 320mg Q4W. Study participants randomized to BKZ 160mg Q4W and BKZ 320mg Q4W 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

AS0009 試験のすべての結果は AS0009 Interim CSR に、結果の概要は ISE-axSpA Section 3.3.1 に示した。

2.3.2 AS0014 試験［AS0014 Week 16 Japan CSR］

AS0014 試験は、先行試験［AS0010 試験（X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する被験者が対象）又は AS0011 試験（強直性脊椎炎を有する被験者が対象）］のいずれかを完了した被験者を対象に、BKZ 160mg Q4W を最長 164 週間投与した時の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する継続中の第 III 相、非盲検継続投与試験である。

AS0014 試験では、axSpA を有する日本人被験者を対象に、先行試験（AS0010 試験又は AS0011 試験）から AS0014 試験に渡って BKZ を 1 年以上投与した時の安全性及び有効性を評価すると共に、BKZ の自己投与が安全性及び有効性に及ぼす影響を評価するため、日本人被験者のみの中間解析結果を要約した。中間解析結果は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（すべての日本人被験者が Week 16 来院を完了した時点）でカットオフした臨床データに基づいており、本試験に参加した日本人被験者における BKZ 自己投与の評価のため、Week 28 までの一部有効性データが含まれる。詳細については AS0014 Week 16 Japan CSR に示した。

2.3.2.1 日本人集団の結果

2.3.2.1.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性

合計 21 例の日本人被験者（AS0010 試験からの移行 11 例、AS0011 試験からの移行 10 例）が本試験への参加に文書同意し、BKZ 160mg Q4W 投与を受けた。すべての被験者が試験を継続中であり、Week 16 来院時点で BKZ 投与を継続していた。

ベースラインの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、一般的な活動性体軸性脊椎関節炎を有する日本人被験者の結果とも一致していた。詳細については AS0014 Week 16 Japan CSR Table 7-3 に示した。AS0010 試験から移行した被験者集団（AS0010 FS）及び AS0011 試験から移行した被験者集団（AS0011 FS）間で認められた顕著な人口統計学的特性の違いについては AS0014 Week 16 Japan CSR Section 7.4.1 に示した。

先行試験組入れ時の有効性評価項目の結果は、nr-axSpA を有する患者集団（AS0010 FS）又は AS を有する患者集団（AS0011 FS）で予想されたとおりであった。詳細については AS0014 Week 16 Japan CSR Table 7-5 に示した。

2.3.2.1.2 有効性の結果

本試験では 3 つの評価時点（組入れ来院時、Week 12 又は Week 16 及び Week 28）の有効性データを解析した。なお、Week 16 は自己注射した被験者の初回自己注射前、Week 28 は初回自己注射後の評価時点である。有効性結果の詳細は AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1、投与方法別の有効性結果の詳細は AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.2 に示した。

2.3.2.1.2.1 有効性副次評価項目

AS0010 試験又は AS0011 試験終了時に認められた有効性評価項目の臨床的に意義のある改善は、本試験に参加した日本人被験者では Week 28 まで維持された（OC 解析に基づく）。詳細な要約については AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1 に示した。

- 日本人全被験者の ASAS40 改善率は、本試験組入れ時に 66.7%であり、Week 16（71.4%）及び Week 28（61.1%）まで維持された（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.1.J）。データカットオフ時点で、3 例が Week 28 に未到達、又は COVID-19 の影響により Week 28 が未実施であった。これらの被験者は Week 16 に ASAS40 改善を達成していたが、Week 28 の ASAS40 改善率は評価しなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 1.5.J、Listing 1.6.J、Listing 6.1.J）。
- 日本人全被験者の ASAS20 改善率は、本試験組入れ時に 81.0%であり、Week 16（85.7%）及び Week 28（77.8%）まで維持された（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.1.2.J）。データカットオフ時点で、3 例が Week 28 に未到達、又は COVID-19 の影響により Week 28 が未実施であった。これらの被験者は Week 16 に ASAS20 改善を達成していたが、Week 28 の ASAS20 改善率は評価しなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 1.5.J、Listing 1.6.J、Listing 6.1.J）。

ASAS5/6 改善率（AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1.6）、ASAS-PR 改善率（AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1.4）、BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1.3）、ASDAS-CRP のベースラインからの変化量（AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1.5）、BASFI スコアのベースラインからの変化量（AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1.7）、NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量（AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1.8）、ASQoL 総スコアのベースラインからの変化量（AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1.9）、SF-36 の PCS のベースラインからの変化量（AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1.10）、BASMI スコアのベースラインからの変化量（AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1.11）及び MASES のベースラインからの変化量（AS0014 Week 16 Japan CSR Section 9.1.12）を含むその他の有効性副次評価項目についても臨床的に意義のある改善が維持された。

2.3.2.1.2.2 投与方法別の有効性

1 回以上自己注射をした日本人被験者又は自己注射をしなかった日本人被験者の ASAS40 及び ASAS20 改善率を評価した。Week 28 来院までに日本人被験者 21 例中 11 例が 1 回以上自己注射をした（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 7.2.2.J）。

- 投与方法によらず ASAS40 改善率は Week 28 まで維持された（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.3.1.11.J）。1 回以上自己注射をした被験者の ASAS40 改善率は、本試験の組入れ来院時に 63.6%であり、Week 16 に 72.7%及び Week 28 に 50.0%であった。Week 16（自己注射が可能になる前の最後の来院）に ASAS40 改善を達成し、その後自己注射をした 8 例のうち、2 例は Week 20 及び 24 に自己注射をした後の Week 28 に ASAS40 改善が認められなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 5.1.J、Listing 6.1.J）。この 2 例のうち 1 例は、PGADA の先行試験のベースラインからの絶対変化量が Week 16 に−2 及び Week 28 に−1 であったため、ASAS40 改善が認められなかった。もう 1 例は、PGADA の先行試験のベースラインからの絶対変化量が Week 16 に−2 及び Week 28 に 0 で、BASFI の先行試験のベースラインからの絶対変化量が Week 16 に−0.4 及び Week 28 に 0.9 であったため、ASAS40 改善が認めら

れなかった（AS0014 Week 16 Japan CSR Listing 6.1.J）。また、1 例が COVID-19 感染により Week 28 の評価をしなかったため、Week 28 の ASAS40 改善のデータは欠測となった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 1.6.1.J、Listing 1.6.J、Listing 3.2.J）。自己注射をしなかった被験者の ASAS40 改善率は、本試験の組入れ来院時に 70.0%であり、Week 16 に 70.0%及び Week 28 に 75.0%であった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.3.1.11.J）。

- 投与方法によらず ASAS20 改善率は Week 28 まで維持された（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.3.3.1.J）。1 回以上自己注射をした被験者の ASAS20 改善率は、本試験の組入れ来院時に 81.8%であり、Week 16 に 81.8%及び Week 28 に 80.0%であった。Week 16（自己注射が可能になる前の最後の来院）に ASAS20 改善を達成し、その後自己注射をした 9 例のうち、1 例は Week 28 の ASAS20 改善のデータはなかった。本被験者は、COVID-19 感染により Week 28 の評価をしなかったため、Week 28 の ASAS20 改善のデータは欠測となった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 1.6.1.J、Listing 1.6.J、Listing 3.2.J）。自己注射をしなかった被験者の ASAS20 改善率は、本試験の組入れ来院時に 80.0%であり、Week 16 に 90.0%及び Week 28 に 75.0%であった（AS0014 Week 16 Japan CSR Table 8.3.3.1.J）。

2.3.2.1.3 結論

AS0010 試験及び AS0011 試験、並びに両試験の非盲検継続投与試験である AS0014 試験で BKZ を投与した結果、axSpA を有する日本人被験者に BKZ を 1 年間投与した時の ASAS 改善率及びその他の有効性評価項目に、長期有効性（AS0014 試験の Week 28 まで）が認められた。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。

2.4 その他の探索的試験

2.4.1 AS0013 試験［AS0013 CSR］

AS0013 試験は、成人で発症した AS を有する成人被験者を対象に BKZ の有効性及び安全性を CZP と比較し評価する第 IIa 相、多施設共同、被験者／医師盲検、無作為化、並行群間試験である（1.3.4.1 項）。

有効性主要評価項目は、Week 12 の ASDAS のベースラインからの変化量であった。ベイジアン法による主要解析の結果、ASDAS のベースラインからの変化量が CZP 群と比較して BKZ 群で高くなる（群間差が 0 超となる）数値上の推定事後確率は 88.4%であった（AS0013 CSR Table 4.1.1.1）。このため、事前に規定した概念実証の閾値（事後確率 97.5%以上）には達しなかったが、全体的な有効性の結果より、BKZ 及び CZP はいずれも AS を有する被験者に対して有効な治療薬であることが支持された。

試験を通じて、いずれの投与群にも疾患活動性（副次評価項目）の改善が認められた。Week 12 の ASDAS-ID 改善率は BKZ 群及び CZP 群で同程度であり（AS0013 CSR Table 4.6.1.1）、ASDAS-MI 改善率は CZP 群と比較して BKZ 群で高かった（AS0013 CSR Table 4.6.2.1）。

その他の様々な有効性評価項目について、いずれの投与群にもベースラインから Week 12 まで一貫した改善が認められ、Week 48 にかけて改善の維持又は更なる改善が認められた。

AS00013 試験のすべての結果は AS0013 CSR に、結果の概要は ISE-axSpA Section 3.4.1 に示した。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

事前に規定した特定の部分集団に対する BKZ の有効性を検討すると共に、axSpA に含まれるすべての疾患に対する BKZ の有効性を PBO と比較し推定するため、AS0010 試験及び AS0011 試験の PBO 対照二重盲検期間（導入期間、Week 0～16）から得られた有効性データを併合し、Pool EA1 とした。Pool EA1 の有効性データについての検討を承認申請時に提出した概要に示した。

AS0010 試験及び AS0011 試験の維持期間を含む全投与期間（Week 0～52）の有効性データを併合し、Pool EA2 とした。Pool EA2 について本概要に示した。

3.1　試験対象集団

Pool EA1 は axSpA に含まれるすべての疾患を網羅し、nr-axSpA を有する被験者（AS0010 試験）及び AS を有する被験者（AS0011 試験）の有効性データを含む。合計 586 例（BKZ 160mg Q4W 群 349 例、PBO 群 237 例）が第 III 相臨床試験に無作為化され、導入期間を開始した。

3.1.1　人口統計学的特性

Pool EA1 の主な人口統計学的特性を表 3-1 に示した。

AS0010 試験及び AS0011 試験は、欧州、米国及びアジアの被験者を対象とした国際共同試験であり、これらの地域の nr-axSpA 及び AS 患者集団を反映するものであった。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。

Pool EA1 の人口統計学的特性は、個々の第 III 相臨床試験である AS0010 試験（2.1.1 項）及び AS0011 試験（2.1.2 項）の人口統計学的特性と同様であり、axSpA が確定した患者集団から予測されるものであった。

被験者の平均年齢は 39.5 歳（範囲：18～79 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、過去に TNFα 阻害薬による治療経験がなかった。

全体的に、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比率が不均衡（2：1）であった結果、併合した BKZ 160mg Q4W 群では AS の患者集団（男性を多く含む）が大きくなったため、BKZ 160mg Q4W 群で男性の割合が高くなった。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）。

表 3-1　主要な人口統計学的特性−Pool EA1

人口統計学的特性の値 統計量	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=586
被験者集団、n (%)			
nr-axSpA	126 (53.2)	128 (36.7)	254 (43.3)
AS	111 (46.8)	221 (63.3)	332 (56.7)
年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	38.8 (12.1)	40.0 (11.8)	39.5 (11.9)

人口統計学的特性の値 統計量	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=586
中央値	38.0	39.0	39.0
最小値, 最大値	18, 75	19, 79	18, 79
年齢グループ、n (%)			
45 歳未満	167 (70.5)	233 (66.8)	400 (68.3)
45 歳以上	70 (29.5)	116 (33.2)	186 (31.7)
年齢グループ、n (%)			
65 歳未満	232 (97.9)	337 (96.6)	569 (97.1)
65 歳以上	5 (2.1)	12 (3.4)	17 (2.9)
性別、n (%)			
男性	145 (61.2)	233 (66.8)	378 (64.5)
女性	92 (38.8)	116 (33.2)	208 (35.5)
体重 (kg)			
平均値 (標準偏差)	81.50 (17.88)	80.06 (18.76)	80.64 (18.41)
中央値	80.50	78.20	79.20
最小値, 最大値	41.2, 130.3	37.0, 159.0	37.0, 159.0
BMI (kg/m^2) [a]			
平均値 (標準偏差)	27.38 (5.65)	26.91 (5.85)	27.10 (5.77)
中央値	26.33	26.18	26.27
最小値, 最大値	17.3, 45.7	15.2, 56.0	15.2, 56.0
BMI カテゴリー (kg/m^2) [a]、n (%)			
18.5 未満	4 (1.7)	8 (2.3)	12 (2.0)
18.5～25 未満	85 (35.9)	143 (41.0)	228 (38.9)
25～30 未満	79 (33.3)	108 (30.9)	187 (31.9)
30 以上	69 (29.1)	90 (25.8)	159 (27.1)
人種、n (%) [b]			
アジア人	33 (13.9)	52 (14.9)	85 (14.5)
白人	200 (84.4)	286 (81.9)	486 (82.9)
その他	3 (1.3)	6 (1.7)	9 (1.5)
不明	1 (0.4)	5 (1.4)	6 (1.0)
地域、n (%)			
アジア	34 (14.3)	55 (15.8)	89 (15.2)
東欧	126 (53.2)	181 (51.9)	307 (52.4)
北米/西欧	77 (32.5)	113 (32.4)	190 (32.4)
過去の TNFα 阻害薬の使用、n (%)			
あり	34 (14.3)	47 (13.5)	81 (13.8)
なし	203 (85.7)	302 (86.5)	505 (86.2)

BKZ：ビメキズマブ、PBO：プラセボ
Note: Study participants were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Double-Blind Treatment Period.
a BMI was derived based on the height and weight variables collected in the database.
b Race categories used for subgroup efficacy analyses.
Data source: ISE Table 3.1.1

Pool EA2 の人口統計学的特性は、Pool EA1 並びに個々の第 III 相臨床試験［AS0010 試験（2.1.1 項）及び AS0011 試験（2.1.2 項）］の人口統計学的特性と同様であり、axSpA が確定した患者集団から予測されたとおりであった。

3.1.2　ベースラインの疾患特性

Pool EA1 の主なベースラインの疾患特性を表 3-2 に示した。

Pool EA1 のベースラインの疾患特性は、個々の第 III 相臨床試験である AS0010 試験（2.1.1 項）及び AS0011 試験（2.1.2 項）のベースラインの疾患特性と同様であった。

全体的に、Pool EA1 のベースラインの疾患特性は、中等度～重度の axSpA（nr-axSpA 及び AS）患者集団（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。ベースライン時、被験者は慢性的な背部痛を伴い、末梢関節炎、指趾炎、付着部炎、尋常性乾癬、ぶどう膜炎及び炎症性腸疾患等のその他の疾患徴候を有し、標準治療を受けているにも関わらず疾病負荷が大きかった。

全被験者の axSpA の初回診断時の平均年齢は 35.38 歳（範囲：13.0～76.0 歳）であり、初回診断からの期間の平均値は 5.18 年（範囲：0.1～41.0 年）であった。axSpA の初回発症時の平均年齢は 29.02 歳（範囲：11.0～47.3 歳）であり、初回発症からの期間の平均値は 11.54 年（範囲：0.4～59.1 年）であった。axSpA の初回発症時と初回診断時の年齢の間に大幅な差が認められたように、現状の臨床診療でも、axSpA の診断までには長期間を要するという実情がある。多くの被験者（82.1%）が、axSpA に関連する遺伝子マーカーである HLA-B27 陽性であった。

ベースライン時の有効性評価項目の値は、臨床試験の選択基準［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］と一致し、臨床試験への組入れ時の疾患活動性を反映していた。全被験者のベースライン時の BASDAI 総スコアの平均値は 6.61（範囲：3.7～9.6）、BASDAI の脊椎の疼痛スコアの平均値は 7.44（範囲：4.0～10.0）、PGADA の平均値は 6.81（範囲：0.0～10.0）、全般の脊椎痛スコア（NRS に基づく）の平均値は 7.19（範囲：2.0～10.0）、BASFI スコアの平均値は 5.32（範囲：0.0～9.6）並びに BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコアは 6.81（1.5～10.0）であった。hs-CRP の幾何平均値は 5.75mg/L（範囲：0.1～105.4mg/L）であり、被験者の半数超（58.9%）で基準範囲上限値である 5mg/L を超える hs-CRP 値が認められた。多くの被験者で、ASDAS 疾患活動性分類（ASDAS-CRP に基づく）は「超高疾患活動性」（58.9%）又は「高疾患活動性」（39.8%）であり、ASDAS-CRP の平均値は 3.71（範囲：1.8～6.0）であった。

多くの被験者（83.6%）は、過去に生物学的製剤の治療経験がなかった。過去に TNFα 阻害薬の治療経験があった被験者の割合は 13.8%であった。多くの被験者がベースライン時に NSAID を併用（77.6%）していた。csDMARD を併用していた被験者の割合は 21.8%と少なく、このうち多くがサラゾスルファピリジン（14.7%）及び MTX（5.6%）を併用していた。経口副腎皮質ステロイド薬を併用していた被験者も少なく、その割合は 7.5%であった。

スクリーニング時又はベースライン時に多く報告された axSpA の末梢及び関節外徴候の既往歴又は合併症は、末梢関節炎（38.6%）、付着部炎［29.2%、踵部の付着部炎（21.8%）及び踵部以外の付着部炎（10.1%）を含む］及びぶどう膜炎（16.6%）であった（ISE-axSpA Table 4.3.2）。試験参加時の活動性ぶどう膜炎の合併は、臨床試験の除外基準であった。

ベースラインの axSpA 及び有効性に関連する疾患特性並びに axSpA の末梢／関節外徴候は、以下に示す点を除き、投与群間でおおむね均衡していた。

- BKZ 160mg Q4W 群では、改訂 NY 基準の臨床基準 b（82.8%）及び臨床基準 c（54.2%）並びに X 線基準（63.3%）に該当する被験者の割合が PBO 群（それぞれ 73.4%、46.4%及び 46.8%）と比較して高かった。X 線基準への該当は、AS を対象とした AS0011 試験では選択基準であり、nr-axSpA を対象とした AS0010 試験では除外基準であった
- HLA-B27 陽性被験者の割合は、PBO 群（78.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（84.2%）で高かった
- axSpA の初回診断及び初回発症からの期間の平均値は、PBO 群（各 4.56 及び 10.34 年）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（各 5.60 及び 12.35 年）で長かった

これらの違いは、AS0011 試験の無作為化の比率が 2：1 と不均衡であったため、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 BKZ 160mg Q4W 群で高くなったことに起因すると考えられる。HLA-B27 に認められた差については、HLA-B27 陽性被験者の割合が、nr-axSpA の患者集団（AS0010 試験、77.6%）と比較して AS の患者集団（AS0011 試験、85.5%）で高かったことにも起因すると考えられる。

表 3-2　主要なベースラインの疾患特性−Pool EA1

ベースラインの値 統計量	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=586
ベースラインの疾患特性			
axSpA の初回診断からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	4.56 (6.21)	5.60 (7.72)	5.18 (7.16)
中央値	1.95	2.22	2.12
最小値, 最大値	0.1, 41.0	0.1, 37.7	0.1, 41.0
axSpA の初回診断からの期間、n (%)			
2 年未満	120 (50.6)	166 (47.6)	286 (48.8)
2 年以上	117 (49.4)	183 (52.4)	300 (51.2)
axSpA の初回発症からの期間 (年)			
平均値 (標準偏差)	10.34 (8.89)	12.35 (10.52)	11.54 (9.94)
中央値	7.71	9.71	8.82
最小値, 最大値	0.4, 45.1	0.4, 59.1	0.4, 59.1
axSpA の初回診断年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	35.31 (11.46)	35.42 (10.80)	35.38 (11.06)
中央値	33.53	34.60	34.24
最小値, 最大値	13.0, 73.0	13.0, 76.0	13.0, 76.0
axSpA の初回発症年齢 (歳)			
平均値 (標準偏差)	29.54 (8.53)	28.67 (8.40)	29.02 (8.46)
中央値	28.58	28.00	28.00
最小値, 最大値	13.0, 47.3	11.0, 45.0	11.0, 47.3
改訂 NY 基準及び X 線基準 [a]、n (%)			
n	236	349	585
臨床基準 a	236 (99.6)	349 (100)	585 (99.8)
臨床基準 b	174 (73.4)	289 (82.8)	463 (79.0)
臨床基準 c	110 (46.4)	189 (54.2)	299 (51.0)
X 線基準	111 (46.8)	221 (63.3)	332 (56.7)
HLA-B27、n (%)			
陽性	187 (78.9)	294 (84.2)	481 (82.1)
陰性	50 (21.1)	55 (15.8)	105 (17.9)
過去の生物学的製剤の使用、n (%)			
あり	41 (17.3)	55 (15.8)	96 (16.4)
なし	196 (82.7)	294 (84.2)	490 (83.6)
過去の TNFα 阻害薬の使用、n (%)			
あり	34 (14.3)	47 (13.5)	81 (13.8)
なし	203 (85.7)	302 (86.5)	505 (86.2)
NSAID の併用 [b]、n (%)			
あり	178 (75.1)	277 (79.4)	455 (77.6)
なし	59 (24.9)	72 (20.6)	131 (22.4)
csDMARDs の併用 [b]、n (%)			
あり	51 (21.5)	77 (22.1)	128 (21.8)
なし	186 (78.5)	272 (77.9)	458 (78.2)
csDMARD の種類 [b]、n (%)			
MTX	14 (5.9)	19 (5.4)	33 (5.6)
Sulfasalazine	33 (13.9)	53 (15.2)	86 (14.7)

ベースラインの値 統計量	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=586
経口副腎皮質ステロイド薬の併用[b]、n (%)			
あり	22 (9.3)	22 (6.3)	44 (7.5)
なし	215 (90.7)	327 (93.7)	542 (92.5)
ベースラインの有効性評価項目の値			
PGADA[c]			
n	237	348	585
平均値 (標準偏差)	6.85 (1.89)	6.79 (1.96)	6.81 (1.93)
中央値	7.00	7.00	7.00
最小値, 最大値	0.0, 10.0	0.0, 10.0	0.0, 10.0
全般の脊椎痛スコア (NRS に基づく)[c]			
平均値 (標準偏差)	7.16 (1.44)	7.21 (1.56)	7.19 (1.51)
中央値	7.00	7.00	7.00
最小値, 最大値	2.0, 10.0	2.0, 10.0	2.0, 10.0
BASFI スコア[c]			
平均値 (標準偏差)	5.26 (2.18)	5.37 (2.19)	5.32 (2.19)
中央値	5.50	5.60	5.50
最小値, 最大値	0.0, 9.2	0.0, 9.6	0.0, 9.6
BASDAI の質問 5 及び 6[c]			
平均値 (標準偏差)	6.82 (1.60)	6.81 (1.82)	6.81 (1.73)
中央値	6.50	6.50	6.50
最小値, 最大値	2.0, 10.0	1.5, 10.0	1.5, 10.0
BASDAI 総スコア			
平均値 (標準偏差)	6.59 (1.30)	6.62 (1.32)	6.61 (1.31)
中央値	6.60	6.70	6.60
最小値, 最大値	4.0, 9.6	3.7, 9.4	3.7, 9.6
BASDAI の脊椎の疼痛スコア (質問 2)			
平均値 (標準偏差)	7.35 (1.35)	7.49 (1.39)	7.44 (1.38)
中央値	7.00	8.00	8.00
最小値, 最大値	4.0, 10.0	4.0, 10.0	4.0, 10.0
hs-CRP (mg/L)			
幾何平均値 (幾何変動係数)	5.73 (216.57)	5.76 (286.54)	5.75 (256.04)
中央値	6.50	7.18	7.01
最小値, 最大値	0.1, 104.3	0.1, 105.4	0.1, 105.4
hs-CRP、n (%)			
5mg/L (基準範囲上限値) 以下	99 (41.8)	142 (40.7)	241 (41.1)
5mg/L (基準範囲上限値) 超	138 (58.2)	207 (59.3)	345 (58.9)
ASDAS-CRP			
n	237	348	585
平均値 (標準偏差)	3.69 (0.73)	3.73 (0.81)	3.71 (0.78)
中央値	3.63	3.66	3.65
最小値, 最大値	2.0, 5.4	1.8, 6.0	1.8, 6.0
ASDAS 疾患活動性分類 (ASDAS-CRP に基づく)、n (%)[d]			
疾患活動性なし	0	0	0
低疾患活動性	3 (1.3)	4 (1.1)	7 (1.2)
高疾患活動性	96 (40.5)	137 (39.3)	233 (39.8)
超高疾患活動性	138 (58.2)	207 (59.3)	345 (58.9)
欠測	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ASQoL スコア			
平均値 (標準偏差)	9.0 (4.3)	9.2 (4.7)	—
最小値, 最大値	0, 18	0, 18	—
BASMI スコア			
平均値 (標準偏差)	3.36 (1.47)	3.57 (1.60)	—
最小値, 最大値	0.8, 7.8	0.2, 7.8	—

ベースラインの値 統計量	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349	全被験者 N=586
MASES [e]			
n	159	226	—
平均値 (標準誤差)	4.7 (0.3)	4.4 (0.2)	—
最小値, 最大値	1, 13	1, 13	—

BKZ：ビメキズマブ、hs-CRP：高感度 C 反応性蛋白、PBO：プラセボ
Note: Study participants were summarized according to randomized treatment at Baseline in the Double-Blind Treatment Period.
a Criterion a referred to low back pain and stiffness for more than 3 months which improved with exercise but was not relieved by rest.
Criterion b referred to limitation of motion of the lumbar spine in both the sagittal and frontal planes.
Criterion c referred to limitation of chest expansion relative to normal values corrected for age and sex.
Radiologic criterion referred to sacroiliitis grade ≥2 bilaterally or grade 3 to 4 unilaterally
b Current medications were concomitant medications at Baseline.
c This was part of the primary outcome measure.
d Inactive disease: when ASDAS-CRP <1.3; low disease activity: when ASDAS-CRP ≥1.3 to <2.1; high disease activity: when ASDAS-CRP ≥2.1 to ≤3.5; very high disease activity: when ASDAS-CRP >3.5.
e MASES was assessed in the subgroup of study participants with enthesitis at Baseline (MASES index score >0).
Data sources: ISE Table 3.2.1, ISE Table 3.2.3, ISE Table 4.1.1, ISE Table 7.4.10.1, ISE Table 7.4.11.2, ISE Table 7.4.13.2

Pool EA2 のベースラインの疾患特性は、Pool EA1 並びに個々の第 III 相臨床試験［AS0010 試験（2.1.1 項）及び AS0011 試験（2.1.2 項）］のベースラインの疾患特性と同様であった。

3.1.3 併用薬

治験薬の投与期間に 1 日以上投与された治療薬を併用薬とした。

全被験者で多く使用された併用薬（基本語別）は、オメプラゾール（14.7%）、サラゾスルファピリジン（14.5%）、etoricoxib（14.5%）及びメロキシカム（13.7%）であった（ISE-axSpA Table 5.2）。pantoprazole（BKZ 160mg Q4W 群 14.0%及び PBO 群 6.3%）を除き、併用薬の使用状況は投与群間でおおむね均衡していた。

axSpA の治療薬の併用状況について、有効性の結果にバイアスを及ぼすと考えられる投与群間の大幅な不均衡は認められなかった。「axSpA に関連する併用薬」の併用薬カテゴリーにおいて、NSAID を併用した被験者の割合は 78.3%、csDMARD を併用した被験者の割合は 21.7%、鎮痛薬／オピオイドを併用した被験者の割合は 16.7%、経口副腎皮質ステロイド薬を併用した被験者の割合は 8.4%であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（TNFα 阻害薬又は非 TNFα 阻害薬）を併用した被験者はいなかった（ISE-axSpA Table 5.3）。

Pool EA2 の全被験者で多く使用された併用薬（基本語別）（Efficacy Update-axSpA Table 5.2）及び axSpA の治療薬の併用状況（Efficacy Update-axSpA Table 5.3）は、Pool EA1 と同様であった。

3.2 全試験の有効性の比較

本項では、2 つの第 III 相有効性試験の結果の比較及び有効性併合解析の結果の記載に焦点を置いた。

両試験共に、nr-axSpA（AS0010 試験）及び AS（AS0011 試験）を有する被験者への BKZ 160mg Q4W 投与により、有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）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（$p<0.001$）が認められた。すべての主要な有効性副次評価項目（事前に規定した順序で検定）についても、BKZ 投与後に意義のある改善が認められ、その差は PBO と比較して統計学的に有意であった。BKZ 投与による治療効果は、投与開始早期の

Week 1（AS0010 試験）又は Week 2（AS0011 試験）から速やかに認められ、Week 16 まで改善が持続した。

axSpA の治療薬としての BKZ の事前に規定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、両試験の最初の 16 週間の PBO 対照二重盲検期間から得られた有効性データを併合し、Pool EA1 とした（1.4.1 項）。事前に ISAP に規定した方法に従い、Pool EA1 に基づく併合解析を実施した。両試験と異なり、有効性併合解析では統計学的な比較及び対応する p 値について多重性をコントロールしなかった。このため、有効性併合解析の p 値は多重性について未調整であり、名目上の治療効果の差の程度を示すものである。

また、axSpA 患者集団を対象に 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（事前に規定した特定の部分集団における Week 52 の解析結果を含む）を併合し、Pool EA2 とした。

併合解析の有効性主要及び副次評価項目は、両試験と同じ有効性主要及び副次評価項目で構成され、定義については ISAP に示した。いずれの有効性主要及び副次評価項目も Week 16 時点で評価した。Pool EA1 から得られた Week 16 の結果を要約し、ASAS40 改善率を 3.2.1 項、有効性副次評価項目を 3.2.2 項に示した。同じ有効性評価項目について Week 16～52 でも評価し、その他の有効性評価項目とした。Pool EA2 では Week 52 までの治療効果の維持について検討した（3.2.3 項）。

Pool EA1 及び Pool EA2 の有効性解析の結果は、両試験（nr-axSpA を対象とした AS0010 試験及び AS を対象とした AS0011 試験）の結果と一致した。Pool EA1 では、有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）（表 3-3）及びすべての Week 16 の有効性副次評価項目（表 3-5）について、PBO と比較した時の BKZ 160mg Q4W 投与の優越性が示された。また、BKZ の投与後の axSpA の徴候及び症状の改善は、投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後）に速やかに認められ、その改善は Week 16 まで持続した。

Pool EA2 では、ベースラインで BKZ 投与に割り付けられた被験者において Week 52 で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 で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。

3.2.1 有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 の Week 16 の ASAS40 改善率（NRI）を表 3-3 に示した。

Week 16 の ASAS40 改善率は、axSpA（nr-axSpA 及び AS）を対象とした両試験及び Pool EA1 の有効性主要評価項目である。

Pool EA1 を構成する両試験（nr-axSpA を対象とした AS0010 試験及び AS を対象とした AS0011 試験）では、Week 16 の ASAS40 改善率について、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で統計学的に有意（両試験共に $p<0.001$）かつ臨床的に意義のある優越性が示された。両試験と同じく、Pool EA1 でも Week 16 の ASAS40 改善率は PBO 群（21.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群

（45.8%）で高く（オッズ比の 95%信頼区間：2.09～4.47、名目上の p<0.001）、臨床的に意義のある差が認められた。

表 3-3 Week 16 の ASAS40 改善率−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
ASAS40 改善率、n (%)	27 (21.4)	61 (47.7)	25 (22.5)	99 (44.8)	52 (21.9)	160 (45.8)
調整した改善率 (%) [a] 95%信頼区間	20.4 13.5, 29.7	47.4 37.3, 57.7	19.8 12.9, 29.2	41.5 33.3, 50.3	21.0 16.07, 26.90	44.8 39.05, 50.73
PBO 群に対するオッズ比 [a] 95%信頼区間	— —	3.51 2.00, 6.16	— —	2.88 1.71, 4.87	— —	3.06 (2.09, 4.47)
p 値	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: NRI used the composite estimand where study participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to nonresponse.

Note: In the n (%) row, n represents the number of responder cases at Week 16, and percentages were calculated by treatment group on the number of study participants in the referenced population. Study participants with missing data were counted as nonresponders in the n (%) row.

a Adjusted responder rate, odds ratio, and p-values for the comparison of BKZ/PBO have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification, and region for AS0010; with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region for AS0011; with factors for treatment, feeder study, and region for Pool EA1.

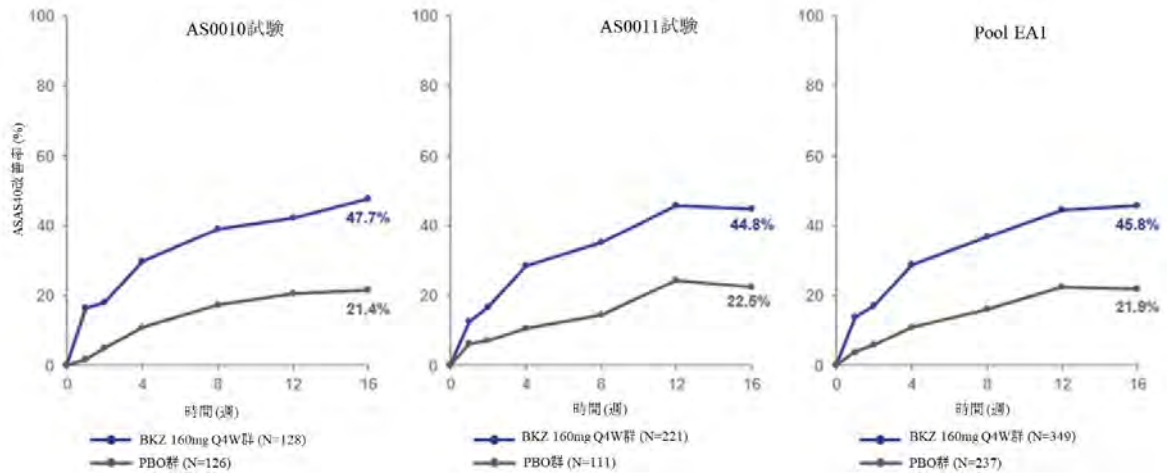
b For Pool EA1 only, p-values are nominal and not controlled for multiplicity.

Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.2.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.2.1, ISE Table 7.1.2.1

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 の ASAS40 改善率の経時的推移（NRI）を図 3-1 に示した。

Pool EA1 では、ASAS40 改善率は投与開始早期の Week 1（初回投与後の最初の評価時点）で、PBO 群（3.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（14.0%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：1.99～8.72、名目上の p<0.001）。BKZ 160mg Q4W 群の ASAS40 改善率は Week 16 まで上昇し、いずれの評価時点でも PBO 群と比較して高かった（いずれも名目上の p<0.001）（ISE-axSpA Table 7.4.1、ISE-axSpA Table 7.4.14）。ASAS40 改善率の経時的推移（Week 1 から 16）については、個々の第 III 相臨床試験でも同様かつ一貫した結果が認められた。

図 3-1　ASAS40 改善率の経時的推移（導入期間）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI）



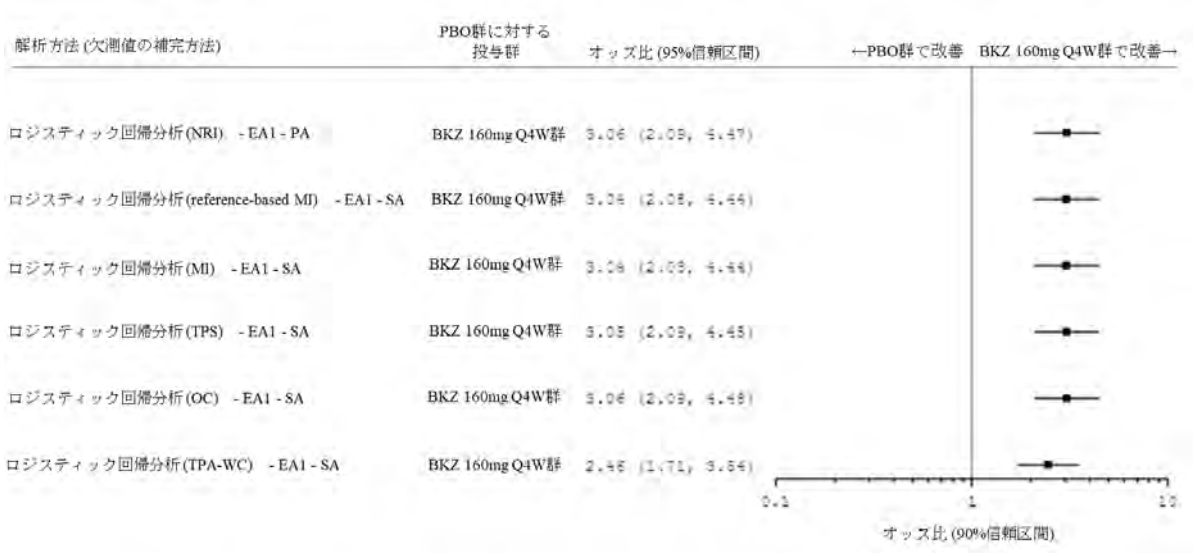
BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.3, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.3, ISE Table 7.4.1

3.2.1.1　有効性主要評価項目の補助解析

Pool EA1 の有効性主要評価項目の補助解析の結果を図 3-2 に示した。

有効性主要評価項目（Week 16 の ASAS40 改善率）の補助解析では、最も保守的な解析（PBO 群のすべての欠測値をレスポンダーとし、BKZ 160mg Q4W 群のすべての欠測値をノンレスポンダーとして扱う）を含むすべての結果から、有効性主要解析の頑健性が確認された。

図 3-2　Week 16 の ASAS40 改善率についての主要解析と補助解析の結果の比較−Pool EA1



BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、NRI：non-responder imputation、OC：欠測値の補完を行わないデータ、PA：主要解析、PBO：プラセボ、SA：副次解析、TPA-WC：tipping point analysis, worst-case scenario、TPS：治療方針ストラテジー
Data source: ISE Figure 1

3.2.1.2　有効性主要評価項目の個々のコンポーネントについてのその他の補助解析

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 の Week 16 の ASAS40 改善率の各コンポーネントのベースラインからの変化量（reference-based MI）を表 3-4 に示した。

有効性主要評価項目の解析の一部として、ASAS 改善率の個々のコンポーネントを評価した。補助解析では、有効性主要評価項目の各コンポーネントに対する BKZ 160mg Q4W 投与の効果を評価した。

Pool EA1 の結果は個々の第 III 相臨床試験の結果と一致し、ASAS40 の 4 つのコンポーネントはいずれも Week 16 の全体的な ASAS40 改善率に寄与し、PBO と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で大幅な改善が認められた。BKZ 160mg Q4W 群の PBO 群に対する各コンポーネントの差は、PGADA −1.48、全般の脊椎痛スコア−1.51、BASFI スコア−1.26、BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア−1.40 であった。

表 3-4　Week 16 の ASAS40 改善率の各コンポーネントのベースラインからの変化量（有効性主要評価項目の補助解析）
−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI）

ASAS のコンポーネント/ 統計量	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
PGADA						
最小二乗平均値 (標準誤差) PBO 群に対する差 (95%信頼区間) [a]	−1.46 (0.253) —	−3.22 (0.241) −1.75 (−2.35, −1.16)	−1.39 (0.247) —	−2.67 (0.196) −1.28 (−1.79, −0.76)	−1.42 (0.163) —	−2.90 (0.138) −1.48 (−1.88, −1.09)
全般の脊椎痛スコア (NRS に基づく)						
最小二乗平均値 (標準誤差) PBO 群に対する差 (95%信頼区間) [a]	−1.80 (0.259) —	−3.43 (0.245) −1.63 (−2.23, −1.03)	−1.71 (0.239) —	−3.14 (0.189) −1.43 (−1.93, −0.93)	−1.81 (0.161) —	−3.32 (0.137) −1.51 (−1.90, −1.13)
BASFI スコア (身体機能)						
最小二乗平均値 (標準誤差) PBO 群に対する差 (95%信頼区間) [a]	−0.91 (0.219) —	−2.39 (0.210) −1.48 (−1.99, −0.97)	−0.95 (0.204) —	−2.00 (0.162) −1.05 (−1.48, −0.63)	−0.98 (0.135) —	−2.23 (0.116) −1.26 (−1.58, −0.93)
BASDAI の質問 5 及び 6 の平均スコア (炎症の指標)						
最小二乗平均値 (標準誤差) PBO 群に対する差 (95%信頼区間) [a]	−1.97 (0.254) —	−3.70 (0.244) −1.73 (−2.33, −1.14)	−1.86 (0.231) —	−2.99 (0.183) −1.13 (−1.61, −0.65)	−1.98 (0.158) —	−3.38 (0.134) −1.40 (−1.78, −1.03)

BKZ：ビメキズマブ、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: For each individual component of the ASAS40 endpoint, missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model is based on data from the PBO group.

Note: An intercurrent event was defined as discontinuation of study treatment prior to Week 16 due to any reason.

Note: The estimand targeted the treatment difference in a hypothetical strategy where intercurrent event did not occur such that outcomes for study participants without an intercurrent event were as observed and outcomes for study participants with an intercurrent event were treated as though they had completed study treatment through Week 16 but on PBO.

Note: For AS0010, ANCOVA with treatment, MRI/CRP classification, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate. For AS0011, ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate. For Pool EA1, ANCOVA with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.

a LS means difference between BKZ 160mg Q4W and PBO.

b Inflammation component was calculated as the mean of the 2 scores relating to morning stiffness measurements (ie, questions 5 and 6).

Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.2.6, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.2.6, ISE Table 7.1.2.6

3.2.2 有効性副次評価項目

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 の Week 16 の有効性副次評価項目の主解析の概要を表 3-5 に示した。

Pool EA1 を構成する両試験（nr-axSpA を対象とした AS0010 試験及び AS を対象とした AS0011 試験）では、BKZ を投与した結果、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。Pool EA1 で評価した様々な有効性副次評価項目についても、PBO と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で改善の優越性が認められ、両試験の結果と一致した。

Pool EA1 では、様々な有効性副次評価項目について PBO と比較して BKZ 160mg Q4W 投与で大幅な改善が経時的に認められた。その改善は速やか（多くは BKZ 初回投与後の最初の評価時点）に認められ、Week 16 まで持続した。

表 3-5 Week 16 の有効性副次評価項目−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1

評価項目、統計量	AS0010 試験			AS0011 試験			Pool EA1		
	PBO 群 (N=126)	BKZ 160mg Q4W 群 (N=128)	p 値	PBO 群 (N=111)	BKZ 160mg Q4W 群 (N=221)	p 値	PBO 群 (N=237)	BKZ 160mg Q4W 群 (N=349)	p 値 [a]
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 (%)	25 (22.9) (N=109)	55 (46.6) (N=118)	0.0002 [b]	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のベースラインからの変化量 (NRS に基づく)、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)	−0.11 (0.08)	−0.44 (0.08)	0.0005 [b]	−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 の MASES のベースラインからの変化量、最小二乗平均 (標準誤差)	−1.12 (0.38) (N=92)	−2.16 (0.37) (N=94)	0.014 [b]	−1.04 (0.33) (N=67)	−2.12 (0.26) (N=132)	0.003 [b]	−1.22 (0.230) (N=159)	−2.26 (0.200) (N=226)	0.003
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 [b]	22 (32.8) (N=67)	68 (51.5) (N=132)	0.006 [b]	44 (27.7) (N=159)	116 (51.3) (N=226)	0.006

評価項目、統計量	AS0010 試験			AS0011 試験			Pool EA1		
	PBO 群 (N=126)	BKZ 160mg Q4W 群 (N=128)	p 値	PBO 群 (N=111)	BKZ 160mg Q4W 群 (N=221)	p 値	PBO 群 (N=237)	BKZ 160mg Q4W 群 (N=349)	p 値 [a]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、MI：多重代入、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: For binary endpoints: in AS0010, p-value obtained from logistic regression with treatment, MRI/CRP classification, and region as factor/CIs obtained from the difference of adjusted odds ratios; in AS0011, p-value obtained from logistic regression with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region as factor; in Pool EA1, p-value obtained from logistic regression with treatment, feeder study, and region as factors.

Note: For continuous endpoints: in AS0010, p-value obtained from ANCOVA with treatment, MRI/CRP classification, region as fixed effect and the Baseline value as covariate; in AS0011, p-value obtained from ANCOVA with treatment, prior TNFα inhibitor exposure, region as fixed effect and the Baseline value as covariate; in Pool EA1, p-value obtained from ANCOVA with treatment, feeder study at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline value as covariate.

Note: For binary endpoints, study participants with missing data at Week 16 were imputed based on NRI approach.

Note: For continuous endpoints, study participants with missing data at Week 16 were imputed using MI with a reference-based approach.

Note: In individual studies, all tests in the predefined sequential testing procedure were performed at a 2-sided alpha level of 0.05.

a All p-values for Pool EA1 are nominal and are not controlled for multiplicity.

b P-values are nominal for these secondary efficacy endpoints not included in the study's predefined sequential testing procedure.

Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, 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 8.3.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.3.2.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, 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 24CSR 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 8.3.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.3.2.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.1, ISE Table 7.1.1, 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 7.3.1.1, ISE Table 7.3.2.1

3.2.2.1　腫瘍壊死因子 α 阻害薬による治療経験がない被験者における ASAS40 改善率

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 の TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率（NRI）を表 3-6 に示した。

Pool EA1 では、TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 の ASAS40 改善率は PBO 群（23.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（46.0%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：1.92～4.29、名目上の p<0.001）。この結果は、個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

また、Pool EA1 では、TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における ASAS40 改善率は、投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で高く（オッズ比の 95%信頼区間：1.83～9.68、名目上の p<0.001）、Week 16 までのすべての評価時点で PBO 群と比較して高い改善率が認められた（いずれも名目上の p<0.001）（ISE-axSpA Table 7.4.14）。

表 3-6　TNFα 阻害薬による治療経験がない被験者における Week 16 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 EA1（NRI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=109	BKZ 160mg Q4W 群 N=118	PBO 群 N=94	BKZ 160mg Q4W 群 N=184	PBO 群 N=203	BKZ 160mg Q4W 群 N=302
ASAS40 改善率、n (%)	25 (22.9)	55 (46.6)	22 (23.4)	84 (45.7)	47 (23.2)	139 (46.0)
調整した改善率 (%)[a]	22.7	47.4	22.2	44.4	22.3	45.1
95%信頼区間	14.9, 33.0	37.1, 58.0	14.8, 31.9	36.8, 52.3	16.84, 28.86	38.95, 51.48
PBO 群に対するオッズ比[a]	—	3.08	—	2.80	—	2.87
95%信頼区間	—	1.71, 5.54	—	1.59, 4.93	—	1.92, 4.29
p 値	—	0.0002[b]	—	<0.001	—	<0.001[b]

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: NRI used the composite estimand where study participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to nonresponse.
a Adjusted responder rate, odds ratio, and p-values for the comparison of BKZ/PBO have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification, and region for AS0010; with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region for AS0011; with factors for treatment, feeder study, and region for Pool EA1.
b P-values are nominal and not controlled for multiplicity.
Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.10.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.1.1, ISE Table 7.2.1.1

3.2.2.2　ASAS20 改善率

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 における Week 16 の ASAS20 改善率（NRI）を表 3-7 に示した。また、Pool EA1 の導入期間の ASAS20 改善率の経時的推移（NRI）を図 3-3 に示した。

Pool EA1 では、Week 16 の ASAS20 改善率は PBO 群（40.5%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（67.0%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：2.13～4.28、名目上の p<0.001）。この結果は、統計学的に有意であった個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

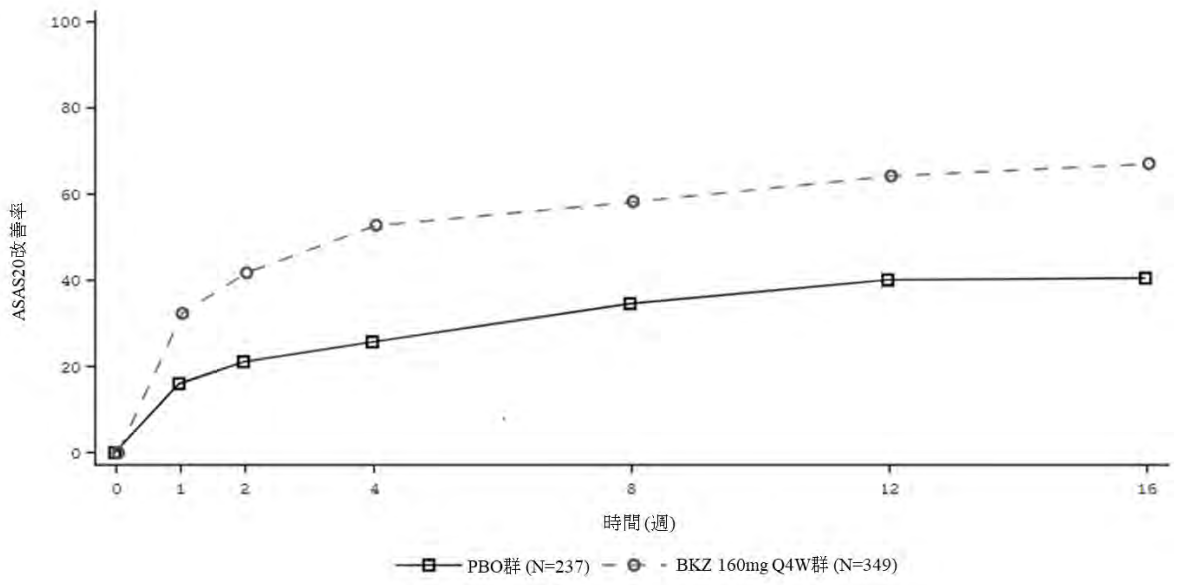
また、Pool EA1 では、ASAS20 改善率は投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、PBO 群（16.0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（32.4%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：1.59～3.66、名目上の p<0.001）［ISE-axSpA Table 7.4.2（NRI）、ISE-axSpA Table 7.4.14］。BKZ 160mg Q4W 群の ASAS20 改善率は Week 16 までに更に上昇し、すべての評価時点で PBO 群と比較して高い改善率が認められた（いずれも名目上の p<0.001）。

表 3-7　Week 16 の ASAS20 改善率（ロジスティック回帰モデル）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
ASAS20 改善率、n (%)	48 (38.1)	88 (68.8)	48 (43.2)	146 (66.1)	96 (40.5)	234 (67.0)
調整した改善率 (%)[a]	37.8	69.2	38.6	62.6	39.2	66.0
95%信頼区間	28.4, 48.3	59.3, 77.6	28.7, 49.5	54.1, 70.3	32.74, 45.96	60.31, 71.30
PBO 群に対するオッズ比[a]	—	3.69	—	2.66	—	3.02
95%信頼区間	—	2.17, 6.26	—	1.65, 4.28	—	2.13, 4.28
p 値	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001[b]

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: NRI used the composite estimand where study participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to nonresponse.
a Adjusted responder rate, odds ratio, and p-values for the comparison of BKZ/PBO have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification, and region for AS0010; with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region for AS0011; with factors for treatment, feeder study, and region for Pool EA1.
b For Pool EA1 only, p-values are nominal and not controlled for multiplicity.
Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.2.1, ISE Table 7.2.2.1

図 3-3　導入期間の ASAS20 改善率の経時的推移−Pool EA1（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Data source: ISE Figure 3.2

3.2.2.3　BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 における Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（reference-based MI）を表 3-8 に示した。

Pool EA1 では、Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.62）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.87）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−1.59〜−0.92、名目上の p<0.001）。この結果は、統計学的に有意であった個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

また、Pool EA1 では、Week 1 から 8 の BASDAI 総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 群で大きく、Week 8 では PBO 群の−1.39 と比較して BKZ 160mg Q4W 群では−2.52 であった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−1.41～−0.79、名目上の p<0.001）［ISE-axSpA Table 7.4.14、ISE-axSpA Table 7.4.8.1（MI）］。BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI 総スコアのベースラインからの減少の平均値は、Week 16 までに更に大きくなり、減少の程度はいずれの評価時点でも PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった（いずれも名目上の p<0.001）。

表 3-8　Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
平均値 (標準誤差)	−1.51 (0.18)	−3.08 (0.20)	−1.89 (0.18)	−2.90 (0.14)	−1.66 (0.12)	−2.95 (0.12)
最小二乗平均値 (標準誤差) [a]	−1.55 (0.22)	−3.07 (0.21)	−1.70 (0.21)	−2.74 (0.17)	−1.62 (0.139)	−2.87 (0.119)
PBO 群に対する差	—	−1.51	—	−1.04	—	−1.25
95%信頼区間	—	−2.04, −0.98	—	−1.48, −0.59	—	−1.59, −0.92
p 値	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: Missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using MI based on a reference based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.

a LS means, SE, Difference in LS means, and CI and p value for the comparison of BKZ to PBO have been calculated using ANCOVA, with treatment, MRI/CRP classification, and region as fixed effects, and Baseline BASDAI value as covariate for AS0010; with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline BASDAI value as covariate for AS0011; with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline BASDAI value as covariate for Pool EA1.

b For Pool EA1 only, p-values are nominal and not controlled for multiplicity.

Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.2.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.3.1, ISE Table 7.2.3.1

3.2.2.4　ASAS-PR 改善率

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 における Week 16 の ASAS-PR 改善率（NRI）を表 3-9 に示した。また、Pool EA1 の導入期間の ASAS-PR 改善率の経時的推移（NRI）を図 3-4 に示した。

Pool EA1 では、Week 16 の ASAS-PR 改善率は PBO 群（7.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（24.6%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：2.47～7.52、名目上の p<0.001）。この結果は、統計学的に有意であった個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

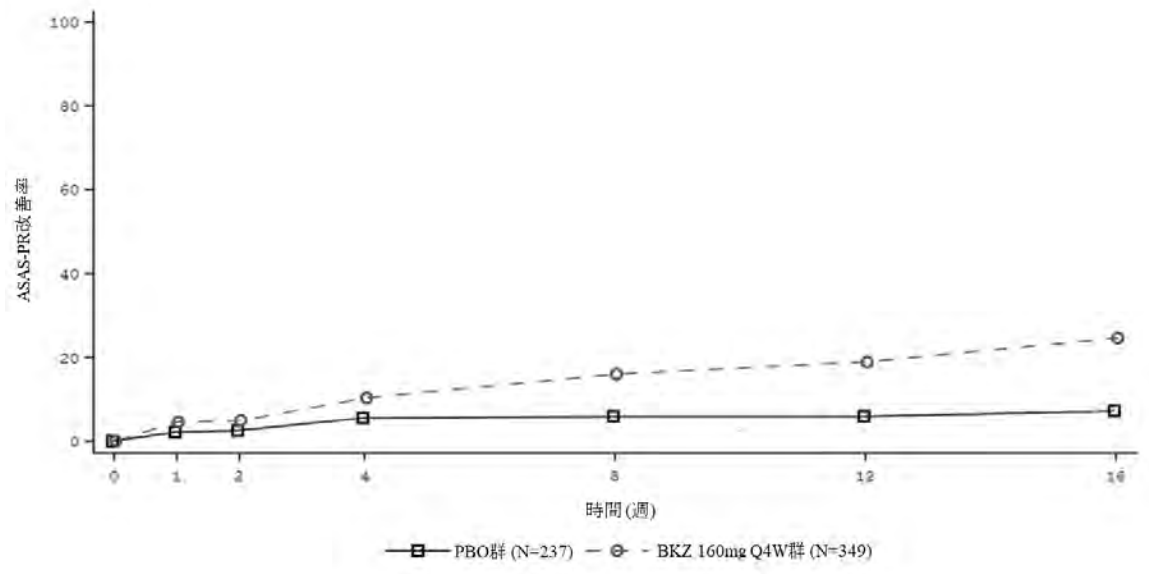
また、Pool EA1 では、ASAS-PR 改善率は Week 1 から 16 にかけていずれの投与群でも上昇し、すべての評価時点で PBO 群（範囲：2.1%～7.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（範囲：4.6%～24.6%）で数値上高かった［ISE-axSpA Table 7.4.4（NRI）］。

表 3-9　Week 16 の ASAS-PR 改善率（ロジスティック回帰モデル）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
ASAS-PR 改善率、n (%)	9 (7.1)	33 (25.8)	8 (7.2)	53 (24.0)	17 (7.2)	86 (24.6)
調整した改善率 (%)[a]	7.5	26.9	5.7	20.4	7.3	25.3
95%信頼区間	3.8, 14.5	18.7, 37.1	2.6, 11.9	13.9, 28.9	4.53, 11.54	20.50, 30.83
PBO 群に対するオッズ比[a]	—	4.52	—	4.26	—	4.31
95%信頼区間	—	2.06, 9.93	—	1.93, 9.39	—	2.47, 7.52
p 値	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001[b]

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: NRI used the composite estimand where study participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to nonresponse.
a Adjusted responder rate, odds ratio, and p-values for the comparison of BKZ/PBO have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification, and region for AS0010; with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region for AS0011; with factors for treatment, feeder study, and region for Pool EA1.
b For Pool EA1 only, p values are nominal and not controlled for multiplicity.
Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.3.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.4.1, ISE Table 7.2.4.1

図 3-4　導入期間の ASAS-PR 改善率の経時的推移−Pool EA1（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Data source: ISE Figure 3.3

3.2.2.5　ASDAS-MI 改善率

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 における Week 16 の ASDAS-MI 改善率（NRI）を表 3-10 に示した。また、Pool EA1 の導入期間の ASDAS-MI 改善率の経時的推移（NRI）を図 3-5 に示した。

Pool EA1 では、Week 16 の ASDAS-MI 改善率は PBO 群（6.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（26.4%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：3.07～9.83、名目上の p<0.001）。この結果は、統計学的に有意であった個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

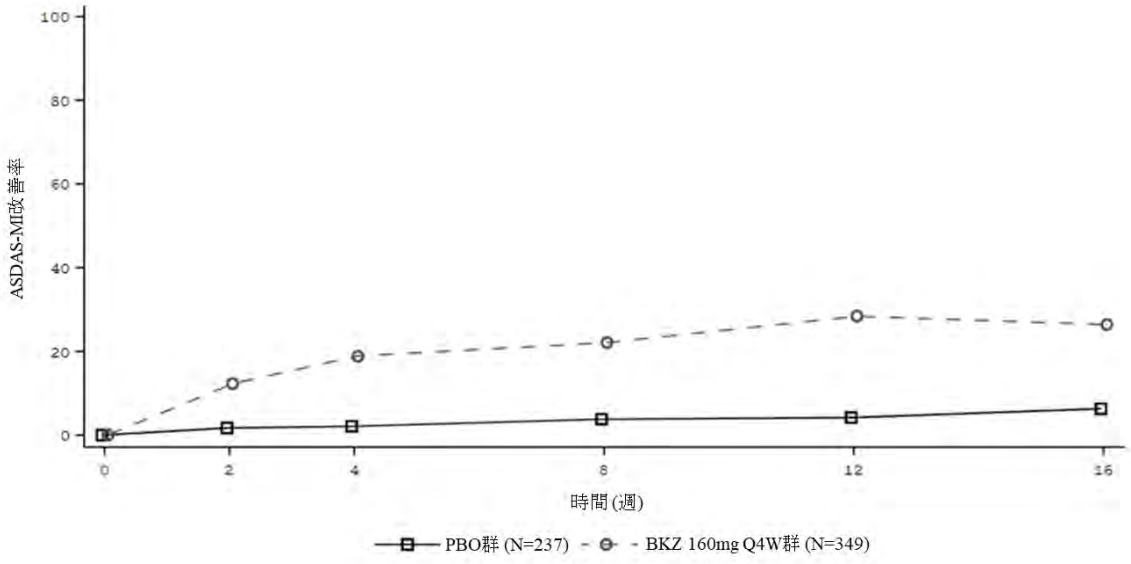
また、Pool EA1 では、ASDAS-MI 改善率は投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、PBO 群（1.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（12.3%）で高かった［ISE-axSpA Table 7.4.7（NRI）］。BKZ 160mg Q4W 群の ASDAS-MI 改善率は Week 16 までに更に上昇し、すべての評価時点で PBO 群と比較して高い改善率が認められた。

表 3-10　Week 16 の ASDAS-MI 改善率（ロジスティック回帰モデル）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
ASDAS-MI 改善率、n (%)	9 (7.1)	35 (27.3)	6 (5.4)	57 (25.8)	15 (6.3)	92 (26.4)
調整した改善率 (%)[a]	5.7	24.6	4.4	23.0	5.7	24.8
95%信頼区間	2.6, 11.9	16.0, 36.0	1.9, 10.1	16.2, 31.5	3.36, 9.41	19.93, 30.41
PBO 群に対するオッズ比[a]	—	5.43	—	6.47	—	5.49
95%信頼区間	—	2.41, 12.23	—	2.67, 15.65	—	3.07, 9.83
p 値	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001[b]

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: NRI used the composite estimand where study participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to nonresponse.
a Adjusted responder rate, odds ratio, and p-values for the comparison of BKZ/PBO have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification, and region for AS0010; with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region for AS0011; with factors for treatment, feeder study, and region for Pool EA1.
b For Pool EA1 only, p values are nominal and not controlled for multiplicity.
Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.4.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.5.1, ISE Table 7.2.5.1

図 3-5　導入期間の ASDAS-MI 改善率の経時的推移−Pool EA1（NRI）



BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Data source: ISE Figure 3.4

3.2.2.6　ASAS5/6 改善率

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 における Week 16 の ASAS5/6 改善率（NRI）を表 3-11 に示した。

Pool EA1 では、Week 16 の ASAS5/6 改善率は PBO 群（19.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（47.9%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：2.52～5.47、名目上の p<0.001）。この結果は、統計学的に有意であった個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

ASAS5/6 改善率の評価時点は、Week 8 及び Week 16 のみであった。Pool EA1 では、投与開始早期の Week 8 で、ASAS5/6 改善率は PBO 群（11.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（41.3%）で高かった［ISE-axSpA Table 7.4.3（NRI）］。

表 3-11　Week 16 の ASAS5/6 改善率（ロジスティック回帰モデル）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
ASAS5/6 改善率、n (%)	26 (20.6)	58 (45.3)	21 (18.9)	109 (49.3)	47 (19.8)	167 (47.9)
調整した改善率 (%)[a]	20.8	46.5	15.9	45.1	18.8	46.2
95%信頼区間	13.8, 30.2	36.4, 56.9	9.8, 24.5	36.6, 53.9	14.18, 24.55	40.43, 52.17
PBO 群に対するオッズ比[a]	—	3.31	—	4.36	—	3.71
95%信頼区間	—	1.87, 5.84	—	2.51, 7.57	—	2.52, 5.47
p 値	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001[b]

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ
Note: NRI used the composite estimand where study participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to nonresponse.
a Adjusted responder rate, odds ratio, and p-values for the comparison of BKZ/PBO have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification, and region for AS0010; with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure, and region for AS0011; with factors for treatment, feeder study, and region for Pool EA1.
b For Pool EA1 only, p-values are nominal and not controlled for multiplicity.
Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.5.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.6.1, ISE Table 7.2.6.1

3.2.2.7　BASFI スコアのベースラインからの変化量

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 における Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量（reference-based MI）を表 3-12 に示した。

Pool EA1 では、Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−0.98）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.23）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−1.58～−0.93、名目上の p<0.001）。この結果は、統計学的に有意であった個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

また、Pool EA1 では、Week 1 の BASFI スコアのベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−0.20）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.88）で数値上大きく［ISE-axSpA Table 7.4.9.1（MI）］、Week 8 の BASFI スコアのベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−0.75）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.92）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−1.48～−0.85、名目上の p<0.001）［ISE-axSpA Table 7.4.14、ISE-axSpA Table 7.4.9.1（MI）］。BKZ 160mg Q4W 群の BASFI スコアのベースラインからの減少の平均値は、Week 16 までに更に大きくなり、減少の程度はいずれの評価時点でも PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった（いずれも名目上の p<0.001）。

表 3-12　Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
平均値 (標準誤差)	−0.98 (0.18)	−2.53 (0.21)	−1.09 (0.16)	−2.16 (0.14)	−1.01 (0.12)	−2.29 (0.12)
最小二乗平均値 (標準誤差) [a]	−0.91 (0.22)	−2.39 (0.21)	−0.95 (0.20)	−2.00 (0.16)	−0.98 (0.135)	−2.23 (0.116)
PBO 群に対する差	—	−1.48	—	−1.05	—	−1.26
95%信頼区間	—	−1.99, −0.97	—	−1.48, −0.63	—	−1.58, −0.93
p 値	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: Missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.

a LS means, SE, Difference in LS means, and CI and p value for the comparison of BKZ to PBO have been calculated using ANCOVA, with treatment, MRI/CRP classification, and region as fixed effects, and Baseline BASFI value as covariate for AS0010; with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline BASFI value as covariate for AS0011; with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline BASFI value as covariate for Pool EA1.

b For Pool EA1 only, p values are nominal and not controlled for multiplicity.

Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.6.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.7.1, ISE Table 7.2.7.1

3.2.2.8　NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 における Week 16 の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量（reference-based MI）を表 3-13 に示した。

Pool EA1 では、Week 16 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.65）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.28）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−2.03～−1.23、名目上の p<0.001）。この結果は、統計学的に有意であった個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

また、Pool EA1 では、Week 1 の NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少の平均値は PBO 群（−0.8）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.5）で大きく［ISE-axSpA Table 7.4.12.1（MI）］、Week 8 の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少の平均値は PBO 群の −1.5 と比較して BKZ 160mg Q4W 群では−2.9 であった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−1.75～−0.97、名目上の p<0.001）［ISE-axSpA Table 7.4.14、ISE-axSpA Table 7.4.12.1（MI）］。BKZ 160mg Q4W 群の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの減少の平均値は、Week 16 までに更に大きくなり、減少の程度はいずれの評価時点でも PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった（いずれも名目上の p<0.001）。

表 3-13　Week 16 の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
平均値 (標準誤差)	−1.7 (0.2)	−3.6 (0.3)	−1.9 (0.2)	−3.3 (0.2)	−1.76 (0.16)	−3.36 (0.14)
最小二乗平均値 (標準誤差) [a]	−1.71 (0.27)	−3.51 (0.25)	−1.68 (0.25)	−3.16 (0.20)	−1.65 (0.165)	−3.28 (0.142)
PBO 群に対する差	—	−1.80	—	−1.48	—	−1.63
95%信頼区間	—	−2.42, −1.18	—	−2.00, −0.96	—	−2.03, −1.23
p 値	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001 [b]

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ
Note: Missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using MI based on a reference based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS means, SE, Difference in LS means, and CI and p value for the comparison of BKZ to PBO have been calculated using ANCOVA, with treatment, MRI/CRP classification, and region as fixed effects, and Baseline nocturnal spinal pain value as covariate for AS0010; with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline nocturnal spinal pain value as covariate for AS0011; with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline nocturnal spinal pain value as covariate for Pool EA1.
b For Pool EA1 only, p values are nominal and not controlled for multiplicity.
Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.7.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.8.1, ISE Table 7.2.8.1

3.2.2.9　ASQoL スコアのベースラインからの変化量

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 における Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量（reference-based MI）を表 3-14 に示した。

Pool EA1 では、Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−2.70）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−4.76）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−2.71〜−1.40、名目上の p<0.001）。この結果は、統計学的に有意であった個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

また、Pool EA1 では、ASQoL スコアのベースラインからの変化量の平均値は Week 4（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）から Week 16 にかけて減少し、減少の程度はすべての評価時点で PBO 群（範囲：−1.7〜−2.8）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（範囲：−3.2〜−5.0）で大きかった［ISE-axSpA Table 7.4.13.1（MI）］。

表 3-14　Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
平均値 (標準誤差)	−2.5 (0.4)	−5.2 (0.4)	−3.2 (0.3)	−4.9 (0.3)	−2.77 (0.26)	−4.99 (0.24)
最小二乗平均値 (標準誤差) [a]	−2.30 (0.43)	−4.94 (0.42)	−3.07 (0.41)	−4.59 (0.32)	−2.70 (0.271)	−4.76 (0.232)
PBO 群に対する差	—	−2.63	—	−1.52	—	−2.06
95%信頼区間	—	−3.66, −1.61	—	−2.36, −0.68	—	−2.71. −1.40
p 値	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ
Note: Missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS means, SE, Difference in LS means, and CI and p-value for the comparison of BKZ to PBO have been calculated using ANCOVA, with treatment, MRI/CRP classification, and region as fixed effects, and Baseline ASQoL value as covariate for AS0010; with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline ASQoL value as covariate for AS0011; with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline ASQoL value as covariate for Pool EA1.
b For Pool EA1 only, p-values are nominal and not controlled for multiplicity.
Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.8.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.9.1, ISE Table 7.2.9.1

3.2.2.10　SF-36 の PCS のベースラインからの変化量

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 における Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量（reference-based MI）を表 3-15 に示した。

Pool EA1 では、Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの増加（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（5.28）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（8.95）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：2.43～4.92、名目上の p<0.001）。この結果は、統計学的に有意であった個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

表 3-15　Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量（ANCOVA）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（reference-based MI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
平均値 (標準誤差)	5.489 (0.692)	9.513 (0.742)	5.871 (0.763)	9.313 (0.598)	5.54 (0.50)	9.32 (0.45)
最小二乗平均値 (標準誤差) [a]	5.36 (0.79)	9.32 (0.76)	5.17 (0.82)	8.54 (0.67)	5.28 (0.515)	8.95 (0.444)
PBO 群に対する差	—	3.96	—	3.38	—	3.68
95%信頼区間	—	2.08, 5.83	—	1.67, 5.09	—	2.43, 4.92
p 値	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ
Note: Missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using MI based on a reference based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group.
a LS means, SE, Difference in LS means, and CI and p-value for the comparison of BKZ to PBO have been calculated using ANCOVA, with treatment, MRI/CRP classification, and region as fixed effects, and Baseline SF 36 PCS value as covariate for AS0010; with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline SF 36 PCS value as covariate for AS0011; with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline SF 36 value as covariate for Pool EA1.
b For Pool EA1 only, p values are nominal and not controlled for multiplicity.
Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.9.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.10.1, ISE Table 7.2.10.1

3.2.2.11　BASMI スコアのベースラインからの変化量

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 における Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量を表 3-16 に示した。

Pool EA1 では、Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの減少（すなわち改善）の最小二乗平均値は、PBO 群（−0.15）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.44）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−0.43～−0.17、名目上の p<0.001）。この結果は、個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

BASMI スコアの評価時点は、Week 8 及び Week 16 のみであった。Pool EA1 では、投与開始早期の Week 8 で、BASMI スコアのベースラインからの減少の平均値が PBO 群（0）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.32）で数値上大きかった［ISE-axSpA Table 7.4.11.1（MI）］。

表 3-16　Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
平均値 (標準誤差)	−0.0796 (0.0641)	−0.4077 (0.0735)	−0.1750 (0.0858)	−0.4727 (0.0583)	−0.12 (0.05)	−0.45 (0.04)
最小二乗平均値 (標準誤差) [a]	−0.11 (0.08)	−0.44 (0.08)	−0.17 (0.09)	−0.45 (0.07)	−0.15 (0.054)	−0.44 (0.046)

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=126	BKZ 160mg Q4W 群 N=128	PBO 群 N=111	BKZ 160mg Q4W 群 N=221	PBO 群 N=237	BKZ 160mg Q4W 群 N=349
PBO 群に対する差	—	−0.33	—	−0.28	—	−0.30
95%信頼区間	—	−0.52, −0.14	—	−0.47, −0.08	—	−0.43, −0.17
p 値	—	0.0005 [b]	—	0.006	—	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: For AS0011 and Pool EA1, missing data at Week 16 and nonmissing data after intercurrent event (which were reset to missing) were imputed using MI based on a reference-based approach, in which the MI model was based on data from the placebo group. For AS0010, missing data at Week 16 (including observed data after an intercurrent event that were set to missing) were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).

a LS means, SE, Difference in LS means, and CI and p-value for the comparison of BKZ to PBO have been calculated using ANCOVA, with treatment, MRI/CRP classification, and region as fixed effects, and Baseline BASMI value as covariate for AS0010; with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline BASMI value as covariate for AS0011; with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline BASMI value as covariate for Pool EA1.

b P-values are nominal and not controlled for multiplicity.

Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.2.11.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.1.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.2.11.1, ISE Table 7.2.11.1

3.2.2.12　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

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 のベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の MASES のベースラインからの変化量（MI）を表 3-17 に示した。

Pool EA1 では、ベースラインに付着部炎を有する被験者（MASES>0）における Week 16 の MASES のベースラインからの減少の最小二乗平均値は、PBO 群（−1.22）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.26）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−1.58～−0.51、名目上の p<0.001）。この結果は、個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

また、Pool EA1 では、ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 4（BKZ 初回投与後の MASES の最初の評価時点）の MASES のベースラインからの減少の平均値は、PBO 群（−1.2）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.8）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−1.07～−0.09、名目上の p=0.020）［ISE-axSpA Table 7.4.10.1（MI）、ISE-axSpA Table 7.4.14］。BKZ 160mg Q4W 群の MASES はベースラインから Week 16 まで更に減少し、減少の程度はすべての評価時点で PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった（いずれも名目上の p<0.001）。

表 3-17　ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 16 の MASES のベースラインからの変化量（ANCOVA）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（MI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=92	BKZ 160mg Q4W 群 N=94	PBO 群 N=67	BKZ 160mg Q4W 群 N=132	PBO 群 N=159	BKZ 160mg Q4W 群 N=226
ベースライン						
平均値 (標準誤差)	4.87 (0.37)	4.82 (0.32)	4.40 (0.33)	4.18 (0.25)	4.7 (0.3)	4.4 (0.2)
中央値	4.00	4.00	4.00	3.00	4.0	4.0
最小値、最大値	1.0, 13.0	1.0, 13.0	1.0, 13.0	1.0, 12.0	1, 13	1, 13
ベースラインからの変化量						
平均値 (標準誤差)	−1.3 (0.3)	−2.4 (0.3)	−1.5 (0.3)	−2.4 (0.2)	−1.37 (0.20)	−2.37 (0.20)
最小二乗平均値 (標準誤差) [a]	−1.12 (0.38)	−2.16 (0.37)	−1.04 (0.33)	−2.12 (0.26)	−1.22 (0.230)	−2.26 (0.200)

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=92	BKZ 160mg Q4W 群 N=94	PBO 群 N=67	BKZ 160mg Q4W 群 N=132	PBO 群 N=159	BKZ 160mg Q4W 群 N=226
PBO 群に対する差	—	−1.04	—	−1.08	—	−1.05
95%信頼区間	—	−1.87, −0.21	—	−1.79, −0.37	—	−1.58, −0.51
p 値	—	0.014 [b]	—	0.003 [b]	—	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、LS：最小二乗、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: Study participants with missing data at Week 16 (including observed data after an intercurrent event that were set to missing) were imputed using MI based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).

Note: MASES was assessed in the subgroup of study participants with enthesitis at Baseline (MASES index score >0).

a LS means, SE, Difference in LS means, and CI and p-value for the comparison of BKZ to PBO have been calculated using ANCOVA, with treatment, MRI/CRP classification, and region as fixed effects, and Baseline MASES value as covariate for AS0010; with treatment, prior TNFα inhibitor exposure at Baseline, and region as fixed effects, and Baseline MASES value as covariate for AS0011; with treatment, feeder study, and region as fixed effects, and Baseline MASES value as covariate for Pool EA1.

b P-values are nominal and not controlled for multiplicity.

Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.3.1.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.15.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.3.1.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.16.1, ISE Table 7.3.1.2, ISE Table 7.4.10.1

3.2.2.13　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）

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1 の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）（NRI）を表 3-18 に示した。

Pool EA1 では、ベースラインに付着部炎を有する被験者（MASES>0）における Week 16 の付着部炎が消失した被験者の割合は、PBO 群（27.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（51.3%）で高かった（オッズ比の 95%信頼区間：1.76～4.27、名目上の p<0.001）。この結果は、個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

表 3-18　ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 4～16 に付着部炎が消失した被験者の割合（MASES）（ロジスティック回帰モデル）
−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA1（NRI）

	AS0010 試験		AS0011 試験		Pool EA1	
	PBO 群 N=92	BKZ 160mg Q4W 群 N=94	PBO 群 N=67	BKZ 160mg Q4W 群 N=132	PBO 群 N=159	BKZ 160mg Q4W 群 N=226
付着部炎が消失した被験者の割合、n (%)	22 (23.9)	48 (51.1)	22 (32.8)	68 (51.5)	44 (27.7)	116 (51.3)
調整した改善率 (%) [a]	18.9	44.8	23.9	43.8	25.6	48.6
95%信頼区間	10.9, 30.8	31.7, 58.7	14.5, 36.9	33.1, 55.0	18.92, 33.69	41.02, 56.19
PBO 群に対するオッズ比 [a]	—	3.49	—	2.47	—	2.74
95%信頼区間	—	1.84, 6.62	—	1.30, 4.68	—	1.76, 4.27
p 値	—	<0.001 [b]	—	0.006 [b]	—	<0.001 [b]

BKZ：ビメキズマブ、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

Note: NRI used the composite estimand where study participants having an intercurrent event of treatment discontinuation were set to nonresponse for all subsequent time points. All other missing data were set to nonresponse.

a Adjusted responder rate, odds ratio, and p-values for the comparison of BKZ/PBO have been calculated using logistic regression with factors for treatment, MRI/CRP classification, and region for AS0010; with factors for treatment, prior TNFα inhibitor exposure and region for AS0011; with factors for treatment, feeder study and region for Pool EA1.

b P values are nominal and not controlled for multiplicity.

Data sources: AS0010 Week 24 CSR Table 8.3.2.1, AS0010 Week 24 CSR Table 8.4.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.3.2.1, AS0011 Week 24 CSR Table 8.4.1, ISE Table 7.3.2.1

3.2.2.14　有効性副次評価項目の補助解析

その他の欠測値の補完方法（OC 及び MI）を用いた Pool EA1 の補助解析を行い、副次評価項目の主解析の結果を確認した（ISE-axSpA Section 5.2.2.1～ISE-axSpA Section 5.2.2.13）。

3.2.3　Week 52 までのその他の有効性評価項目

Pool EA1（16 週間）よりも長期間にわたる BKZ の治療効果を推定するため、AS0010 試験及び AS0011 試験の導入期間+維持期間（Week 0～52）の有効性データを併合し Pool EA2 とした。Pool EA2 で認められた有効性の経時的推移について、以下の項に示した。

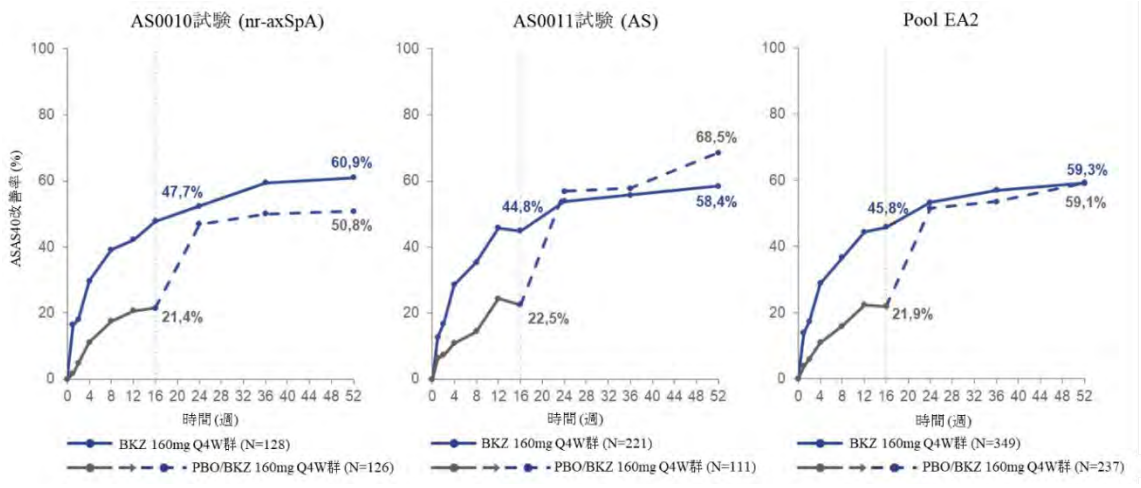
3.2.3.1　ASAS40 改善率の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 における Week 52 までの ASAS40 改善率の経時的推移（NRI）を図 3-6 に示した。

Pool EA2 では、ASAS40 改善率は投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、PBO/BKZ 160mg Q4W 群（3.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（14.0%）で高かった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.1）。Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群の ASAS40 改善率は上昇し、PBO/BKZ 160mg Q4W 群（21.9%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（45.8%）で高かった。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の ASAS40 改善率は Week 16（45.8%）から Week 52（59.3%）で更に上昇した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASAS40 改善率は Week 16（21.9%）から Week 52（59.1%）で顕著に上昇した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.1）。

図 3-6　Week 52 までの ASAS40 改善率の経時的推移（NRI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



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

Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.

Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.3; AS0011 Final CSR Table 8.4.3; Efficacy Update Table 7.4.1.

3.2.3.2 腫瘍壊死因子α阻害薬による治療経験がない被験者におけるASAS40改善率の経時的推移

TNFα阻害薬による治療経験がない被験者におけるASAS40改善率は、投与開始早期のWeek 1（BKZ初回投与後の最初の評価時点）からWeek 16にかけて、PBO/BKZ 160mg Q4W群と比較してBKZ 160mg Q4W群で高かった。Week 16のASAS40改善率はBKZ 160mg Q4W群で46.0%、PBO/BKZ 160mg Q4W群で23.2%であった（ISE-axSpA Table 7.1.4）。

Pool EA2では、BKZ 160mg Q4W群のASAS40改善率はWeek 16（46.0%）からWeek 52（59.9%）にかけて上昇した（ISE-axSpA Table 7.1.4、Efficacy Update-axSpA Table 7.1.4）。Week 16にPBOからBKZ 160mg Q4W投与に切り替えた被験者では、ASAS40改善率はWeek 16（23.2%）からWeek 52（61.6%）にかけて上昇し、BKZ 160mg Q4W群と同程度となった（Efficacy Update-axSpA Table 7.1.4）。

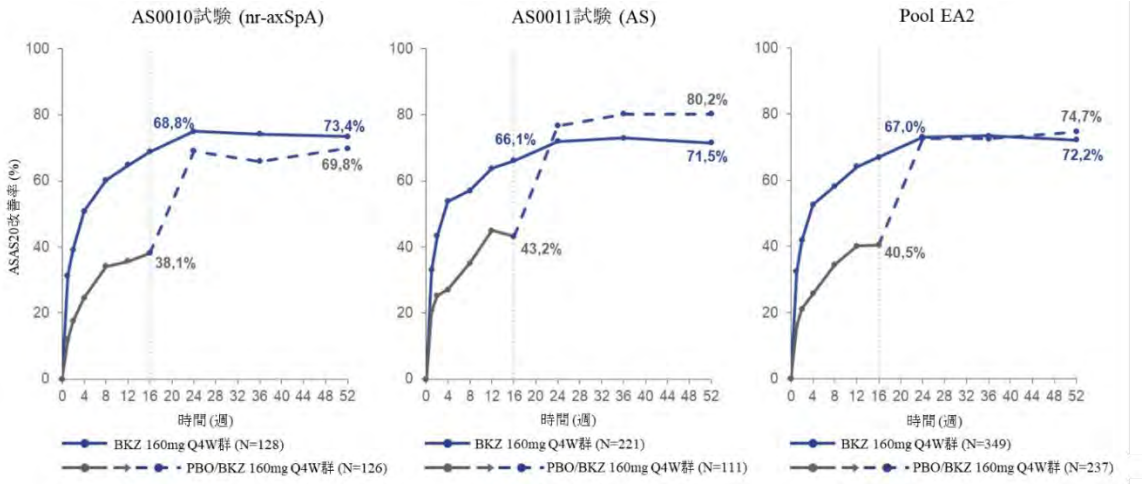
3.2.3.3 ASAS20改善率の経時的推移

AS0010試験、AS0011試験及びPool EA2におけるWeek 52までのASAS20改善率の経時的推移（NRI）を図 3-7に示した。

Pool EA2では、ASAS20改善率は投与開始早期のWeek 1（BKZ初回投与後の最初の評価時点）で、PBO/BKZ 160mg Q4W群（16.0%）と比較してBKZ 160mg Q4W群（32.4%）で高かった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.2）。Week 16にBKZ 160mg Q4W群のASAS20改善率は上昇し、PBO/BKZ 160mg Q4W群（40.5%）と比較してBKZ 160mg Q4W群（67.0%）で高かった。

Pool EA2では、BKZ 160mg Q4W群のASAS20改善率はWeek 16（67.0%）からWeek 52（72.2%）まで持続した。Week 16にPBOからBKZ 160mg Q4W投与に切り替えた被験者では、ASAS20改善率はWeek 16（40.5%）からWeek 52（74.7%）で顕著に上昇した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.2）。

図 3-7　Week 52 までの ASAS20 改善率の経時的推移（NRI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



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

Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.

Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.5; AS0011 Final CSR Table 8.4.6; Efficacy Update Table 7.4.2.

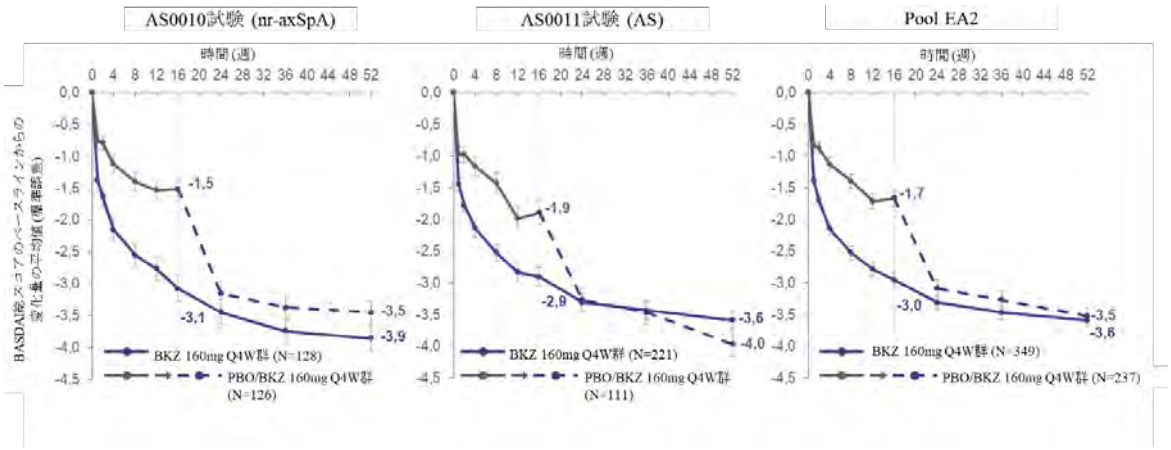
3.2.3.4　BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 における Week 52 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）を図 3-8 に示した。

Pool EA2 では、BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は、投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−0.83）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.38）で大きかった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.8.1）。Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は減少（すなわち改善）し、減少の程度は PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−1.66）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.95）で大きかった。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−2.95）から Week 52（−3.59）にかけて減少（すなわち改善）した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−1.66）から Week 52（−3.52）で顕著に減少した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.8.1）。

図 3-8　Week 52 までの BASDAI 総スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、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
Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.
Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.11.1; AS0011 Final CSR Table 8.4.12.1; Efficacy Update Table 7.4.8.1.

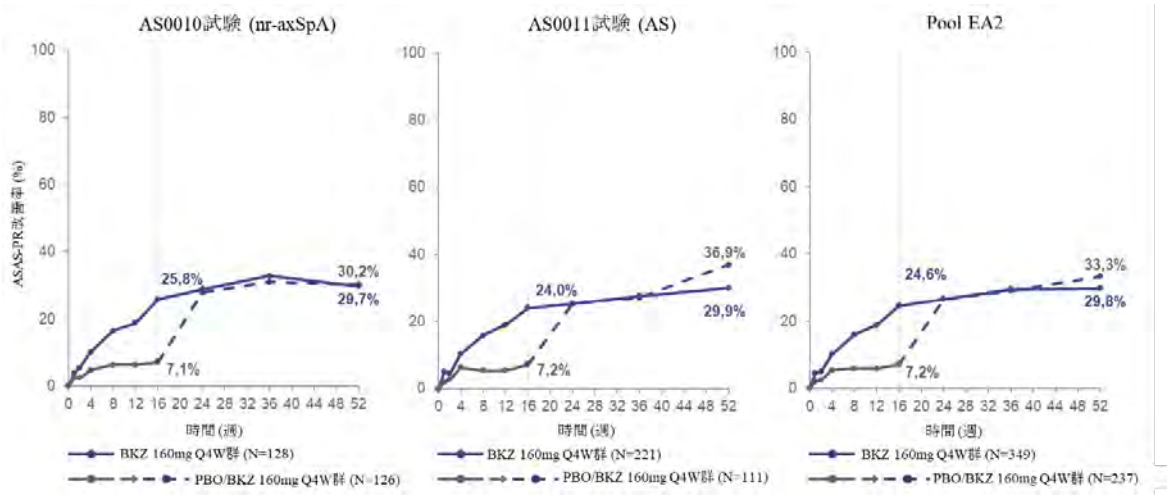
3.2.3.5　ASAS-PR 改善率の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 における Week 52 までの ASAS-PR 改善率の経時的推移（NRI）を図 3-9 に示した。

Pool EA2 では、Week 1 の ASAS-PR 改善率は BKZ 160mg Q4W 群で 4.6%、PBO/BKZ 160mg Q4W 群で 2.1%であった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.4）。Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群の ASAS-PR 改善率は上昇し、PBO/BKZ 160mg Q4W 群（7.2%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（24.6%）で高かった。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の ASAS-PR 改善率は Week 16（24.6%）から Week 52（29.8%）にかけてわずかに上昇した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASAS-PR 改善率は Week 16（7.2%）から Week 52（33.3%）で顕著に上昇した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.4）。

図 3-9　Week 52 までの ASAS-PR 改善率の経時的推移（NRI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



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
Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.
Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.7; AS0011 Final CSR Table 8.4.8; Efficacy Update Table 7.4.4

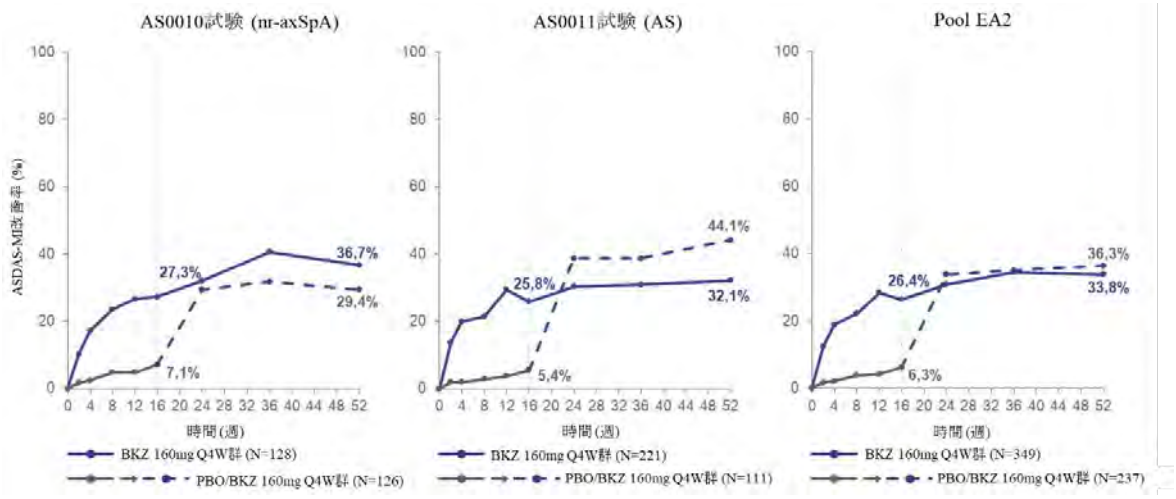
3.2.3.6　ASDAS-MI 改善率の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 における Week 52 までの ASDAS-MI 改善率の経時的推移（NRI）を図 3-10 に示した。

Pool EA2 では、ASDAS-MI 改善率は投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、PBO/BKZ 160mg Q4W 群（1.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（12.3%）で高かった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.7）。Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群の ASDAS-MI 改善率は上昇し、PBO/BKZ 160mg Q4W 群（6.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（26.4%）で高かった。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の ASDAS-MI 改善率は Week 16（26.4%）から Week 52（33.8%）にかけて上昇した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASDAS-MI 改善率は Week 16（6.3%）から Week 52（36.3%）で顕著に上昇した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.7）。

図 3-10　Week 52 までの ASDAS-MI 改善率の経時的推移（NRI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



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
Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.
Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.10; AS0011 Final CSR Table 8.4.11; Efficacy Update Table 7.4.7.

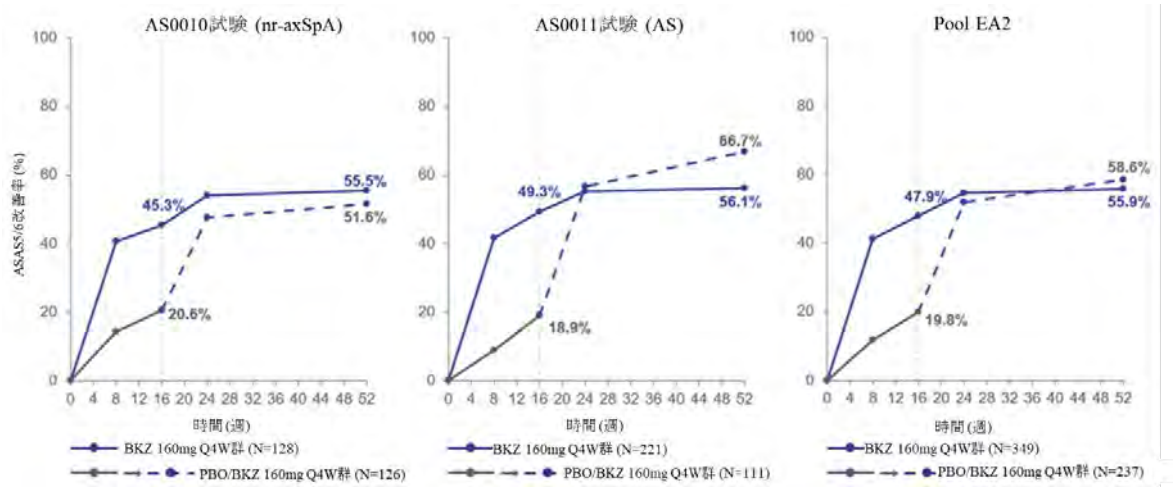
3.2.3.7　ASAS5/6 改善率の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 における Week 52 までの ASAS5/6 改善率の経時的推移（NRI）を図 3-11 に示した。

Pool EA2 では、ASAS5/6 改善率は投与開始早期の Week 8（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、PBO/BKZ 160mg Q4W 群（11.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（41.3%）で高かった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.3）。Week 16 に BKZ 160mg Q4W 群の ASAS5/6 改善率は上昇し、PBO/BKZ 160mg Q4W 群（19.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（47.9%）で高かった。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の ASAS5/6 改善率は Week 16（47.9%）から Week 52（55.9%）にかけて上昇した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASAS5/6 改善率は Week 16（19.8%）から Week 52（58.6%）で顕著に上昇した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.3）。

図 3-11　Week 52 までの ASAS5/6 改善率の経時的推移（NRI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



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
Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.
Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.6; AS0011 Final CSR Table 8.4.7; Efficacy Update Table 7.4.3.

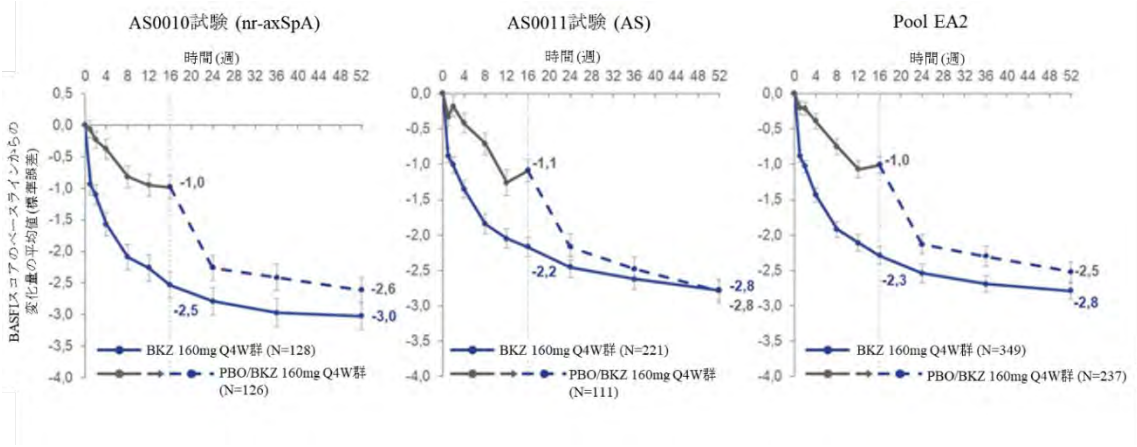
3.2.3.8　BASFI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 における Week 52 までの BASFI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）を図 3-12 に示した。

Pool EA2 では、BASFI スコアのベースラインからの変化量の平均値は、投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−0.20）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.88）で大きかった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.9.1）。Week 16 の BASFI スコアのベースラインからの変化量の平均値は減少（すなわち改善）し、減少の程度は PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−1.01）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.29）で大きかった。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の BASFI スコアのベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−2.29）から Week 52（−2.79）かけて減少（すなわち改善）した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASFI スコアのベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−1.01）から Week 52（−2.52）で顕著に減少した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.9.1）。

図 3-12　Week 52 までの BASFI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、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
Note: BASFI score ranges from 0 to 10 with lower scores indicating better physical function, and a negative change representing improvement.
Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.
Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.14.1; AS0011 Final CSR Table 8.4.15.1; Efficacy Update Table 7.4.9.1.

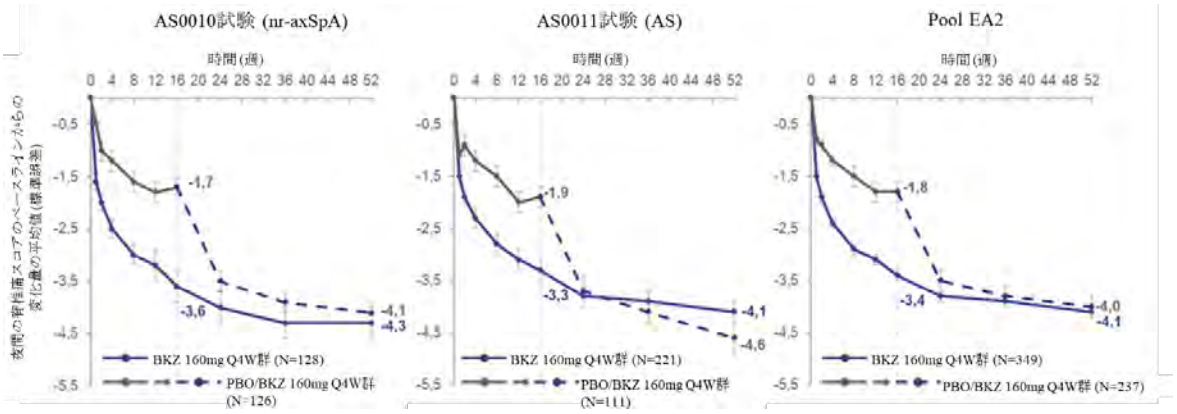
3.2.3.9　NRS に基づく夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 における Week 52 までの夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）を図 3-13 に示した。

Pool EA2 では、夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値は、投与開始早期の Week 1（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−0.8）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.5）で大きかった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.12.1）。Week 16 の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値は減少（すなわち改善）し、減少の程度は PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−1.8）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.4）で大きかった。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−3.4）から Week 52（−4.1）にかけて減少（すなわち改善）した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−1.8）から Week 52（−4.0）で顕著に減少した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.12.1）。

図 3-13　Week 52 までの夜間の脊椎痛スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、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
Note: Nocturnal spinal pain score ranges from 0 to 10 with higher scores indicating higher pain and a negative change representing improvement (pain reduction).
Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.
Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.20.1; AS0011 Final CSR Table 8.4.21.1; Efficacy Update Table 7.4.12.1.

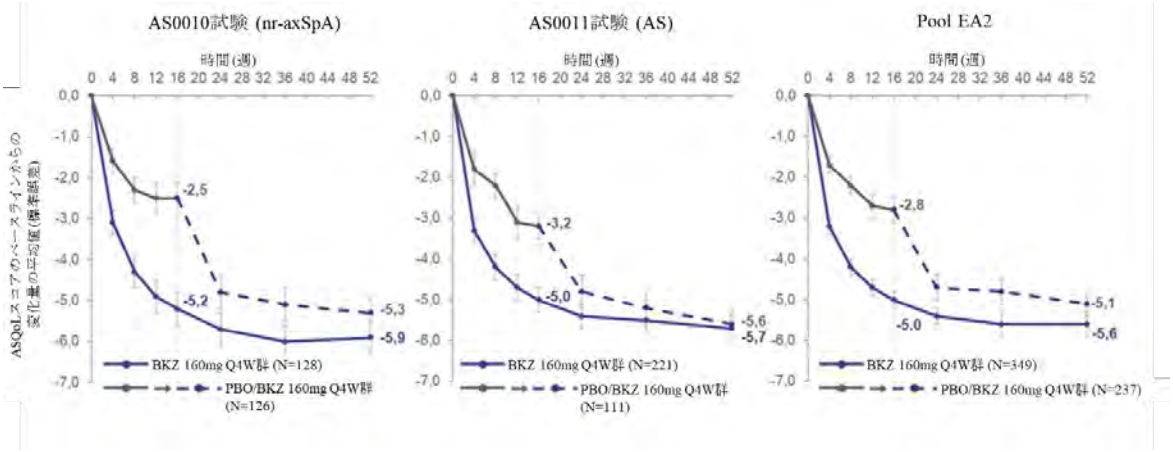
3.2.3.10　ASQoL スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 における Week 52 までの ASQoL スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）を図 3-14 に示した。

Pool EA2 では、ASQoL スコアのベースラインからの変化量の平均値は、投与開始早期の Week 4（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−1.7）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−3.2）で大きかった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.13.1）。Week 16 の ASQoL スコアのベースラインからの変化量の平均値は減少（すなわち改善）し、減少の程度は PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−2.8）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−5.0）で大きかった。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の ASQoL スコアのベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−5.0）から Week 52（−5.6）にかけて減少（すなわち改善）した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASQoL スコアのベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−2.8）から Week 52（−5.1）で顕著に減少した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.13.1）。

図 3-14　Week 52 までの ASQoL スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、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
Note: ASQoL score ranges from 0 to 18 with higher scores indicating higher burden, and a negative change representing improvement.
Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.
Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.24.1; AS0011 Final CSR Table 8.4.25.1; Efficacy Update Table 7.4.13.1.

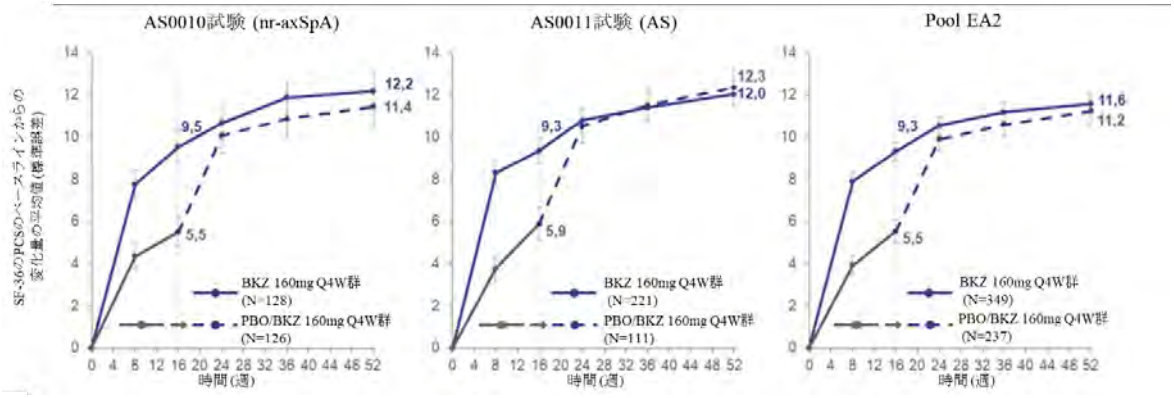
3.2.3.11　SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 における Week 52 までの SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の経時的推移（MI）を図 3-15 に示した。

Pool EA2 では、SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の平均値は、投与開始早期の Week 8（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で PBO/BKZ 160mg Q4W 群（3.93）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（7.90）で大きかった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.14.1）。Week 16 の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の平均値は増加（すなわち改善）し、増加の程度は PBO/BKZ 160mg Q4W 群（5.54）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（9.32）で大きかった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.14.1）。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の平均値は Week 16（9.32）から Week 52（11.57）にかけて増加した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の平均値は Week 16（5.54）から Week 52（11.23）で顕著に増加した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.14.1）。

図 3-15　Week 52 までの SF-36 の PCS のベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、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
Note: A higher SF-36 score reflects better physical function and the scale is normalized to a general US population, with a mean of 50 (standard deviation: 10).
Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.
Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.22.1; AS0011 Final CSR Table 8.4.23.1; Efficacy Update Table 7.4.14.1.

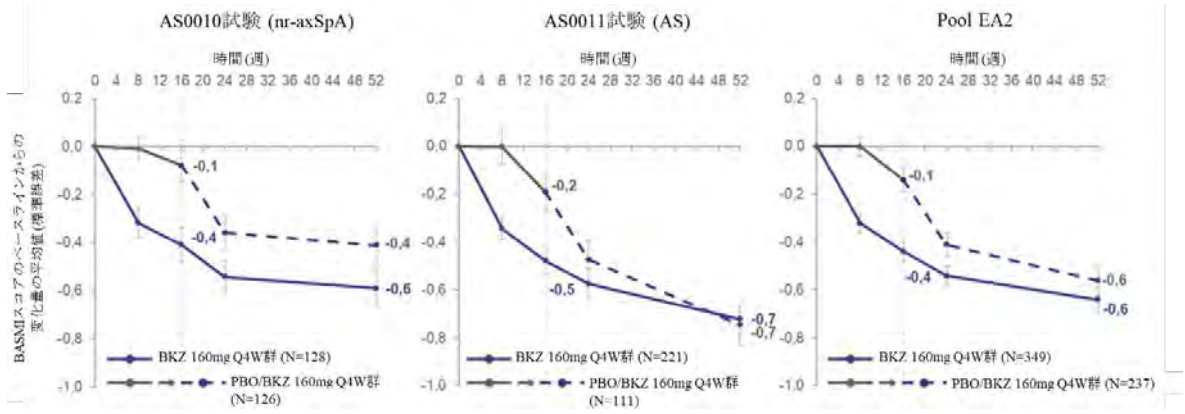
3.2.3.12　BASMI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 における Week 52 までの BASMI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）を図 3-16 に示した。

Pool EA2 では、BASMI スコアのベースラインからの変化量の平均値は、投与開始早期の Week 8（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−0.00）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.32）で大きかった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.11.1）。Week 16 の BASMI スコアのベースラインからの変化量の平均値は減少（すなわち改善）し、減少の程度は PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−0.14）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.44）で大きかった。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の BASMI スコアのベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−0.44）から Week 52（−0.64）にかけて減少（すなわち改善）した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、BASMI スコアのベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−0.14）から Week 52（−0.56）で顕著に減少した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.11.1）。

図 3-16　Week 52 までの BASMI スコアのベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、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
Note: BASMI score ranges from 0 to 10 with higher scores indicating larger limitations in the participant's movement, and a negative change representing improvement.
Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.
Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.16.1; AS0011 Final CSR Table 8.4.17.1; Efficacy Update Table 7.4.11.1.

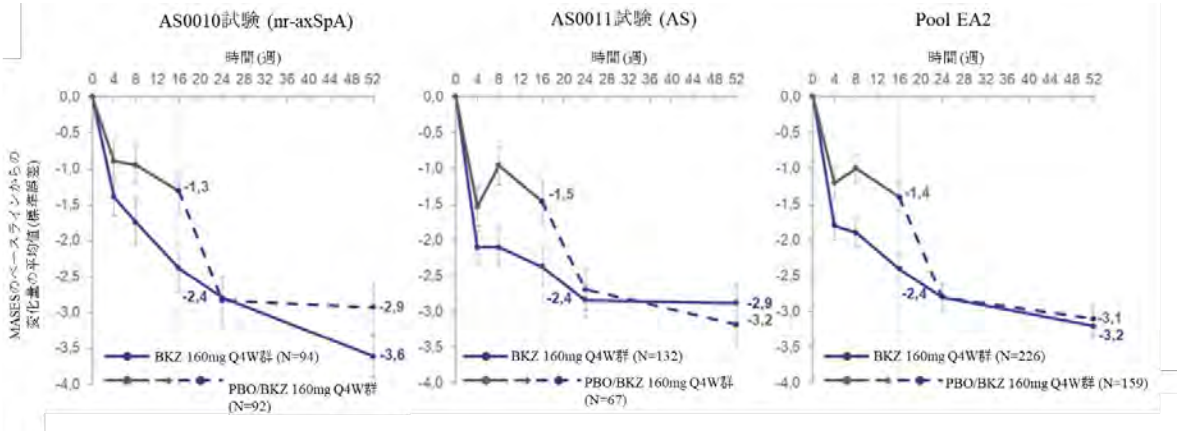
3.2.3.13　ベースラインに付着部炎を有する被験者における MASES のベースラインからの変化量の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 のベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 52 までの MASES のベースラインからの変化量の経時的推移（MI）を図 3-17 に示した。

Pool EA2 では、MASES のベースラインからの変化量の平均値は、投与開始早期の Week 4（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−1.2）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−1.8）で大きかった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.10.1）。Week 16 の MASES のベースラインからの変化量の平均値は減少（すなわち改善）し、減少の程度は PBO/BKZ 160mg Q4W 群（−1.4）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.4）で大きかった。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の MASES のベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−2.4）から Week 52（−3.2）にかけて減少した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、MASES のベースラインからの変化量の平均値は Week 16（−1.4）から Week 52（−3.1）で顕著に減少した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.10.1）。

図 3-17 ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 52 までの MASES のベースラインからの変化量の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、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
Note: MASES score ranges from 0 to 13 with lower scores indicating less severe enthesitis, and a negative change representing improvement.
Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.
Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.15.1; AS0011 Final CSR Table 8.4.16.1; Efficacy Update Table 7.4.10.1.

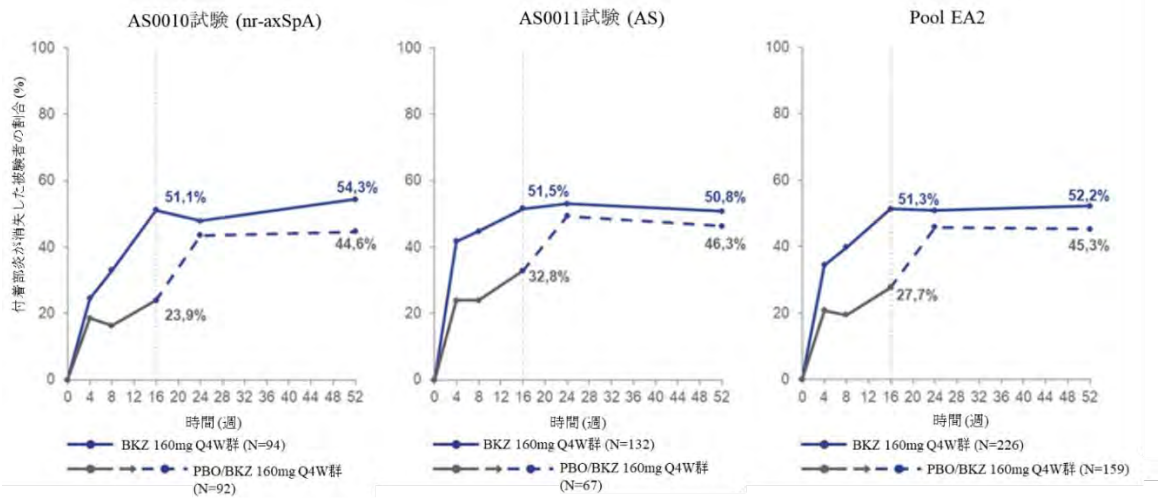
3.2.3.14 ベースラインに付着部炎を有する被験者における付着部炎が消失した被験者の割合（MASES）の経時的推移

AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2 のベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 52 までの付着部炎が消失した被験者の割合の経時的推移（MI）を図 3-18 に示した。

Pool EA2 では、付着部炎が消失した被験者の割合は投与開始早期の Week 4（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で、PBO/BKZ 160mg Q4W 群（20.8%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（34.5%）で高かった（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.10.2）。Week 16 の付着部炎が消失した被験者の割合は上昇し、PBO/BKZ 160mg Q4W 群（27.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（51.3%）で高かった。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の付着部炎が消失した被験者の割合は Week 16（51.3%）から Week 52（52.2%）まで持続した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、付着部炎が消失した被験者の割合は Week 16（27.7%）から Week 24（45.9%）で顕著に上昇し、Week 52（45.3%）まで持続した（Efficacy Update-axSpA Table 7.4.10.2）。

図 3-18　ベースラインに付着部炎を有する被験者における Week 52 までの付着部炎が消失した被験者の割合の経時的推移（MI）−AS0010 試験、AS0011 試験及び Pool EA2



AS：強直性脊椎炎、BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、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
Note: The vertical dashed line at Week 16 separates the placebo-controlled, double-blind period from the maintenance period, where all participants received BKZ.
Note: MASES was assessed in the subgroup of study participants with enthesitis at Baseline (MASES index score >0)
Data sources: AS0010 Final CSR Table 8.4.15.2, AS0011 Final CSR Table 8.4.16.2, Efficacy Update Table 7.4.10.2.

3.2.3.15　ASDAS-CRP のベースラインからの変化量の経時的推移

Pool EA1 では、ASDAS-CRP のベースラインからの減少（すなわち改善）の平均値は、投与開始早期の Week 2（BKZ 初回投与後の最初の評価時点）で PBO 群（−0.37）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−0.99）で大きかった（最小二乗平均の差の 95%信頼区間：−0.70～−0.46、名目上の p<0.001）［ISE-axSpA Table 7.4.5（MI）、ISE-axSpA Table 7.4.14］。BKZ 160mg Q4W 群の ASDAS-CRP のベースラインからの減少の平均値は、Week 16 までに更に大きくなり（−1.46）、いずれの評価時点でも PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で大きかった（いずれも名目上の p<0.001）。

Pool EA2 では、Week 16 以降、BKZ 160mg Q4W 群の ASDAS-CRP のベースラインからの減少の平均値は Week 52（−1.77）で更に大きくなった。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者では、ASDAS-CRP のベースラインからの減少の平均値は Week 24（−1.56）で大きく、Week 52（−1.76）で更に大きくなり、BKZ 160mg Q4W 群と同程度となった。

3.2.3.16　ASDAS 疾患活動性分類の経時的推移

Pool EA2、AS0010 試験及び AS0011 試験の ASDAS 疾患活動性分類の経時的推移（MI）をそれぞれ図 3-19、図 3-20 及び図 3-21 に示した。

ASDAS 疾患活動性分類の定義を表 1-4 に示した。BKZ 投与による ASDAS 疾患活動性分類への経時的な効果の詳細は ISE-axSpA Section 5.2.3.12 に示した。

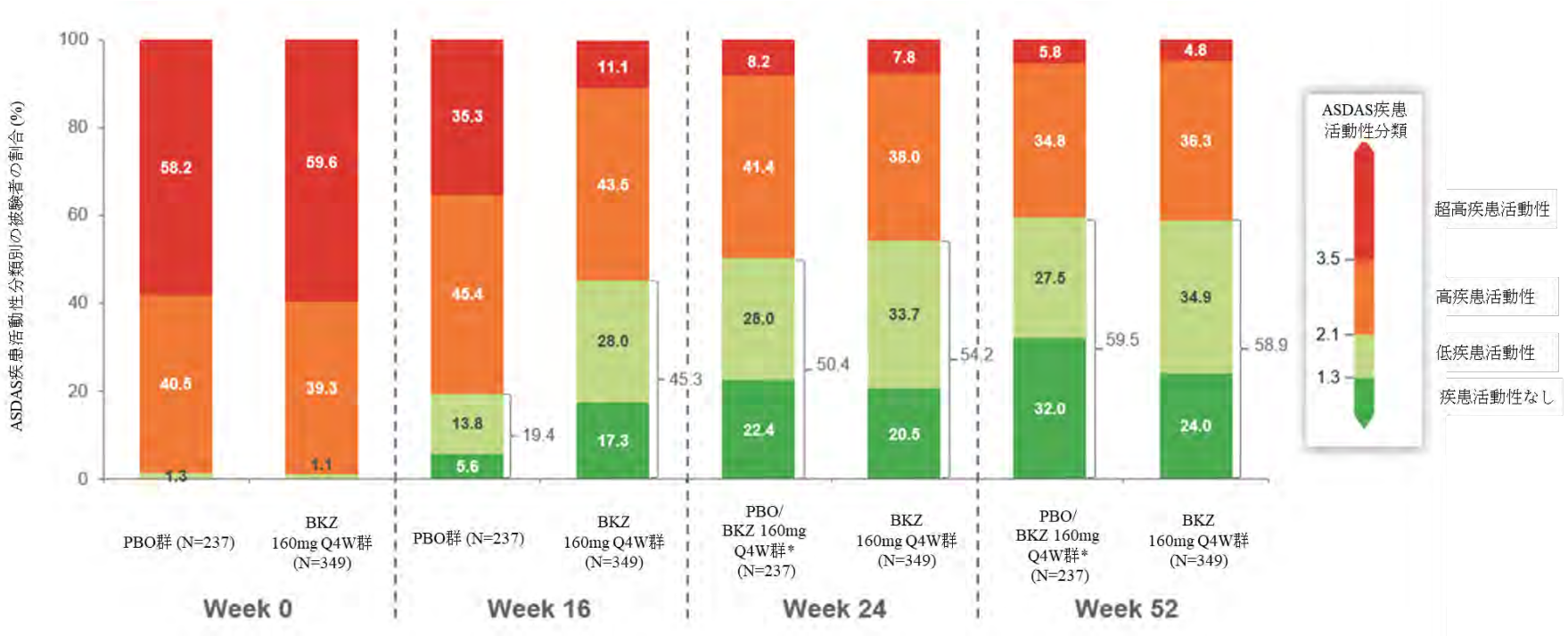
Pool EA2 のベースライン時、BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群共に、多くの被験者が ASDAS 疾患活動性分類の「高疾患活動性」（BKZ 160mg Q4W 群 39.3%及び PBO 群 40.5%、以下同順）及び「超高疾患活動性」（59.3%及び 58.2%）であり、「低疾患活動性」（1.1%及び 1.3%）及び「疾患活動性なし」（いずれも 0 例）の被験者は少数であった。BKZ 投与開始後、「超高疾患活動性」

の被験者の割合は速やかに低下し、「低疾患活動性」又は「疾患活動性なし」の被験者の割合は顕著に上昇した［ISE-axSpA Table 7.4.6（OC）］。この結果は、個々の第 III 相臨床試験の結果と一致した。

臨床診療では、ASDAS 2.1 未満を達成することが、axSpA 患者の管理のために有益な治療目標であると考えられている。

Pool EA2 では、BKZ 160mg Q4W 群の ASDAS 2.1 未満の被験者の割合はベースライン（Week 0）の 1.1%から Week 16 で 45.3%に上昇し、Week 52 で 58.9%まで更に上昇した。PBO 群の ASDAS 2.1 未満の被験者の割合は、ベースライン（1.3%）から Week 16（19.4%）で上昇したが、BKZ 160mg Q4W 群の割合と比較して低かった。Week 16 に PBO から BKZ 投与に切り替えた被験者では、Week 16 以降 ASDAS 2.1 未満の被験者の割合は上昇し、Week 52 に 59.5%となり、BKZ 160mg Q4W 群の割合と同程度となった。ASDAS 2.1 未満の被験者の割合については、個々の第 III 相臨床試験と同様かつ一致する結果が認められた。

図 3-19　Week 0、16、24 及び 52 の ASDAS 疾患活動性分類別の被験者の割合−Pool EA2（MI）



BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: ASDAS <2.1 values shown next to bars are manually calculated from ASDAS state response rates. Missing data at the given week which are not preceded by an intercurrent event are imputed using MI on the ASDAS raw value before deriving the ASDAS status.

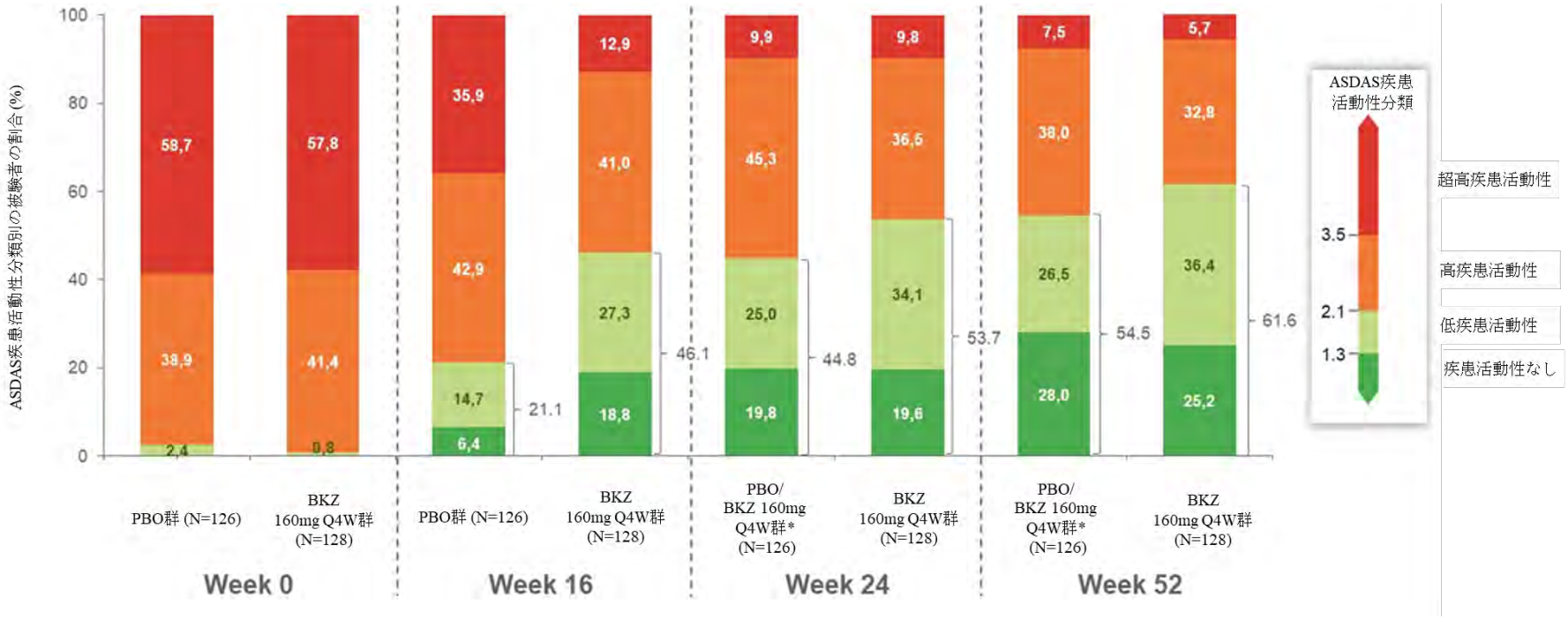
Note: inactive disease=ASDAS-CRP <1.3, low disease=ASDAS-CRP ≥1.3 to <2.1, high disease=ASDAS-CRP ≥2.1 to ≤3.5, and very high disease=ASDAS-CRP >3.5.

Note: MI was based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).

*PBO-randomized patients switched to BKZ 160 mg Q4W at Week 16.

Data sources: Efficacy Update Table 3.2.1 and Efficacy Update Table 7.4.6.1

図 3-20　Week 0、16、24 及び 52 の ASDAS 疾患活動性分類別の被験者の割合−AS0010 試験（MI）



BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: ASDAS <2.1 values shown next to bars are manually calculated from ASDAS state response rates. Missing data at the given week which are not preceded by an intercurrent event are imputed using MI on the ASDAS raw value before deriving the ASDAS status.

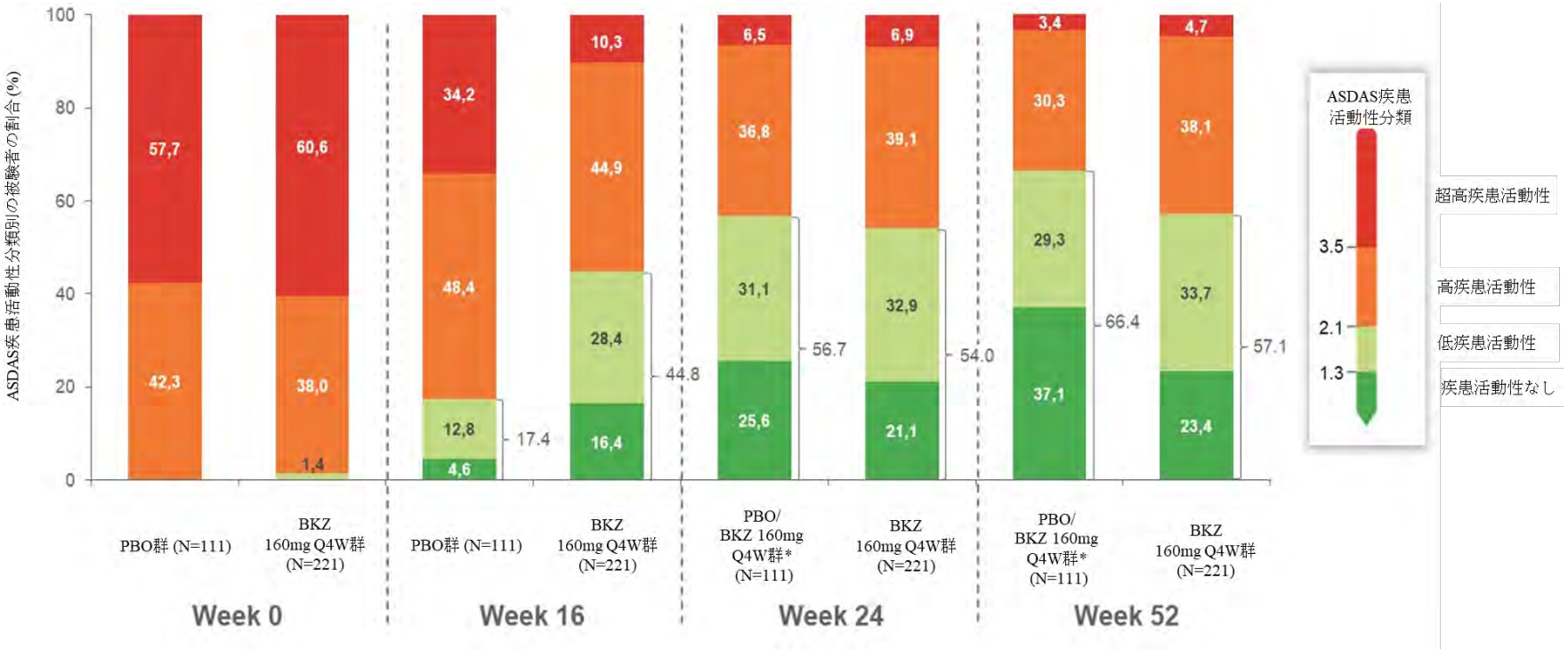
Note: inactive disease=ASDAS-CRP <1.3, low disease=ASDAS-CRP ≥1.3 to <2.1, high disease=ASDAS-CRP ≥2.1 to ≤3.5, and very high disease=ASDAS-CRP >3.5.

Note: MI was based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).

*PBO-randomized patients switched to BKZ 160 mg Q4W at Week 16.

Data source: AS0010 Final CSR Table 8.4.9.1

図 3-21　Week 0、16、24 及び 52 の ASDAS 疾患活動性分類別の被験者の割合−AS0011 試験（MI）



BKZ：ビメキズマブ、MI：多重代入、PBO：プラセボ

Note: ASDAS <2.1 values shown next to bars are manually calculated from ASDAS state response rates. Missing data at the given week which are not preceded by an intercurrent event are imputed using MI on the ASDAS raw value before deriving the ASDAS status.

Note: inactive disease=ASDAS-CRP <1.3, low disease=ASDAS-CRP ≥1.3 to <2.1, high disease=ASDAS-CRP ≥2.1 to ≤3.5, and very high disease=ASDAS-CRP >3.5.

Note: MI was based on Markov Chain Monte Carlo (for intermittent missing data) followed by monotone regression (for monotone missing data).

*PBO-randomized patients switched to BKZ 160 mg Q4W at Week 16.

Data source: AS0011 Final CSR Table 8.4.10.1

3.3 部分集団における結果の比較

有効性主要評価項目である Week 16 の ASAS40 改善率及び有効性副次評価項目である Week 16 の ASDAS-MI 改善率について、Pool EA1 に含まれるすべての axSpA（nr-axSpA 及び AS）の被験者集団を対象に部分集団解析を行い、それぞれの結果を 3.3.1 項及び 3.3.2 項に示した。

また、Week 52 の ASAS40 改善率について、Pool EA2 に含まれるすべての axSpA（nr-axSpA 及び AS）の被験者集団を対象に部分集団解析を行い、結果を 3.3.3 項に示した。

解析対象としたすべての部分集団の一覧を表 1-4 に示した。

3.3.1 Week 16 の ASAS40 改善率の部分集団解析

Pool EA1 の Week 16 の ASAS40 改善率の部分集団解析の概要（NRI）を、図 3-22（年齢、性別、人種、axSpA の罹病期間及び地域）、図 3-23（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 3-24（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）並びに ISE-axSpA Table 7.1.4 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、BMI 及び ASDAS 疾患活動性分類を除き、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）。BMI 30kg/m^2 以上の部分集団カテゴリーでは、Week 16 の ASAS40 改善率は BKZ 160mg Q4W 群（27.8%）及び PBO 群（26.1%）で同程度であったが、その他の BMI の部分集団カテゴリー（18.5～25kg/m^2 未満及び 25～30kg/m^2 未満）の ASAS40 改善率は、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で一貫して高かった。西欧／北米の被験者では、ASAS40 改善率は PBO 群（26.0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（35.4%）で高かったが、投与群間の差はその他の地域（アジア及び東欧）と比較して若干小さく、10%未満であった。

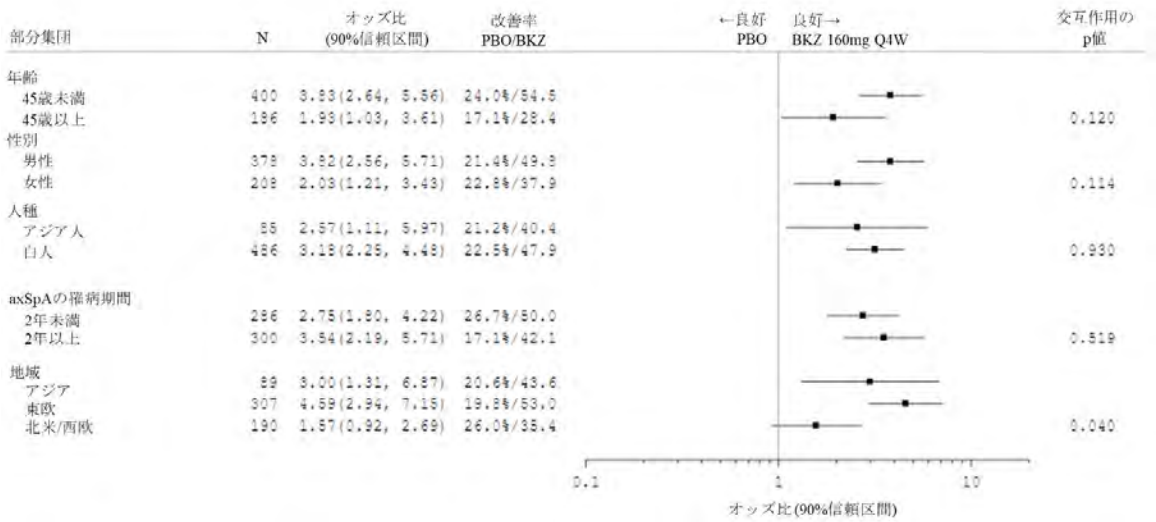
以下に示す部分集団のカテゴリー間で、BKZ 160mg Q4W 群の Week 16 の ASAS40 改善率の程度に差が認められた。

- 45 歳未満の被験者（54.5%）では 45 歳以上の被験者（28.4%）と比較して高かった
- 男性（49.8%）では女性（37.9%）と比較して高かった
- 東欧の被験者（53.0%）ではその他の地域［アジア（43.6%）及び北米／西欧（35.4%）］の被験者と比較して高かった
- BMI 25～30kg/m^2 未満の被験者（57.4%）ではその他の BMI カテゴリー［18.5～25kg/m^2 未満（49.0%）及び 30kg/m^2 以上（27.8%）］と比較して高かった
- 体重 100kg 以下の被験者（48.2%）では 100kg 超の被験者（31.3%）と比較して高かった
- hs-CRP が 5mg/L（基準範囲上限値）超の被験者（50.7%）では 5mg/L 以下の被験者（38.7%）と比較して高かった

BKZ 160mg Q4W 群では、TNFα 阻害薬による治療経験の有無に関わらず Week 16 の ASAS40 改善率は同程度であり、治療経験のない被験者では 46.0%、治療経験のある被験者では 44.7%であった。

個々の第 III 相臨床試験でも同様の部分集団解析を実施し、Pool EA1 と同様の結果が示された（AS0010 Week 24 CSR Section 8.4、AS0011 Week 24 CSR Section 8.4）。

図 3-22　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）



BKZ：ビメキズマブ、CI：信頼区間、NRI：non-responder imputation、PBO：プラセボ

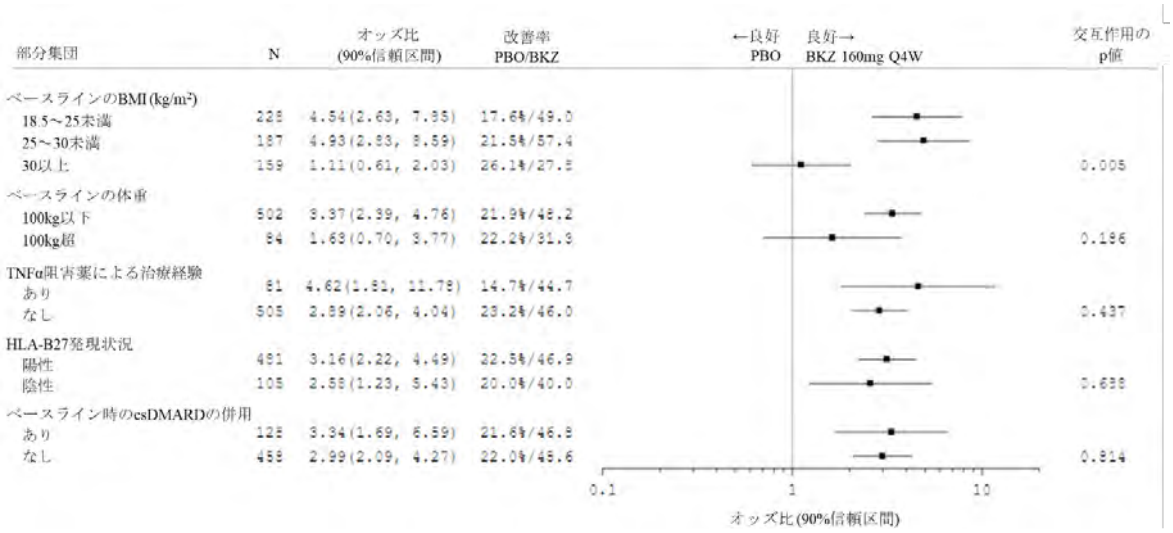
Note: Odds ratio, CI, and treatment by subgroup interaction p-value were calculated using logistic regression with factors for treatment, feeder study, region, subgroup and treatment*subgroup.

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 3-23　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

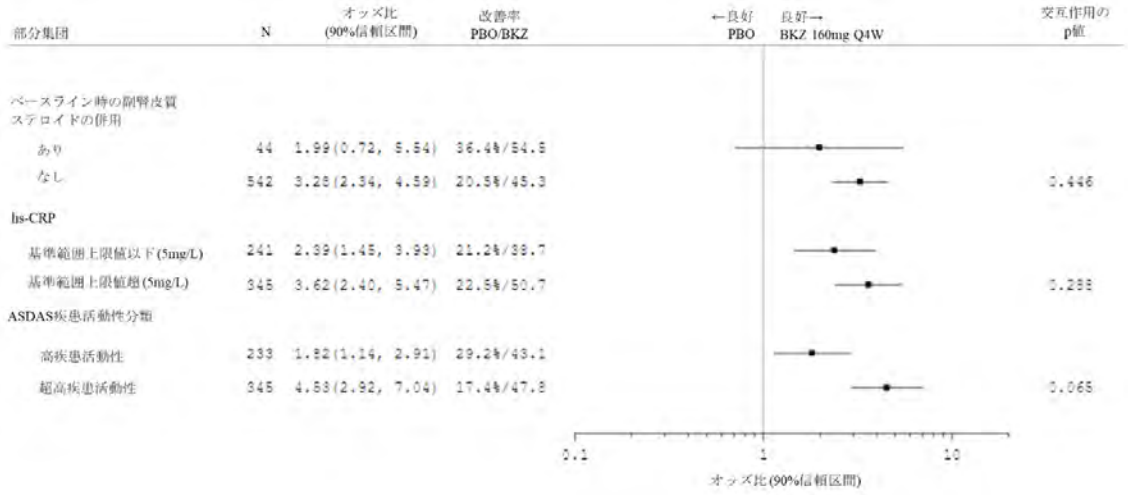
Note: Odds ratio, CI, and treatment by subgroup interaction p-value were calculated using logistic regression with factors for treatment, feeder study, region, subgroup and treatment*subgroup.

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 3-24　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: when ASDAS CRP ≥2.1 to ≤3.5 and very high disease activity: when 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

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の Week 16 の ASAS40 改善率の解析

併合した BKZ 160mg Q4W 群を用いて、抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況が Week 16 の ASAS40 改善率に及ぼす影響を評価するための解析も実施した。Week 16 の ASAS40 改善率は、抗 BKZ 抗体陰性被験者の 48.3%（259 例中 125 例）と比較して抗 BKZ 抗体陽性被験者で 41.3%（46 例中 19 例）であったが、この差は臨床的に意義のあるものとは考えられなかった。Week 16 までに中和抗体陽性であった被験者［313 例中 37 例（11.8%）］のうち、13 例（35.1%）が ASAS40 改善を達成し、ASAS40 改善率は抗 BKZ 抗体陰性被験者（48.3%）と比較して低かったが、有効性併合解析（Pool EA1）の PBO 群（21.9%）と比較した場合は依然として高かった（ISI Section 6.3.2.2.3）。

3.3.2 Week 16 の ASDAS-MI 改善率の部分集団解析

多くの部分集団で、PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 の ASDAS-MI 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 7.1.5）。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）。

Week 16 の ASDAS-MI 改善率は、投与群内の部分集団間でおおむね同程度であった（ISE-axSpA Table 7.1.5、ISE-axSpA Figure 2.1）。以下に示す部分集団のカテゴリー間で、BKZ 160mg Q4W 群の Week 16 の ASDAS-MI 改善率の程度に差が認められた。

- 45 歳未満の被験者（31.8%）では 45 歳以上の被験者（15.5%）と比較して高かった
- 男性（30.9%）では女性（17.2%）と比較して高かった
- 東欧の被験者（32.6%）ではその他の地域［アジア（25.5%）及び北米／西欧（16.8%）］の被験者と比較して高かった
- BMI 25～30kg/m^2 未満（31.5%）及び 18.5～25kg/m^2 未満（30.8%）の被験者では 30kg/m^2 以上（13.3%）の被験者と比較して高かった。BMI 30kg/m^2 以上のカテゴリーでは、Week 16 の ASDAS-MI 改善率は BKZ 160mg Q4W 群（13.3%）及び PBO 群（10.1%）で同程度であった
- 体重 100kg 以下の被験者（27.9%）では 100kg 超の被験者（16.7%）と比較して高かった

個々の第 III 相臨床試験でも同様の部分集団解析を実施し、Pool EA1 と同様の結果が示された（AS0010 Week 24 CSR Section 8.4、AS0011 Week 24 CSR Section 8.4）。

3.3.3 Week 52 の ASAS40 改善率の部分集団解析

多くの部分集団で、Week 52 の ASAS40 改善率は Week 16 に PBO から BKZ 投与に切り替えた被験者及び BKZ 160mg Q4W 群で同程度であった（Efficacy Update-axSpA Table 7.1.4）。

以下に示す部分集団のカテゴリー間で、BKZ 160mg Q4W 群の Week 52 の ASAS40 改善率の程度に差が認められた。

- 45 歳未満の被験者（65.2%）では 45 歳以上の被験者（47.4%）と比較して高かった
- 白人（61.5%）ではアジア人（51.9%）と比較して高かった

- 東欧の被験者（64.6%）ではアジア（56.4%）及び北米／西欧（52.2%）の被験者と比較して高かった
- BMI 18.5～25kg/m^2 未満（60.8%）及び 25～30kg/m^2 未満（64.8%）の被験者では 30kg/m^2 以上（52.2%）の被験者と比較して高かった
- 体重 100kg 以下の被験者（61.1%）では 100kg 超の被験者（47.9%）と比較して高かった
- ベースライン時に csDMARD による治療経験がない被験者（61.9%）では、治療経験がある被験者（50.0%）と比較して高かった

TNFα 阻害薬による治療経験の有無に関わらず、Week 52 の ASAS40 改善率は同程度であった。

以下に示す部分集団のカテゴリー間で、Week 16 に PBO から BKZ 投与に切り替えた被験者の Week 52 の ASAS40 改善率の程度に差が認められた。

- 45 歳未満の被験者（67.1%）では 45 歳以上の被験者（40.0%）と比較して高かった
- 男性（67.6%）では女性（45.7%）と比較して高かった
- 東欧の被験者（67.5%）ではアジア（58.8%）及び北米／西欧（45.5%）の被験者と比較して高かった
- BMI 18.5～25kg/m^2 未満（63.5%）及び 25～30kg/m^2 未満（60.8%）の被験者では 30kg/m^2 以上（50.7%）の被験者と比較して高かった
- TNFα による治療経験がない被験者（61.6%）では、治療経験がある被験者（44.1%）と比較して高かった
- ASDAS 疾患活動性分類の「高疾患活動性」に該当する被験者（67.7%）では、「超高疾患活動性」に該当する被験者（53.6%）と比較して高かった

抗 BKZ 抗体及び中和抗体の発現状況別の Week 52 の ASAS40 改善率の解析

BKZ 160mg Q4W 群では、Week 52 の ASAS40 改善率は抗 BKZ 抗体陰性被験者と比較して抗 BKZ 抗体陽性被験者及び中和抗体陽性被験者で低かった（Week 52 ISI Update Section 6.3.2.2.3）。しかし、PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、36 週間の BKZ 160mg Q4W 投与後の Week 52（抗 BKZ 抗体陽性被験者が多く認められる評価時点）の ASAS40 改善率に低下は認められなかった。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。

BKZ の PK、有効性及び体重に基づく変動の間の関係性については、M2.7.2-axSpA 2.2.5.1 項、2.2.5.2 項及び 3.4.6 項に示した。

3.4 日本人集団の有効性

本項では、2 つの主要な有効性試験（nr-axSpA を対象とした AS0010 試験及び AS を対象とした AS0011 試験）に組み入れられた axSpA を有する日本人被験者のデータを要約した。

AS0014 試験の日本人被験者の有効性結果については 2.3.2 項に示した。

3.4.1 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を有する日本人被験者（AS0010 試験）

AS0010 試験の nr-axSpA を有する日本人被験者の結果を以下の項に要約した。詳細な結果については、M2.7.6-axSpA 並びに AS0010 Final CSR Section 7.6（被験者背景）及び Section 8.5（有効性）に示した。

3.4.1.1 被験者の内訳及びベースライン特性

AS0010 試験では、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。すべての日本人被験者が二重盲検期間を完了したが、PBO/BKZ 160mg Q4W 群の 1 例が有害事象のため試験を中止し、維持期間に移行しなかった（AS0010 Final CSR Table 1.4.1、Table 1.4.1.J）。

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いた。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。日本人集団と全体集団で認められた違いは以下のとおりであった。

- 平均年齢は全体集団（39.4 歳）と比較して日本人集団（47.3 歳）で高かった。女性の割合は全体集団（45.7%）と比較して日本人集団（66.7%）でわずかに高かった。体重及び BMI の平均値は全体集団（80.91kg 及び 27.42kg/m^2）と比較して日本人集団（64.21kg 及び 24.04kg/m^2）で低かった（AS0010 Final CSR Table 3.1.1、Table 3.1.2.J）
- HLA-B27 陽性被験者の割合は、全体集団（77.6%）と比較して日本人集団（16.7%）で低かった（AS0010 Final CSR Table 3.3.1.1、Table 3.3.1.2.J）。nr-axSpA を有する日本人被験者で HLA-B27 遺伝子の保有率が低かったことは、一般的な日本人集団で当該遺伝子の保有率が低いことを反映している。日本人集団の HLA-B27 陽性率は 1%未満（Yamaguchi et al, 1995）であるのに対し、白人集団では 5%～10%と報告されている（Kopplin et al, 2016; Reveille et al, 2012a; Brown et al, 1996; van der Linden et al, 1983）
- ベースラインに鎮痛薬及びオピオイドによる治療を受けていた被験者の割合は、全体集団（16.5%）と比較して日本人集団（41.7%）で高かった。日本人集団には、TNFα 阻害薬による治療経験がある被験者はいなかった（AS0010 Final CSR Table 3.3.1.1、Table 3.3.1.2.J）
- ベースラインの hs-CRP の幾何平均値は、全体集団（4.806mg/L）と比較して日本人集団（1.656mg/L）で低かった（AS0010 Final CSR Table 3.2.1.1、Table 3.2.1.2.J）

3.4.1.2 有効性の結果

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は合計 12 例（BKZ 160mg Q4W 群及び PBO 群で各 6 例）と少ないため、有効性結果の解釈には注意が必要である。

3.4.1.2.1 主要有効性指標（Week 16 の ASAS40 改善率）

日本人集団の Week 16 の ASAS40 改善率（nr-axSpA の徴候及び症状の改善の指標）は、PBO 群（16.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（50.0%）で高く、全体集団（BKZ 160mg Q4W 群 47.4%、PBO 群 20.4%）と同様であった（AS0010 Final CSR Table 8.1.2.1.J、表 2-1）。

3.4.1.2.2 副次有効性指標及びその他の有効性指標

以下に示す副次有効性指標及びその他の有効性指標（いずれも nr-axSpA の徴候及び症状の改善の指標）の結果は、日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群と全体集団の BKZ 160mg Q4W 群で同様であった。

- 日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の ASAS40 改善率は、Week 16（50.0%）から Week 52（66.7%）にかけて上昇した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者では、Week 16 及び 52 共に ASAS40 改善率は 16.7%であり、変化は認められなかった（AS0010 Final CSR Table 8.4.3.J）
- 日本人集団の Week 16 の ASAS20 改善率は、PBO 群（33.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（66.7%）で高く、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（68.8%）及び PBO 群（38.1%）と同様の傾向が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.2.1.1.J、表 2-2）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の ASAS20 改善率は、Week 16（66.7%）から Week 52（66.7%）まで維持された。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者では、ASAS20 改善率は Week 16（33.3%）から Week 52（50.0%）にかけて上昇した（AS0010 Final CSR Table 8.4.5.J）
- 日本人集団の Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの減少の平均値は、PBO 群（−1.55）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.18）で大きく、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（−3.07）及び PBO 群（−1.55）と同様の傾向が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.2.2.2.J、表 2-2）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI 総スコアは、Week 16（−2.18）から Week 52（−3.62）にかけて更に減少した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者でも、BASDAI 総スコアは、Week 16（−1.55）から Week 52（−3.87）にかけて減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.11.1.J）
- 日本人集団の Week 16 の ASAS-PR 改善率は、PBO 群（0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（16.7%）で高く、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（25.8%）及び PBO 群（7.1%）と同様の傾向が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.2.3.1.J、表 2-2）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の ASAS-PR 改善率は、Week 16（16.7%）から Week 52（16.7%）まで維持された。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者では、ASAS-PR 改善率は Week 16（0%）から Week 52（16.7%）にかけて上昇した（AS0010 Final CSR Table 8.4.7.J）
- 日本人集団の Week 16 の ASDAS-MI 改善率は、PBO 群（0%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（16.7%）で高く、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（27.3%）及び PBO 群（7.1%）と同様の傾向が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.2.4.1.J、表 2-2）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の ASDAS-MI 改善率は、Week 16（16.7%）から Week 52（33.3%）にかけて上昇した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者では、ASDAS-MI 改善率は Week 16（0%）から Week 52（50.0%）にかけて上昇した（AS0010 Final CSR Table 8.4.10.J）

- 日本人集団の Week 16 の hs-CRP の幾何平均比は、PBO 群（0.676）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.415）で小さく、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（0.438）及び PBO 群（0.721）と同様の傾向が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.21.J、2.1.1.3.17 項）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の hs-CRP の幾何平均比は、Week 16（0.415）から Week 52（0.530）まで維持された。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者では、hs-CRP の幾何平均比は Week 16（0.676）から Week 52（0.572）にかけて減少した（AS0010 Final CSR Table 8.4.21.J）
- 日本人集団の Week 16 の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアの結果は、BKZ 160mg Q4W 群 5 例及び PBO 群 2 例から得られた。nr-axSpA を有する被験者集団の特性から予測されたとおり、日本人集団のベースラインの脊椎の炎症の程度は小さく、ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアの平均値は BKZ 160mg Q4W 群で 1、PBO 群で 0 であった。全体集団では、ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアの平均値はベースラインからわずかに変化したが、日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群 5 例のベースラインからの減少の平均値は Week 16 で 0.00、Week 52 で−0.10 であり、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 2 例では Week 16 及び 52 共に−0.50 であった（AS0010 Final CSR Table 8.4.27.1.J、2.1.2.3.17 項）
- 日本人集団の Week 16 の SPARCC 指数のベースラインからの減少の平均値は、PBO 群（2 例、0.0）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（5 例、−2.20）で大きく、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（−6.15）及び PBO 群（−1.56）と同様の傾向が認められた（AS0010 Final CSR Table 8.4.28.1.J、2.1.1.3.20 項）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群 5 例の SPARCC 指数のベースラインからの減少の平均値は Week 16 で−2.20、Week 52 で−0.90 であり、PBO/BKZ 160mg Q4W 群 2 例では Week 16 で 0.00、Week 52 で 1.00 であった（AS0010 Final CSR Table 8.4.28.1.J）

上記以外の Week 16 の副次有効性指標及びその他の有効性指標（夜間の脊椎痛スコア、ASQoL スコア、SF-36 の PCS 及び FACIT-疲労サブスケールのスコア等）の結果は、いずれも上記の指標の結果と同様の傾向を示し、BKZ 投与後から Week 52 まで一貫した改善が認められた。

副次有効性指標及びその他の有効性指標の更なる詳細は、AS0010 Final CSR に示した。

3.4.2 強直性脊椎炎を有する日本人被験者（AS0011 試験）

AS0011 試験の AS（X 線基準を満たす axSpA）を有する日本人被験者の結果を以下の項に要約した。詳細な結果については、M2.7.6-axSpA 並びに AS0011 Final CSR Section 7.6（被験者背景）及び Section 8.6（有効性）に示した。

3.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

AS0011 試験では、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）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群 9 例のうち、7 例が試験を完了し、1 例が有害事象のため二重盲検期間に試験を中止、1 例が有害事象のため維持期間に試験を中止した。日本人集団の PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、3 例すべてが試験を完了した（AS0011 Final CSR Table 1.4.1、Table 1.6.2.J、Table 1.4.1.J）。

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いた。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。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は以下のとおりであった。

- 体重の平均値は全体集団（80.43kg）と比較して日本人集団（69.30kg）で低かった（AS0011 Final CSR Table 3.1.1、Table 3.1.2.J）
- 日本人集団の平均年齢は、BKZ 160mg Q4W 群（44.2 歳）と比較して PBO 群（36.7 歳）で低かった。日本人集団では BKZ 160mg Q4W 群の約半数（55.6%）が 45 歳以上であったのに対し、PBO 群の 3 例はいずれも 45 歳未満であった（AS0011 Final CSR Table 3.1.2.J）
- 日本人集団では、一部のベースライン時の有効性指標の値が BKZ 160mg Q4W 群と比較して PBO 群で低く、BASFI スコアの平均値は BKZ 160mg Q4W 群 5.56 及び PBO 群 2.23（以下同順）、hs-CRP の幾何平均値は 17.266mg/L 及び 2.590mg/L、ASDAS-CRP の平均値は 4.2215 及び 2.9746 であった。日本人集団のベースラインの ASDAS 疾患活動性は、BKZ 160mg Q4W 群の多くの被験者（88.9%）が超高疾患活動性であったのに対し、PBO 群ではすべての被験者が高疾患活動性であった（AS0011 Final CSR Table 3.2.1.2.J）

3.4.2.2 有効性の結果

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 群と同程度であり、全体集団の PBO 群と比較して高かった。

日本人集団の被験者は合計 12 例（BKZ 160mg Q4W 群 9 例、PBO 群 3 例）と少ないため、有効性結果の解釈には注意が必要であるものの、これらの結果から、AS を有する日本人被験者に対する BKZ の有効性は、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た。

3.4.2.2.1 主要有効性指標（Week 16 の ASAS40 改善率）

日本人集団の Week 16 の ASAS40 改善率（AS の徴候及び症状の改善の指標）は、PBO 群（100%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（33.3%）で低かったが、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群の 95%信頼区間（33.3%～50.3%）の範囲内にあり、全体集団の PBO 群（22.5%）と比較して高かった（AS0011 Final CSR Table 8.1.2.1.J、表 2-3）。

3.4.2.2.2 副次有効性指標及びその他の有効性指標

以下に示す副次有効性指標及びその他の有効性指標（いずれも AS の徴候及び症状の改善の指標）の結果は、日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群と全体集団の BKZ 160mg Q4W 群で同様であった。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 BKZ 160mg Q4W 群で大きな改善が認められた。

- 日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の ASAS40 改善率は、Week 16（33.3%）から Week 52（66.7%）にかけて上昇した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者では、ASAS40 改善率は Week 16（100%）から Week 52（100%）まで維持された（AS0011 Final CSR Table 8.4.3.J）
- 日本人集団の Week 16 の ASAS20 改善率は、PBO 群（100%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（66.7%）で低かった（AS0011 Final CSR Table 8.4.6.J）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の ASAS20 改善率は、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（66.1%）と同程度であった（AS0011 Final CSR Table 8.2.2.1.J、表 2-4）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の ASAS20 改善率は、Week 16（66.7%）から Week 52（77.8%）にかけて上昇した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者では、ASAS20 改善率は Week 16（100%）から Week 52（100%）まで維持された（AS0011 Final CSR Table 8.4.6.J）
- 日本人集団の Week 16 の BASDAI 総スコアのベースラインからの減少の平均値は、PBO 群（−4.87）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（−2.42）で小さかった。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI 総スコアのベースラインからの減少の平均値は、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（−2.74）と同程度であった（AS0011 Final CSR Table 8.2.3.2.J、表 2-4）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の BASDAI 総スコアの平均値は、Week 16（−2.42）から Week 52（−4.06）にかけて更に減少した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた被験者でも、BASDAI 総スコアの平均値は Week 16（−4.87）から Week 52（−5.23）にかけて減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.12.1.J）
- 日本人集団の Week 16 の ASAS-PR 改善率は、PBO 群（66.7%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（22.2%）で低かった。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の Week 16 の ASAS-PR 改善率は、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群（24.0%）と同程度であった（AS0011 Final CSR Table 8.2.4.1.J、表 2-4）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の Week 52 の ASAS-PR 改善率は 0%であった（AS0011 Final CSR Table 8.4.8.J）。日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群で Week 16 に ASAS-PR 改善を達成した 2 例のうち、1 例は Week 52 来院前に試験を中止し（AS0011 Final CSR Listing 1.5）、1 例は Week 16 から 36 に ASAS-PR 改善を達成したが Week 52 では達成しなかった（AS0011 Final CSR Listing 6.1.1）。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者では、ASAS-PR 改善率は Week 16（66.7%）から Week 52（66.7%）まで維持された（AS0011 Final CSR Table 8.4.8.J）
- 日本人集団の Week 16 の ASDAS-MI 改善率は、PBO 群（33.3%）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（44.4%）で高く、全体集団と同様の傾向が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.2.5.1.J、表 2-4）。BKZ 160mg Q4W 群の ASDAS-MI 改善率は、Week 16（44.4%）から Week 52（55.6%）にかけて改善した。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者では、ASDAS-MI 改善率は Week 16（33.3%）から Week 52（33.3%）まで維持された（AS0011 Final CSR Table 8.4.11.J）
- 日本人集団の Week 16 の hs-CRP の幾何平均比は、PBO 群（1.563）と比較して BKZ 160mg Q4W 群（0.103）で小さく、全体集団と同様の傾向が認められた（AS0011 Final CSR Table 8.4.22.J、2.1.2.3.15 項）。BKZ 160mg Q4W 群の hs-CRP の幾何平均比は、Week 16（0.103）から Week 52（0.095）まで維持された。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者では、hs-CRP の幾何平均比は Week 16（1.563）から Week 52（0.447）にかけて減少した（AS0011 Final CSR Table 8.4.22.J）

- 日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコアのベースラインからの減少の平均値は、Week 16 で−0.70、Week 52 で−0.60 であった。Week 16 に PBO から BKZ 160mg Q4W 投与に切り替えた日本人被験者では、Week 16 で−1.25、Week 52 で−0.75 であった（AS0011 Final CSR Table 8.4.28.1.J）
- 日本人集団の BKZ 160mg Q4W 群の SPARCC 指数のベースラインからの減少の平均値は、Week 16 及び 52 共に−3.60 であった。日本人集団の PBO/BKZ 160mg Q4W 群では、Week 16 で−1.00 であり、BKZ 160mg Q4W 投与に切替え後の Week 52 で−5.75 であった（AS0011 Final CSR Table 8.4.29.1.J）

副次有効性指標及びその他の有効性指標の更なる詳細は、AS0011 Final CSR に示した。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・用量に関する全体的な臨床有効性の考察は以下のとおりである。

- 両試験（nr-axSpA を対象とした AS0010 試験及び AS を対象とした AS0011 試験）及び併合解析の結果に基づき、導入期間（Week 0～16）に BKZ 160mg を Q4W で投与した時の有効性プロファイルは良好であり、その効果は速やか（BKZ の初回投与後、多くは最初の評価時点）に認められることが示された
- 両試験（nr-axSpA を対象とした AS0010 試験及び AS を対象とした AS0011 試験）のデータから、BKZ 160mg を Q4W で投与した時の有効性プロファイルは 52 週まで改善又は維持されることが示された
- BKZ 160mg Q4W 投与後の AS0008 試験の完了時に認められた有効性評価項目の改善は、第 II 相非盲検継続投与試験である AS0009 試験でも維持され、両試験の合計 3 年間の試験期間を通じて維持された
- 血漿中 BKZ 濃度と ASAS 改善率の関係を示すために行われた PK/PD 解析の結果から、BKZ 160mg Q4W 投与が、最大の ASAS 改善率を達成するために適切な用量であることが確認された（M2.7.2-axSpA 3.7 項）

axSpA 患者に対する用量の選択では、多くの axSpA 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・用量となることを目的とした。全体的なデータに基づき、axSpA 成人患者に対する BKZ の推奨用法・用量を 160mg Q4W 投与とした。

AS0010 試験及び AS0011 試験の日本人集団で認められた有効性の結果は、臨床的に意義があり、全体集団の BKZ 160mg Q4W 群の結果と一致した。日本人集団で新たな安全性上の懸念は認められず（M2.7.4-axSpA）、日本人集団で認められた血漿中 BKZ 濃度は全体集団で認められた血漿中 BKZ 濃度の範囲内であった（M2.7.2-axSpA 2.2.3.1.3 項、2.2.3.2.3 項）。以上のことから、日本人の axSpA 患者に対する BKZ の推奨用法・用量も 160mg Q4W 投与とした。

5. 効果の持続、耐薬性

承認申請に用いた Week 24 の臨床データカットオフ時点で、2 つの第 III 相臨床試験（nr-axSpA を対象とした AS0010 試験及び AS を対象とした AS0011 試験）の維持期間（Week 16～52）は進行中であった。第 III 相臨床試験の中間解析で、nr-axSpA（AS0010 試験、2.1.1 項）及び AS（AS0011

試験、2.1.2 項）を有する成人被験者の治療薬として、BKZ の有効性が 24 週まで示された。更新データは維持期間のデータを含み、52 週までの治療効果の維持の評価（axSpA の慢性疾患としての特性に大きく関連）が可能となった。

BKZ 投与後、axSpA の徴候及び症状に関連し患者の QOL に影響する有効性評価項目に関して PBO を上回る改善が速やかに認められ、Week 16 まで継続的に改善した。この改善は Week 52 まで持続又は更に改善した。更に、Week 16 に ASAS40 改善を達成した被験者の多くが、Week 52 でも ASAS40 改善を達成（82.1%）した（Efficacy Update-axSpA Table 7.5.1）。

炎症の客観的指標においては、BKZ 投与後に全身性炎症の指標である hs-CRP の速やかな低下が投与開始早期の Week 2 に認められ、Week 52 まで維持された。疾患特異的な領域の炎症を MRI で評価した結果、Week 16 に PBO 群と比較して BKZ 160mg Q4W 群で脊椎［ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコア］及び仙腸関節（SPARCC 指数）の炎症の頑健な低下が認められ、Week 52 まで持続した。Week 16 に PBO から BKZ 投与に切り替えた被験者では、Week 16 から 52 にかけて hs-CRP 及び MRI 評価［ASspiMRI-a（Berlin 改訂）スコア及び SPARCC 指数］で炎症の大幅な低下が認められた。

効果の持続に関するこれらのデータは、第 II 相臨床試験である AS0009 試験の長期データと一致し、裏付けられた。AS0009 試験からは、AS に対する BKZ の有効性の評価を支持する長期データが示されている。AS0008 試験では、臨床的に意義のある評価項目並びに疾患活動性、症状、可動性、身体機能及び健康関連 QOL に関連する患者報告アウトカムについて BKZ 初回投与後に速やかな治療反応が認められ、長期間（3 年間）維持された。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。

AS0014 試験は、axSpA（nr-axSpA 及び AS）を対象とした BKZ のその他の長期投与試験（112 週まで又は実施国によっては 164 週まで）であり、進行中である（1.3.3.2 項）。

AS0010 試験及び AS0011 試験、並びに両試験の非盲検継続投与試験である AS0014 試験で BKZ を投与した結果、axSpA を有する日本人被験者に BKZ を 1 年間投与した時の ASAS 改善率及びその他の有効性評価項目に、長期有効性（AS0014 試験の Week 28 まで）が認められた。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。

6. 付録

表 6-1 体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を有する被験者を含む BKZ の第 II 相及び第 III 相臨床試験の概要

Study number / Country or region(s) / Status	Study design	Dose regimen	Efficacy results/Conclusions
AS0010/ US, Asia, Europe/ Completed	Phase 3, randomized, double-blind, PBO-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BKZ in study participants with active nr-axSpA	**Until W12:** PBO Q4W BKZ 160mg Q4W **From W16 to W48:** BKZ 160mg Q4W	Treatment with bimekizumab 160mg Q4W in participants with active nr-axSpA demonstrated clinically meaningful improvements and statistically significant differences over placebo for the primary efficacy endpoint (ASAS40 response at Week 16) and all key secondary efficacy endpoints in the statistical hierarchy. Study participants who were initially randomized to bimekizumab either improved or maintained their response at Week 52. Study participants who switched from placebo to bimekizumab 160mg Q4W at Week 16 showed marked improvement across the spectrum of efficacy variables by Week 24, and sustained or further improvement up to Week 52.
AS0011/ US, Asia, Europe/ Completed	Phase 3, randomized, double-blind, PBO-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BKZ in study participants with active AS	**Until W12:** PBO Q4W BKZ 160mg Q4W **From W16 to W48:** BKZ 160mg Q4W	Treatment with bimekizumab 160mg Q4W in participants with active AS demonstrated clinically meaningful improvements and statistically significant differences over placebo for the primary efficacy endpoint (ASAS40 response at Week 16) and all key secondary efficacy endpoints in the statistical hierarchy. Study participants who were initially randomized to bimekizumab either improved or maintained their response at Week 52. Study participants who switched from placebo to bimekizumab 160mg Q4W at Week 16 showed marked improvement across the spectrum of efficacy variables by Week 24, and sustained or further improvement up to Week 52.
AS0008/ Europe and North America/ Completed	Phase 2b, randomized, double-blind, PBO-controlled, parallel-group, dose-ranging study to evaluate the efficacy, PK, PD, and safety of BKZ in study participants with active AS	**Until W8:** PBO Q4W BKZ 16mg Q4W BKZ 64mg Q4W BKZ 160mg Q4W BKZ 320mg Q4W **From W12 to W44:** BKZ 160mg Q4W BKZ 320mg Q4W	Data from AS0008 demonstrated that treatment with BKZ across a range of doses (16mg to 320mg) administered Q4W resulted in a statistically significant dose response in ASAS40 responder rates at Week 12 and statistically significant improvements in ASAS40 responder rates at Week 12 for each dose of BKZ vs placebo. All efficacy endpoints showed improvement with early onset (within 1 to 4 weeks after the first dose) and increased over time up to Week 12. The majority of the efficacy endpoints (ASAS20 response, ASAS40 response, ASAS5/6 response, ASAS-PR, CRP, ASDAS-CRP, ASDAS-CRP disease status, BASDAI, all ASAS components, MASES, and PhGADA) showed further improvement and increased over time from Week 12 to Week 48. For BASMI, SF-36 MCS, MOS Sleep Scale, ASQoL, and HADS scores, Week 12 results were generally maintained or increased through Week 48.
AS0009/ Europe and North America/ Ongoing	Phase 2b OLE study to evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of BKZ in study participants with active AS who completed AS0008	BKZ 160mg Q4W until W204	Following long-term treatment with BKZ at 160mg Q4W, improvements from AS0008 Baseline observed at AS0008 completion were consistently maintained through all AS0009 visits (up to data cut at ≈2 years) in ASAS response, BASDAI, ASDAS-CRP, ASDAS-MI, ASDAS-CII, ASDAS-ID, BASFI, BASMI, MASES, PGADA, total and nocturnal spinal pain, SF-36 PCS, ASQoL, and hs-CRP. The maintenance in efficacy was similar in AS0009 study participants who had received BKZ 320mg and 160mg at the completion of AS0008.

Study number / Country or region(s) / Status	Study design	Dose regimen	Efficacy results/Conclusions
AS0013/ Europe, North America, Asia Pacific/ Completed	Phase 2a, randomized, study participant-blind, Investigator-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of BKZ compared to CZP in study participants with active AS	**BKZ:** 160mg Q2W until W10/ 320mg Q4W from W12 to W44 **CZP:** 400mg at W0, W2, and W4 (loading dose) followed by 200mg at W6, W8, and W10/ 400mg Q4W from W12 to W44	The primary efficacy endpoint was the change from Baseline in ASDAS at Week 12. Based on the primary Bayesian analysis, the estimated posterior probability of the change from Baseline in ASDAS being numerically higher in the BKZ group compared with the CZP group (ie, posterior probability of a difference >0) was 88.4%. Therefore, the predefined criterion for proof-of-concept (ie, a posterior probability of ≥97.5%) was not met; however, the overall positive efficacy results support that both BKZ and CZP were effective treatments for study participants with active AS.
AS0014/ US, Asia, Europe/ Ongoing	Phase 3 OLE study to evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of BKZ administered over a period of up to 108 weeks to study participants with active axSpA who completed AS0010 and AS0011	BKZ 160mg Q4W until W108	AS0014 is an ongoing OLE study. Results in Japanese participants: A total of 21 Japanese study participants with axSpA had safety and efficacy data available as of the data cut-off date of [redacted] 20[redacted] for the AS0014 Week 16 Japan CSR. As of the data cut-off date for this interim CSR ([redacted] 20[redacted]), treatment with bimekizumab provided maintenance of efficacy as assessed by ASAS response and other efficacy endpoints in Japanese study participants with active axSpA. This benefit was observed regardless of self-administration status. The ASAS40 and ASAS20 response rates by self-administration status were maintained by visit through Week 28.

AS=ankylosing spondylitis; ASAS=Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASAS20, 40, 5/6=Assessment of SpondyloArthritis International Society 20%, 40%, 5 out of 6 response criteria; ASAS-PR=ASAS partial remission; ASDAS=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASDAS-CII=ASDAS-clinically important improvement; ASDAS-ID=ASDAS inactive disease; ASDAS-CRP=ASDAS – C-reactive protein; ASDAS-MI=ASDAS major improvement; ASQoL=Ankylosing Spondylitis Quality of Life; (nr-)axSpA=(nonradiographic) axial spondyloarthritis; BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI=Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BKZ=bimekizumab; CZP=certolizumab pegol; (hs-)CRP=(high sensitivity) C-reactive protein; HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale; MASES=Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MCS=Mental Component Summary; MOS=Medical Outcomes Study; OLE=open-label extension; PBO=placebo; PCS=Physical Component Summary; PD=pharmacodynamic(s); PGADA=Patient's Global Assessment of Disease Activity; PhGADA=Physician's Global Assessment of Disease Activity; PK=pharmacokinetic(s); Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; SF-36 PCS=Short-Form 36-item Health; W=week
Data sources: AS0008 CSR, AS0009 Interim CSR, AS0013 CSR, AS0010 Final CSR, AS0011 Final CSR, AS0014 Week 16 Japan CSR